

Revist@

Actualidad Médica

Actual. Med. (2009) Vol. 94/2009/nº777 (edición impresa)

**El aislamiento de células
epiteliales corneales a partir
del limbo esclerocorneal
humano.
Pág. 008**

**Microscopía electrónica con
electrones secundarios y
retrodispersos en el esmalte
del diente fluorótico.
Pág. 031**

**Clásicos de la medicina.
Hace 50 años.
Pág. 054**

**Reabsorción de bordes
residuales en hueso
mandibular. Patología y
calidad de vida.
Pág. 037**

Gripe clásica y actual

ÍNDICE

Editorial

La Medicina y las Ciencias de la Salud ante el Espacio Europeo de Educación Superior. <i>Antonio Campos</i>	004
---	-----

Originales

Aislamiento de células epiteliales corneales a partir del limbo esclerocorneal humano. <i>Miguel González Andrades</i>	008
Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con alopecia androgenética: síndrome metabólico y ateromatosis carotídea. <i>Salvador Arias Santiago</i>	014
Modificación de la composición de ácidos grasos de cadena larga en los fosfolípidos del plasma materno - fetal tras la suplementación dietética durante el embarazo. <i>Gloria Marchal Corrales</i>	024
Microscopía electrónica con electrones secundarios y retrodispersos en el esmalte del diente fluorótico. <i>Inmaculada Cabello Malagón</i>	031

Revisiones

Reabsorción de bordes residuales en hueso mandibular. Patología y calidad de vida. <i>Renato Nieto Aguilar</i>	037
Gripe clásica y actual. <i>María del Carmen Maroto Vela</i> <i>Gonzalo Piédrola Angulo</i>	042

Docencia

Modelos didácticos para el autoaprendizaje. <i>Miguel Alaminos</i>	049
--	-----

Otras secciones

Clásicos de la medicina. Hace 50 años.	054
Valor de la confianza en la comprensión y el tratamiento de las afecciones circulatorias y especialmente en las variaciones de la tensión arterial. <i>G. Marañón</i>	
Crítica libro. Medicina regenerativa e ingeniería tisular. Del laboratorio a la clínica. Daniel Ascencio González. <i>Pascual Vicente Crespo Ferrer</i>	066

ACTUALIDAD
MÉDICA

La Medicina y las Ciencias de la Salud ante el Espacio Europeo de Educación Superior

Antonio Campos (1)

Resumen

La situación del profesorado de Ciencias de la Salud se incardina entre las directrices de una profesión regulada por diversas directivas europeas y la normativa del Espacio Europeo de Educación Superior establecida al amparo del principio de subsidiariedad europeo. El presente editorial desarrolla las características de ambas situaciones y realiza un análisis DAFO (Debilidades, Amenazas, Fortalezas y Oportunidades) a partir del cual se valoran las oportunidades que se derivan de ambas situaciones.

Abstract

The position of the professional teachers and professors in the field of Health Sciences is found in the interlink between the normative of a profession regulated by diverse European directives and the normative of the European Space of Higher Education established in base of the principle of subsidiarity. In the present Editorial we discuss the main features of both situations and we make a SWOT analysis (Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats) in order to evaluate the major opportunities that arise from both situations.

Uno de los cambios mas importantes que ha tenido lugar en los tiempos recientes ha sido , sin duda, la creación y el desarrollo en la segunda mitad del siglo XX de la Unión Europea. En efecto a través de una serie de tratados que van desde el firmado en París en 1951 hasta el reciente de Lisboa, se han creado las bases del mercado único europeo y de lo que se conoce como la Europa de las cuatro libertades: un área geográfica sin fronteras en la que las personas, mercancías, servicios y capitales pueden moverse libremente.

La Unión Europea que es la estructura político-administrativa resultante de este proceso actúa, al servicio de dicho propósito, utilizando básicamente dos mecanismos básicos: la regulación y la subsidiariedad. Mediante el primer mecanismo lo hace a través de distintos instrumentos denominados Recomendaciones, Decisiones, Regulaciones o Directivas. Mediante estas últimas, las Directivas europeas, cada Estado miembro debe trasladar la normativa europea a la normativa propia de cada uno de los Estados miembros, y esto es lo que ha ocurrido con las profesiones de la salud, con el fin de garantizar el cumplimiento de las cuatro libertades a las que

con anterioridad se hacia referencia. Las profesiones sanitarias, en el seno de la Unión Europea, están reguladas por tanto por Directivas europeas, que han ido estableciendo sucesivamente los criterios necesarios para el mutuo reconocimiento de títulos por parte de los diferentes países miembros de la Unión. Como consecuencia de ello las profesiones sanitarias son profesiones reguladas, con una formación similar y con una estructuración muy semejante en los distintos países.

Entre las Directivas mas importantes en este ámbito destacan las Directivas del Consejo 75 / 363 y 364 / CEE que tienen por objetivo coordinar las condiciones de formación del médico y la creación de un Comité Consultivo para la formación de médicos que elabore recomendaciones sobre la formación de los mismos en los países miembros. El objetivo último es garantizar un nivel elevado de formación para el reconocimiento de diplomas y el acceso a las actividades profesionales. Otras directivas importantes que inciden en la formación son la Directiva del Consejo 86 / 457 / CEE relativa a la medicina general, la Directiva del Consejo 93 / 16 / CEE relativa a la profesión de médicos y la Directiva del Consejo

1) *Catedrático de Histología de la Universidad de Granada. Ha sido Decano de la Facultad de Medicina de Granada, Presidente de la Conferencia Española de Decanos, Presidente de la Asociación de Facultades de Medicina de Europa y representante de España en el Comité Consultivo para la formación de médicos de la Unión Europea. En la actualidad es Editor de Actualidad Médica*

05 / 36 / UE relativa al reconocimiento de cualificaciones profesionales.

Entre las recomendaciones del Comité Consultivo, ya en 1993, se establecían las siguientes: impulsar como objetivos básicos la adquisición de conocimientos, destrezas, actitudes y valores éticos, preparar al estudiante para asumir cambios en la formación postgraduada y continuada, establecer una enseñanza centrada en el estudiante y no en las materias, orientar médicamente las disciplinas preclínicas, fortalecer la relación profesor-alumno y alumno-paciente, desarrollar la enseñanza clínica fuera del hospital, adecuar aprendizaje y examen y, por último, desarrollar un examen final europeo.

Las políticas de la Unión Europea en materia de educación, juventud y cultura se rigen, sin embargo, por el principio de subsidiariedad. El "principio de subsidiariedad" significa que las decisiones de la UE deben tomarse tan próximas al ciudadano como sea posible. La Unión no adopta medidas (excepto en asuntos para los cuales es la única responsable) a menos que ello resulte más eficaz que la adopción de medidas a nivel nacional, regional o local.

La Unión Europea no dispone, por tanto, de una «política común de educación». Su política consiste en impulsar la cooperación entre los Estados miembros. La UE ofrece a este respecto cooperación multinacional en las políticas de educación (Tratados), sistemas de intercambio y oportunidades de aprendizaje entre países (Programas Sócrates, Erasmus, Tempus), proyectos innovadores de enseñanza y educación (Proyecto Tunning) y redes de expertos académicos y profesionales (Red Medine).

El Espacio Europeo de Educación Superior (EEES) y el proceso de convergencia europeo están incardinados, por tanto, en el principio de subsidiariedad y es fruto de los trabajos de sucesivos consejos de ministros de educación de los países europeos. Es por ello que la implantación del espacio europeo de educación y el proceso de convergencia europea tienen en cada país un marco de implantación propio debido al principio que rige la educación en Europa. Los objetivos generales del proceso de convergencia son bien conocidos. De un modo muy elemental, pueden esquematizarse en los siguientes:

- 1) Adoptar un sistema fácilmente legible y comparable de titulaciones, cuyo aspecto central sea la transparencia y la comunicación de los

currícula y cuya finalidad sea el reconocimiento europeo de títulos.

- 2) Adoptar un sistema de créditos fácilmente reconocible que promueva la movilidad intereuropea de profesores, estudiantes y personal vinculado a la Universidad, al amparo del éxito de los programas Erasmus, Sócrates y Tempus de la Unión Europea.

- 3) Adoptar un Sistema Universitario Europeo de calidad, competitivo con el existente en Estados Unidos, capaz de atraer estudiantes de pre y postgrado de todo el mundo en el marco de la Estrategia de Lisboa.

Es fácil colegir que en el ámbito de las ciencias de la salud y, muy específicamente, en la formación de los médicos, muchos de estos objetivos están ya establecidos en las Directivas Europeas a las que ya se han hecho referencia.

La adaptación legislativa realizada en España para la convergencia europea ha consistido en la promulgación de varios Reales Decretos que van desde el procedimiento para el denominado suplemento europeo al título hasta la regulación de los estudios de postgrado.

La enseñanza de la medicina, y en general de las ciencias de la salud es, por tanto, singular por tratarse, por un lado, de la docencia de unas profesiones reguladas y por otro por estar incardinada dicha docencia en un proceso educativo sometido a la subsidiariedad. La adaptación de los estudios en ciencias de la salud y, muy especialmente, de los estudios de medicina, requieren:

- 1) La necesidad de correlacionar Directivas Europeas y Normativa del EEES.
- 2) La necesidad de asegurar criterios de calidad vinculados a indicadores asistenciales relacionados con las estructuras hospitalarias y de atención primaria existentes en el Sistema Nacional de Salud y
- 3) La necesidad de diferenciar formación especializada y formación permanente en la titulación.

A continuación se expone un análisis DAFO atendiendo a la singularidad previamente

expuesta. Como se muestra en los Cuadros 1 y 2, los resultados ponen de relieve que, con independencia de los criterios de regulación que establecen las directivas vigentes, el estímulo a la movilidad, el establecimiento de criterios comparativos y la introducción de la formación competencial son fortalezas a aprovechar del nuevo sistema y que la posibilidad de adaptar los Planes de Estudio a las nuevas orientaciones de la educación médica, de proyectar el programa de formación especializada español al EEES y de

aprovechar el Postgrado para la formación de profesores médicos y sanitarios en el área preclínica son oportunidades a aprovechar asimismo del nuevo sistema. Las amenazas y debilidades son, sin embargo, muy preocupantes como quedan reflejadas en el cuadro 2 y será necesario, en consecuencia, adoptar una actitud vigilante y activa para que las mismas no superen a las oportunidades y fortalezas que pudieran derivarse del proceso de convergencia.

Fortalezas:

- Favorece la movilidad
- Establece criterios comparativos
- Introducción de la formación competencial

Oportunidades:

- Adaptar los Planes de Estudio a las nuevas orientaciones de la educación médica
- Proyectar el programa de formación especializada español al EEES
- Aprovechar el Postgrado para la formación de profesores médicos en preclínica

Cuadro 1. Resultados del análisis DAFO realizado en el que se muestran los aspectos positivos (fortalezas y oportunidades) que ofrece el Espacio Europeo de Educación Superior en relación con las directrices de las profesiones sanitarias reguladas.

Debilidades:

- Carácter homogéneo e impositivo generalizado
- Dificultad de integración Básica - Clínica en los dos primeros ciclos (Grado y Máster)
- Dificultad de integrar programas de Residencia con el Postgrado (Máster y Doctorado)
- No relación con criterios de calidad asistencial
- Titulaciones confusas en postgrado y en formación permanente

Amenazas:

- Ocultar problemas específicos de la formación médica: Conexión Universidad y Sistema de Salud/ selección de profesorado/ financiación
- Desestructuración de un sistema de Formación MIR consolidado en el Sistema Nacional de Salud
- Profesionalización del conjunto de la Formación universitaria (competencias)
- Privatización del postgrado en la Enseñanza superior

Cuadro 2. Resultados del análisis DAFO realizado en el que se muestran los aspectos negativos (debilidades y amenazas) que ofrece el Espacio Europeo de Educación Superior en relación con las directrices de las profesiones sanitarias reguladas.

Referencias

<http://www.ugr.es/~fbd/ects/creditosects.html>
<http://europa.eu.int/comm/education/socrates/guide-es.doc>
http://www.aneca.es/modal_eval/docs/doc_conv_gral1.pdf
<http://www.nicats.ac.uk/doc/summ/guidelines.pdf>
<http://147.83.2.29/salamanca2001/documents/trends/trends.PDF>
http://bologna-berlin2003.de/pdf/compendium_of.pdf
http://esib.org/prague/documents/seminar-short_cycle.htm
<http://europa.eu.int/comm/education/recognition/index.html>
<http://europa.eu.int/comm/education/recognition/index.html>
<http://www.bologna-berlin2003.de/>
<http://www.dented.org/dentedevolves.php3>
<http://www.esib.org/prague/>
<http://www.msmt.cz/Summit/index.html>
<http://www.qaa.ac.uk/crntwork/benchmark/phase2consult.html>
<http://www.rks.dk/trends1.htm>
<http://www.unige.ch/eua/welcome.html>

Aislamiento de células epiteliales corneales a partir del limbo esclerocorneal humano

Miguel González Andrades (1,2), Ingrid Garzón (1), Rosa Bellido (2), José Ignacio Muñoz - Ávila (2)

1) Grupo de Ingeniería Tisular, Departamento de Histología de la Universidad de Granada, España

2) Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario San Cecilio de Granada, España

Resumen

Introducción: La obtención de cultivos celulares epiteliales corneales humanos podría ser de gran utilidad tanto para la investigación básica como para su aplicación clínica en el tratamiento de diversas enfermedades corneales.

Material y Métodos: Muestras de limbo esclerocorneal procedentes de donante humano cadáver se pusieron en cultivo con medios específicos para células epiteliales con distintos factores de crecimiento. En la mitad de los cultivos se utilizaron células alimentadoras 3T3.

Resultados: Se obtuvieron cultivos primarios de células epiteliales corneales con un alto grado de proliferación, sin importar si el crecimiento se dio sobre células 3T3 o no. La tasa de contaminación de los cultivos fue menor en aquellos donde sí se encontraban estas células alimentadoras.

Discusión: La obtención de células epiteliales corneales es posible en el laboratorio a partir de pequeñas biopsias del limbo esclerocorneal tras su expansión en cultivo, utilizando una técnica de cultivo estándar, fácilmente reproducible.

Palabras clave: limbo esclerocorneal, ingeniería tisular, epitelio corneal, cultivos celulares.

Abstract

Introduction: The achievement of human corneal epithelial cultures could be useful not only for research purposes, but also for clinical applications in the treatment of several corneal diseases.

Material and Methods: Sclerocorneal limbi were obtained from human donors and cultured in specific medium containing several hormones and growth factors. Half of the cultures were established using a layer of 3T3 feeder cells.

Results: we obtained primary cultures of corneal epithelial cells with a high proliferation rate in culture. No relationship with the use of a 3T3 feeder cell layer was found, but the likelihood of fibroblast contamination in the epithelial cultures was lower when these cells were used.

Discussion: Establishing primary cultures of corneal epithelial cells from small explants of limbal tissue is a technique that can be carried out in the laboratory using standard culture methods.

Key words: corneal limbus, tissue engineering, corneal epithelium, cell culture.

1. Introducción

El limbo esclerocorneal es una zona de transición entre la córnea y la esclerótica. Histológicamente, el epitelio del limbo es la zona que separa el epitelio columnar conjuntival del epitelio escamoso estratificado

de la córnea. El estroma corneal pierde aquí su transparencia, y sus láminas pierden su disposición ordenada, las fibras de colágeno aumentan de tamaño y su disposición es más parecida a las de la esclera (1).

Aunque el tamaño del limbo esclerocorneal es muy reducido, su papel es fundamental en la fisiología del polo anterior del globo ocular, cumpliendo para ello distintas funciones de las cuales destacamos las siguientes: nutrición de la córnea periférica, cicatrización corneal, regeneración del epitelio corneal, inmunovigilancia y respuestas de hipersensibilidad y función de barrera, para impedir que el tejido conectivo escleral y conjuntival alcance la córnea (1). Probablemente, la más importante de dichas funciones es la de actuar como reservorio de células madre del epitelio corneal y, por tanto, permitir la regeneración y mantenimiento de este epitelio; para ello, el limbo esclerocorneal presenta unas zonas especializadas con una rica vascularización e inervación, más prominentes en el limbo superior e inferior, denominadas "empalizadas limbares de Vogt" (2) en las cuales se origina el epitelio corneal a partir de las células basales de estas estructuras. Se trata de células madre de diferenciación epitelial (3) que están fuertemente unidas a la membrana basal (4). Estas células madre poseen una alta actividad mitótica, caracterizada por una división celular asimétrica.

Además, debido a su importante papel en el mantenimiento del epitelio corneal, cualquier patología que afecte al limbo esclerocorneal puede desembocar en un daño grave para el epitelio de la córnea. En concreto, el déficit de células madre limbares produce una inadecuada regeneración del epitelio corneal, provocando defectos epiteliales persistentes, y un fracaso de la barrera corneal, que se asocia a la invasión de la córnea por parte del epitelio conjuntival, pudiéndose acompañar posteriormente de una inflamación crónica con alteración de la transparencia corneal (5)(6).

En este contexto, el presente trabajo tiene por objeto describir un método para el aislamiento de células epiteliales a partir de limbos esclerocorneales obtenidos de donantes humanos. Para ello se procedió a la extracción de los mismos, aislándolos y cultivándolos para obtener cultivos celulares primarios de epitelio corneal, eventualmente útiles para la ingeniería tisular y otras aplicaciones biomédicas. En el trabajo evaluamos los efectos que genera la utilización o no de células alimentadoras en el desarrollo y mantenimiento de los cultivos.

2. Materiales y métodos

2.1 Obtención de córneas y limbos esclerocorneales

En este trabajo se utilizaron muestras de limbo esclerocorneal correspondientes a dos trasplantes de córnea de donante cadáver. Para el transporte, las muestras se mantuvieron en frío (4° C) en medio citoprotector estéril Optisol.

Las muestras de limbo se procesaron durante las 6 horas posteriores a su llegada al laboratorio para asegurar una elevada supervivencia celular y tisular. Se lavaron dos veces en una solución estéril de PBS con penicilina, estreptomycin y anfotericina B (500 U/ml, 500 µg/ml y 1.25 µg/ml, respectivamente) para eliminar todos los restos de sangre, fibrina o materiales extraños que pudieran encontrarse adheridos a las muestras.

A continuación, los limbos esclerocorneales se examinaron bajo visión microscópica, para eliminar cualquier resto de conjuntiva, iris u otros tejidos que pudiesen contaminar o impedir el crecimiento de las células epiteliales corneales.

2.2 Aislamiento y cultivo primario de células epiteliales corneales

Para la obtención de cultivos primarios de células epiteliales, los limbos esclerocorneales se dividieron cada uno, en seis pequeños explantes de alrededor de 2 X 2 mm² y 100 µm de espesor mediante fragmentación mecánica de los mismos en condiciones de esterilidad. Para favorecer la adhesión de los explantes limbares a las superficies de cultivo, dichos explantes se depositaron con el epitelio en contacto directo con la superficie de frascos de cultivo estériles de 25 cm², desprovistos de medio de cultivo. Quince minutos más tarde, cuando los explantes se adhirieron a las superficies de cultivo, se procedió a añadir el medio de cultivo específico para células epiteliales.

Para evitar el crecimiento no deseado de queratocitos y fibroblastos, cuya tasa de proliferación es habitualmente muy superior a la de las células epiteliales de la córnea, los explantes de limbo esclerocorneal se sembraron y cultivaron bajo condiciones selectivas que favorecían el crecimiento de las células epiteliales e inhibían la adhesión y la proliferación de las células estromales procedentes de la propia muestra, según se detalla a continuación:

En primer lugar, se empleó medio de cultivo selectivo para células epiteliales, el cual favorece preferentemente el crecimiento de las células epiteliales corneales sobre los fibroblastos y los queratocitos. El medio consistió en dos partes de medio de cultivo de Dulbecco modificado por Eagle (DMEM) con L-glutamina (Sigma-Aldrich ref. D5796, Steinheim, Alemania) y una parte de medio Ham F-12 (Sigma-Aldrich Ref. N6658). Además se le añadió suero bovino fetal (SBF) a concentración final del 10% (Sigma-Aldrich ref. F9665, Steinheim, Alemania), adenina (24 µg/ml) (Sigma-Aldrich Ref. A9795), solución antibiótica y antifúngica especial para cultivos celulares (Gibco BRL Life Technologies, Karlsruhe, Alemania) hasta una concentración final del 1% (equivalente a 100 U/ml de penicilina G, 100 µg/ml de estreptomycin y 0.25 µg/ml de anfotericina B) y factores de crecimiento para células epiteliales en cultivo: insulina (5 µg/ml) (Sigma-Aldrich Ref. I2767), triiodotironina (1.3 ng/ml) (Sigma-Aldrich Ref. T5516), toxina colérica (8 ng/ml) (Sigma-Aldrich Ref. C3012), hidrocortisona (0.4 µg/ml) (Sigma-Aldrich Ref. H0888) y factor de crecimiento epidérmico EGF (10 ng/ml) (Becton-Dickinson Ref. 354052, Lincoln Park, Nueva Jersey, EEUU).

En segundo lugar, la mitad de los explantes esclerocorneales se sembraron en frascos de cultivo de 25 cm² de superficie que contenían una capa de células alimentadoras 3T3 (ECACC 85022108) inactivadas a una densidad de $8-10 \times 10^3$ células/cm². La inactivación de las células 3T3 se llevó a cabo mediante irradiación (6.000 rads) o mediante tratamiento con mitomicina C de *Streptomyces caespitosus* (10 mg/ml) (Sigma-Aldrich Ref. M4287, Saint Quentin-Fallavier, Francia) durante 2 horas a 37°C. En la otra mitad de los casos, se prescindió de esta capa de células alimentadoras, cultivándose los explantes esclerocorneales directamente en frascos de cultivo de 25 cm².

Posteriormente, las células se incubaron a 37°C con un 5% de dióxido de carbono, en condiciones estándar de cultivo celular. Los medios de cultivo se renovaron cada tres días.

2.3 Análisis estadístico

Para la comparación de tasas de crecimiento correspondientes a métodos de cultivo celular, se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. Para la identificación de diferencias entre diferentes porcentajes, se usó el test exacto de Fisher. En todos los casos, se seleccionó un valor de

significación α del 5% como nivel de significación estadística para los tests de doble cola.

3. Resultados

Las células de epitelio corneal se obtuvieron a partir de explantes tisulares de limbo esclerocorneal humano, los cuales se cultivaron usando medios y técnicas de cultivo celular estándar. Los explantes limbares se cultivaron directamente sobre frascos de cultivo en presencia o ausencia de células de soporte 3T3 inactivadas.

En ausencia de la capa alimentadora de células 3T3, las células de epitelio corneal tienden a migrar desde el explante (fig. 1A) alrededor del 5º día de cultivo, para alcanzar la confluencia y formar una monocapa de células después de 17,5 días de cultivo ($17,5 \pm 2,5$ días) (fig. 1C). En presencia de la capa alimentadora de células 3T3, las células epiteliales corneales comienzan a desplazar a las células alimentadoras y a adherirse a la superficie del cultivo alrededor del 7º día de cultivo (fig. 1B), alcanzando la confluencia en 29,5 días ($29,5 \pm 1,5$ días) (fig. 1D). Una vez cultivadas, las células de epitelio corneal muestran una morfología típica poliédrica (fig. 1B). A diferencia de los resultados obtenidos y publicados por otros autores (7), que refieren un crecimiento más rápido de las células epiteliales cuando éstas son cultivadas con células 3T3, las diferencias en nuestro estudio no fueron estadísticamente significativas ($p > 0.05$ para la prueba U de Mann-Whitney), por lo que la tasa de proliferación de las células epiteliales fue similar en ambos grupos (con o sin células alimentadoras de soporte). No obstante, el uso de la capa alimentadora previno la contaminación estromal del cultivo de epitelio, que apareció en el 40% de los casos en los que las células epiteliales se cocultivaron con las células 3T3, mientras que esta contaminación se detectó en el 80% de los cultivos sin la capa alimentadora. Las diferencias fueron estadísticamente significativas para el test exacto de Fisher ($p < 0.001$).

4. Discusión

La obtención de cultivos celulares primarios a partir de muestras de limbo esclerocorneal humano presenta una gran utilidad, tanto en investigación básica, como en clínica (8).

Desde años atrás, se han intentado mantener en cultivo distintos tipos de estirpes celulares no neoplásicas, con la dificultad que supone el hecho de que las células euplálicas presenten un crecimiento limitado a varias generaciones. Durante las dos últimas décadas, se ha avanzado notablemente en el cultivo de células epiteliales procedentes del limbo esclerocorneal humano, aunque el cultivo celular a partir de biopsias del mismo aún presenta dificultades (9)(10)(11).

En el presente trabajo, se describe una técnica para la obtención de cultivos celulares primarios a partir de explantes de limbo esclerocorneal humano. El método llevado a cabo por nuestro grupo es una modificación de la metodología propuesta inicialmente por Ebato et al (12) para el cultivo de células epiteliales corneales, y modificado posteriormente por varios autores (13). Mediante esta técnica, hemos conseguido individualizar con éxito una de las principales estirpes celulares existentes en la córnea, concretamente, células epiteliales corneales.

Las posibles aplicaciones de estas células humanas mantenidas en cultivo procedentes del limbo esclerocorneal son múltiples. Por un lado, el estudio de la ultraestructura (14) de una de las principales células que constituyen la córnea, se puede llevar a cabo utilizando estas células de gran capacidad proliferativa. Por otro lado, los estudios funcionales, farmacológicos o de expresión génica, son muy difíciles de llevar a cabo en biopsias corneales o limbares de pequeño tamaño, por lo que la posibilidad de contar con una cantidad prácticamente ilimitada de células puede abrir nuevas perspectivas en estos campos (15)(16)(17). Finalmente, disponer de uno de los principales componentes celulares de la córnea posibilita la fabricación de tejidos vivos en el laboratorio para su eventual uso en oftalmología (18)(19), no sólo para su utilización en la construcción de córneas biológicas organotípicas mediante ingeniería tisular, sino, además, abre nuevos campos de investigación relacionados con el tratamiento de la patología de la superficie ocular, incluyendo implantes de células expandidas ex

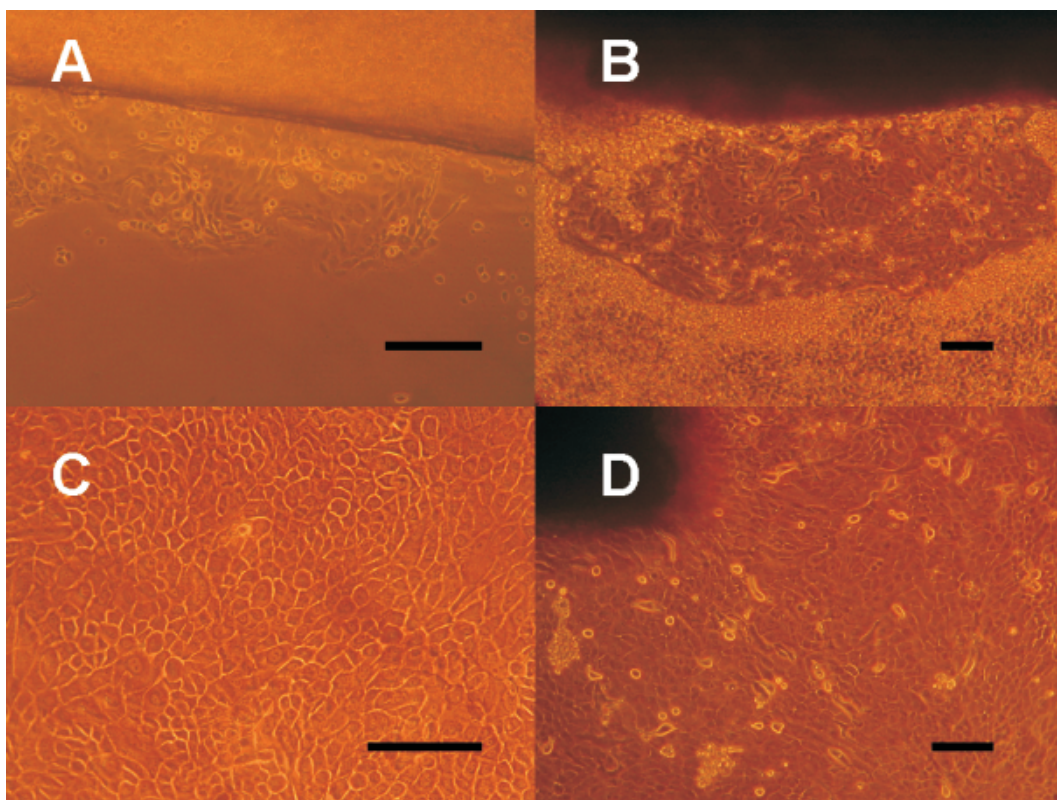


Figura 1: Imágenes de microscopía óptica de contraste de fase, de cultivos de epitelio corneal humano: inicialmente, las células epiteliales crecen a partir del explante de limbo esclerocorneal, formando una isla (fig. A, sin células alimentadoras 3T3) que desplaza a las células de soporte 3T3 cuando estas se utilizaron en el cultivo (fig. B). Tras varios días de cultivo, las células alcanzaron su confluencia tanto en ausencia (fig. C) como en presencia de células 3T3 (fig. D). Escala: 200µm.

vivo con o sin la utilización de soportes de membrana amniótica (20)(21)(22), etc. En este sentido, los grandes avances experimentados en la ingeniería tisular han permitido construir tejidos como la piel, el urotelio, la mucosa oral y la córnea (10)(18)(23).

La técnica que desarrollamos en el presente trabajo, basada en el cultivo de explantes de limbo esclerocorneal, demostró una elevada eficiencia a la hora de generar cultivos celulares confluentes. Frente a otras técnicas más complejas basadas en la individualización de las células madre del limbo esclerocorneal, la técnica de explantes es técnicamente sencilla y puede ser llevada a cabo incluso sobre fragmentos de tejido de muy reducido tamaño. De este modo, un pequeño fragmento de biopsia del limbo esclerocorneal podría generar un elevado número de células epiteliales corneales en un periodo de tiempo relativamente corto, gracias a la propagación y diferenciación de las células madre del limbo esclerocorneal (19).

Al mismo tiempo, el uso de una capa alimentadora de células previamente inactivadas (células 3T3 de embrión de ratón), se ha relacionado en estudios previos con una mayor tasa de proliferación en células de epitelio corneal cultivado, respecto a cultivos sin esta capa alimentadora (7)(24). Nuestros resultados, sin embargo, mostraron que las células de epitelio corneal presentan niveles de crecimiento similares con o sin la capa de células alimentadoras, aunque esta técnica de cultivo ayudó a evitar la eventual contaminación del cultivo por células estromales. Al mismo tiempo, la utilización de células y otros elementos de origen animal a nivel hospitalario en ensayos sobre humanos está muy restringida en la mayoría de los países por su posible transmisión de enfermedades xenobióticas (25). Por todo ello, creemos que la técnica de explantes de limbo esclerocorneal humano en la que no se utilizan células de soporte como ya han abogado otros grupos (26), es la más adecuada para la expansión en cultivo de células epiteliales corneales con fines biomédicos.

Financiado por: FIS 08/614

Referencias

1. Kanski JJ. Oftalmología clínica. Elsevier: Madrid; 2002.

2. Goldberg MF, Bron AJ. Limbal palisades of Vogt. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1982; 80:155-171.

3. Wolosin JM, Budak MT, Akinci MA. Ocular surface epithelial and stem cell development. *Int J Dev Biol* 2004; 48(8-9):981-91.

4. Dua HS, Azuara-Blanco A. Limbal stem cells of the corneal epithelium. *Surv Ophthalmol* 2000; 44:415-425.

5. Talbot M, Carrier P, Giasson CJ, Deschambeault A, Guerin SL, Auger FA et al. Autologous transplantation of rabbit limbal epithelia cultured on fibrin gels for ocular surface reconstruction. *Mol Vis* 2006; 12:65-75.

6. Di Iorio E, Barbaro V, Ruzza A, Ponzin D, Pellegrini G, De Luca M. Isoforms of DeltaNp63 and the migration of ocular limbal cells in human corneal regeneration. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102(27):9523-8.

7. Germain L, Carrier P, Auger FA, Salesse C, Guerin SL. Can we produce a human corneal equivalent by tissue engineering? *Prog Retin Eye Res* 2000; 19:497-527.

8. Griffith M, Watsky MA, Chia-Yang L, Trinkaus-Randall V. Epithelial cell culture: cornea. En Atala A, Lanza RB. *Methods of Tissue Engineering*. Academic Press: San Diego; 2001.

9. Nishida, K. Tissue engineering of the cornea. *Cornea* 2003; 22, S28.

10. Nishida K, Yamato M, Hayashida Y, Watanabe K, Yamamoto K, Adachi E et al. Corneal reconstruction with tissue-engineered cell sheets composed of autologous oral mucosa epithelium. *N Engl J Med* 2004; 351:1187-96.

11. Reichl S, Bednarz J, Muller-Goymann CC. Human corneal equivalent as cell culture model for in vitro drug permeation studies. *Br J Ophthalmol* 2004; 88:5608.

12. Schwab IR. Cultured corneal epithelia for ocular surface disease. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1999; 97:891-986.

13. Kim HS, Jun Song X, de Paiva CS, Chen Z, Pflugfelder SC, Li DQ. Phenotypic characterization of human corneal epithelial cells expanded ex vivo from limbal explant and single cell cultures. *Exp Eye Res* 2004; 79(1):41-9.

14. Bergmanson JP, Horne J, Doughty MJ, Garcia M, Gondo M. Assessment of the number of lamellae in the central region of the normal human corneal stroma at the resolution of the transmission electron microscope. *Eye Contact Lens* 2005; 31(6):281-7.

15. McCanna DJ, Harrington KL, Driot JY, Ward KW, Tchao R. Use of a human corneal epithelial cell line for screening the safety of contact lens care solutions in vitro. *Eye Contact Lens* 2008; 34(1):6-12.

16. Castro-Muñozledo F. Corneal epithelial cell cultures as a tool for research, drug screening and testing. *Exp Eye Res* 2008; 86(3):459-69.

17. Reichl S. Cell culture models of the human cornea - a comparative evaluation of their usefulness to determine ocular drug absorption in-vitro. *J Pharm Pharmacol* 2008; 60(3):299-307.

18. Alaminos M, Del Carmen Sanchez-Quevedo M, Munoz-Avila JJ, Serrano D, Medialdea S, Carreras I et al. Construction of a complete rabbit cornea substitute using a fibrin-agarose scaffold. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(8):3311-7.

19. Larouche D, Paquet C, Fradette J, Carrier P, Auger FA, Germain L. Regeneration of skin and cornea by tissue engineering. *Methods Mol Biol* 2009; 482:233-56.

20. Kim MK, Heo JW, Lee JL, Wee WR, Lee JH. Adhesion complex in cultivated limbal epithelium on amniotic membrane after in vivo transplantation. *Curr Eye Res* 2005; 30(8):639-46.

21. Koizumi N, Kinoshita S. Ocular surface reconstruction, amniotic membrane, and cultivated epithelial cells from the limbus. *Br J Ophthalmol* 2003; 87(12):1437-9

22. Ma DH, Yao JY, Yeh LK, Liang ST, See LC, Chen

HT et al. In vitro antiangiogenic activity in ex vivo expanded human limbal corneal epithelial cells cultivated on human amniotic membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(8):2586-95.

23. Koh CJ, Atala A. Tissue engineering, stem cells, and cloning: opportunities for regenerative medicine. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(5):1113-25.

24. Talbot M, Carrier P, Giasson CJ, Deschambeault A, Guérin SL, Auger FA et al. Autologous transplantation of rabbit limbal epithelia cultured on fibrin gels for ocular surface reconstruction. *Mol Vis* 2006; 12:65-75.

25. Notara M, Haddow DB, MacNeil S, Daniels JT. A xenobiotic-free culture system for human limbal epithelial stem cells. *Regen Med* 2007; 2(6):919-27.

26. Higa K, Shimazaki J. Recent advances in cultivated epithelial transplantation. *Cornea* 2008; 27(S1): S41-7.

Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con alopecia androgenética: síndrome metabólico y ateromatosis carotídea

Salvador Arias Santiago (1), María Teresa Gutiérrez Salmerón (1), Luisa Castellote Caballero (2), Ramón Naranjo Sintés (1)

1) Servicio de Dermatología. Hospital Universitario San Cecilio de Granada, España

2) Servicio de Radiología. Hospital Universitario San Cecilio de Granada, España

Resumen

Introducción: La relación entre la alopecia androgenética (AAG) y la afectación cardiovascular ha sido objeto de estudio por algunos autores en las últimas décadas, obteniéndose diferentes resultados en los distintos estudios epidemiológicos. El objetivo de este trabajo es conocer la prevalencia del síndrome metabólico y el grado de arterioesclerosis carotídea, en los pacientes con alopecia androgenética de inicio precoz (antes de los 35 años), y realizar una comparación con un grupo control de pacientes dermatológicos sin alopecia.

Material y Métodos: Treinta pacientes (21 varones y 9 mujeres) diagnosticados de alopecia androgenética de inicio precoz en el Servicio de Dermatología del Hospital San Cecilio, durante el período comprendido desde noviembre de 2007 a Mayo de 2008, así como treinta controles son estudiados. En ambos grupos se analizaron los criterios de síndrome metabólico que propone la ATP-III (obesidad, trigliceridemia, HDL-C, tensión arterial y glucemia), y la presencia de placa de ateroma carotídea medida mediante ecografía doppler. Otros factores de riesgo cardiovascular y estudio hormonal fueron también analizados.

Resultados: El 50% de los pacientes con alopecia androgenética cumplen criterios de síndrome metabólico frente al 13% del grupo control ($P < 0.05$). Nueve pacientes con alopecia androgenética presentaron placa de ateroma, cuatro de ellos en ambas carótidas, y en dos casos había afectación del flujo sanguíneo. En el grupo control se encontró placa carotídea unilateral en 2 pacientes ($P < 0.05$), sin afectación del flujo. El IMC (índice de masa corporal) en ambos grupos fue similar (valor medio de 27,3 para el grupo control y 28 para los pacientes con alopecia), sin embargo la obesidad abdominal y la hipertrigliceridemia, analizados de forma independiente, alcanzaron valores significativamente más altos en el grupo de alopécicos. Los niveles de testosterona fueron similares en ambos grupos, aunque los valores de SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales) fueron superiores para el grupo control, sin alcanzar significación estadística. Sin embargo los niveles de insulina y aldosterona resultaron ser mayores en el grupo de pacientes con AAG. ($P < 0.05$)

Discusión: La elevada frecuencia con la que se presenta el síndrome metabólico y la ateromatosis carotídea, en los pacientes con alopecia androgenética hace necesario un screening en este grupo para detectar precozmente a aquellos individuos en riesgo, e iniciar tratamiento preventivo antes de que se establezca la enfermedad cardiovascular.

Palabras clave: Alopecia androgenética, síndrome metabólico, ateromatosis carotídea

Abstract

Introduction: The link between androgenetic alopecia (AGA) and cardiovascular disease has been studied by several authors in recent decades, with different results being obtained from the epidemiological studies carried out. The purpose of this paper is to determine the prevalence of metabolic syndrome and the degree of carotid arteriosclerosis in patients with early-onset AGA (before the age of 35) treated at our hospital, and make a comparison with a control group of dermatology patients without AGA.

Material and Methods: Thirty patients (21 males and 9 females) diagnosed with early-onset AGA by the Dermatology Unit at San Cecilio Hospital between November 2007 and May 2008, plus a control group of another 30 patients, divided identically by sex, who were being treated for other pathologies. In both groups the criteria for metabolic syndrome proposed by the ATP-III (obesity, triglyceridaemia, HDL-C,

blood pressure and glycaemia), and the presence of carotid atheromatous plaque measured by Doppler ultrasound. Other cardiovascular risk factors and hormone studies were also considered.

Results: 50% of the AGA patients met metabolic syndrome criteria, compared with 13% in the control group ($P<0.05$). Of the AGA patients, 9 presented atheromatous plaque, 4 of them in both carotids, and in 2 cases the blood flow was affected. In the control group unilateral carotid plaque was found in 2 patients ($P<0.05$), without the blood flow being affected.

The BMI (body-mass index) was similar in the two groups (mean value of 27.3 for the control group and 28 for the AGA patients); however, abdominal obesity and hypertriglyceridaemia, analysed separately, reached significantly higher values in the alopecia group. Testosterone levels were similar in the two groups, although SHBG (sex-hormone-binding globulin) was higher in the control group, although not statistically significant. However, insulin and aldosterone levels were higher in the AGA group ($P<0.05$).

Discussion: The high frequency with which metabolic syndrome and carotid atheromatosis are found in patients with androgenetic alopecia (AGA) makes it appropriate for this group to be screened with a view to the early detection of individuals at risk, in order that preventive treatment may begin before cardiovascular disease (CVD) sets in.

Key words: Androgenetic alopecia, metabolic syndrome, carotid atheromatosis.

1. Introducción

La alopecia androgenética (AAG) es la forma más prevalente de alopecia en hombres y mujeres, determinada por dos factores fundamentales, la herencia y la acción periférica de los andrógenos. Por acción de la 5 α -reductasa, la testosterona se convierte en 5 dihidrotestosterona (5-DHT), responsable de la miniaturización folicular.

La relación entre la alopecia androgenética y la afectación cardiovascular ha sido objeto de estudio por algunos autores en las últimas décadas, obteniéndose diferentes resultados en los distintos estudios epidemiológicos. En algunos trabajos se encuentra un incremento del riesgo cardiovascular^{1,2} sobre todo en la alopecia de inicio precoz, que no se confirma en otros; posibles sesgos en algunos casos y errores metodológicos en otros podrían explicar estas diferencias.

Considerando la gran repercusión que tiene la enfermedad cardiovascular sobre la salud de la población, en términos de morbilidad y la importancia de la prevención primaria, es importante analizar la relación entre la alopecia androgenética en hombres y mujeres y su relación con factores de riesgo cardiovascular.

Planteamos un estudio piloto retrospectivo de casos y controles para conocer la prevalencia de síndrome metabólico siguiendo los criterios ATP-III y de ateromatosis carotídea en pacientes con alopecia y realizar una comparación con el grupo control.

2. Materiales y métodos

Pacientes, tanto hombres como mujeres diagnosticados de alopecia androgenética en

las consultas de Dermatología del Hospital San Cecilio, durante el período Noviembre 2007 a Mayo 2008, en los días y las consultas seleccionadas al azar para tal efecto. Asimismo se incluyeron, pacientes sin alopecia androgenética que consultaron por otras patologías constituyendo el grupo control.

Los criterios de inclusión son: la edad, entre los 35 y 55 años si son varones y entre los 35 y 65 años si son mujeres, alopecia androgenética de inicio precoz (inicio antes de los 35 años) y la aceptación por parte del paciente para participar. Se consideraron criterios de exclusión el tratamiento hormonal sustitutivo con testosterona, corticoides, la presencia de hiperaldosteronismo o neoplasias salvo el cáncer cutáneo no melanoma y el rechazo del paciente para participar en el trabajo.

Se recogieron, los siguientes datos: edad, sexo, antecedentes familiares de alopecia androgenética, tratamientos que realiza o había realizado para su alopecia, tabaquismo, antecedentes familiares de patología cardiovascular precoz (antes de los 55 años en el varón y antes de los 65 años en la mujer), antecedentes personales de patología cardiovascular, consumo de fármacos (antidiabéticos orales, hipolipemiantes y antihipertensivos). Se determinó el peso y la talla para confeccionar el índice de masa corporal (Kg/m²), el grado de alopecia según la escalas de Ludwig o de Ebling (con tres y cinco grados respectivamente), perímetro abdominal y tensión arterial que se realizó en dos mediciones en un intervalo de 10 minutos considerando el valor medio.

Los niveles séricos de glucemia basal, triglicéridos, colesterol HDL, LDL y total,

testosterona, proteína transportadora de hormonas esteroideas (SHBG), aldosterona, insulina basal, PCR, VSG, Fibrinógeno y DD se realizaron entre las 8 y 9 am. tras un periodo de 10 horas de ayuno. Con la ecografía de troncos supraórticos, se estudió la presencia de placas de ateroma (considerando como tal un grosor íntima-media superior a 1,5 mm) o engrosamiento arterial en las carótidas comunes, bulbo carotídeo y carótidas internas y externas. Mediante el sistema doppler se estudiaron anomalías en los flujos carotídeos. Para el análisis de las diferencias cualitativas

entre las variables de estudio, se utilizaron tablas de contingencia con el estadístico de 2 (chi-cuadrado) de Pearson y test exacto de Fisher, cuando no se cumplieron las condiciones para aplicar el test anterior. En el caso de variables cuantitativas se realizó estudio de comparación de medias mediante la t-student, previo análisis de la condición de normalidad con el test de Shapiro-Wilk y el test de Levene para el estudio de las varianzas. $P \leq 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

3. Resultados

3.1 Datos generales

		Pacientes (AAG)	Control
Peso media en kg (SD)		80,20 (13,53)	80,80 (15,59)
IMC media kg/m² (SD)		28 (4,1)	27,37 (4,6)
Talla cm. (SD)		169,3 (8,4)	171,8 (8,9)
Antihipertensivos (nº)		8	2
Antidiabéticos orales (nº)		2	0
Hipolipemiantes (nº)		0	0
Antecedentes personales coronarios (nº)		0	1
Antecedentes familiares de patología cardiaca (nº) (OR 3,5 con IC 95% 0,6 - 18,9)	Paternos	3	2
	Maternos	2	0
	Ambos	1	0
Sedentarismo (nº)		17	14
Tabaquismo (nº)		10	9

Tabla 1. En ambos grupos se distribuyeron de forma homogénea todos los factores descritos ($P > 0.05$)

Se estudiaron 30 pacientes caucásicos con alopecia androgenética, 21 hombres (28,5% grado III de Ebling, 42,85% grado IV y 28,5% grado V) y 9 mujeres (77,7 grado II de Ludwig y 22,2 grado II). El grupo control está formado por 30 pacientes con otras enfermedades dermatológicas (21 hombres y 9 mujeres) La edad media de ambos grupos es bastante.

similar, 45,3 años (Desviación estándar, SD de 8,3) para el grupo control y 46,8 (SD 8,9) en el grupo de pacientes con AAG ($P > 0.05$). El tiempo medio de evolución de la alopecia fue de 16,4 años (SD 8,8). El 83% de los pacientes con AAG presentaban antecedentes familiares de alopecia ($P < 0,0001$. OR= 32,5 con IC 95% 7,8-135,1). En cuanto al

tratamiento para la alopecia, doce pacientes aplicaban minoxidil y sólo uno finasteride 1 mg. El 71,4% de los varones no aplicaba tratamiento alguno, mientras que en mujeres este porcentaje se reduce al 11,1%. Los valores medios del peso, talla, IMC, consumo de fármacos (antihipertensivos, antidiabéticos, hipolipemiantes), antecedentes personales y familiares de

patología cardiovascular, sedentarismo y tabaquismo y consumo de alcohol se recogen en la tabla 1. El test de comparación de medias para muestras cuantitativas (T-student) o el chi cuadrado de Pearson para cualitativas no mostraron significación estadística, asumiendo por tanto que ambos grupos son similares en la distribución de todos estos parámetros.

3.2 Síndrome metabólico

	Presencia	N	Media	T - Test de igualdad de medias (valor P)
Obesidad abdominal	Sí	30	101,43	0,036
	No	30	95,73	
Hipertrigliceridemia	Sí	30	165,80	0,048
	No	30	116,43	
HDL	Sí	30	50,80	0,66
	No	30	52,70	
TA sistólica	Sí	30	132,07	0,43
	No	30	127,80	
TA diastólica	Sí	30	82,80	0,51
	No	30	84,93	
Glucemia basal	Sí	30	108,33	0,064
	No	30	86,50	

Tabla 2. Comparación de los valores medios de obesidad abdominal (cm) hipertrigliceridemia (mg/dl) HDL-C (mg/dl), tensión arterial sistólica y diastólica (mmHg) y glucemia basal (mg/dl) en el grupo de pacientes con AAG y controles

Se analizó la presencia de síndrome metabólico siguiendo los criterios de la ATP III, (tres o más de los siguientes: obesidad abdominal >102 cm en el varón y >88 cm en la mujer, hipertrigliceridemia superior a 150 mg/dl, HDL-Colesterol inferior a 40 mg/dl en el varón y 50 mg/dl en la mujer, tensión arterial >130/85 mmHg o glucemia superior a 110 mg/dl) estando presente en 15 (50 %) pacientes con alopecia androgenética y en 4 (13,3%) individuos del grupo control. (Test exacto de Fisher P= 0,004. OR=6,5 con IC 95% 1,82-23,21).

Para analizar los factores que comprende el síndrome metabólico se realizó un estudio

individual de cada uno de ellos mediante un T-test con valores significativamente superiores en pacientes con AAG para la obesidad abdominal y la hipertrigliceridemia. El valor P para la glucemia fue de 0,06, cercano a la significación. Sin embargo la media de los valores de la tensión arterial diastólica y sistólica y del HDL colesterol fueron semejantes en ambos grupos. (Tabla 2). Se estudiaron además otros factores de riesgo cardiovascular no incluidos en los criterios de síndrome metabólico como el LDL-C (114,7 vs 102 mg/dl P=0.1) y el colesterol total (195 vs 178,1 mg/dl P=0.08) para pacientes y controles respectivamente.

3.3 Ateromatosis carotidea y estudio de flujos

Nueve pacientes (30%) con alopecia androgenética presentaron placa de ateroma, cuatro de ellos en ambas carótidas. Salvo en los dos casos en los que se halló una alteración del flujo sanguíneo (estenosis moderada-severa) y se completó el estudio con angioresonancia magnética, en el resto de los casos las placas de ateroma no producían alteración hemodinámica significativa (no estenosis). En el grupo de pacientes con AGA el 44,4% de las placas se describieron como fibro-adiposas (hiper-hipoecogénicas) y las restantes de tipo calcificadas (hiperecogénicas).

En el grupo control se encontró placa carotidea calcificada unilateral no estenosante en 2 pacientes (6,6%), sin afectación del flujo. ($P=0,041$). La OR para dicha asociación es de 6 con IC 95% (1,17- 30,71). Cuando comparamos la presencia de placa de ateroma con los criterios de síndrome metabólico encontramos en los pacientes con placa de ateroma valores superiores de glucemia (121,91 vs 91,92 mg/dl $P<0.05$) y trigliceridemia (197,09 vs 128,55 mg/dl $P<0,05$).

3.4 Parámetros de inflamación crónica

La tabla 3 relaciona los parámetros de inflamación crónica, PCR, fibrinógeno, DD y VSG con la presencia de alopecia androgenética. Los valores medios de fibrinógeno, DD y VSG fueron mayores para el grupo de alopécicos pero sin alcanzar significación estadística.

Los valores medios de fibrinógeno, DD, PCR y

VSG son mayores de forma no significativa para el grupo de pacientes con síndrome metabólico. Los valores medios de fibrinógeno, DD, PCR y VSG son mayores para el grupo de sujetos con placa de ateroma, con $P= 0,01$ para la VSG (18,6 vs 9,2 mmH para pacientes con y sin placa de ateroma).

	Presencia de AAG	N	Media	SD
PCR	Sí	30	,447	,5488
	No	30	,518	,6931
Fibrinógeno	Sí	30	357,67	63,634
	No	30	335,97	103,015
DD	Sí	30	147,13	160,448
	No	30	132,73	101,843
VSG	Sí	30	12,53	14,448
	No	30	9,33	6,391

Tabla 3. Comparación en ambos grupos de PCR: mg/dl; Fibrinógeno: mg/dl; DD: ng/ml; VSG: mm/Hora.

3.5 Estudio hormonal

Se realizó un estudio hormonal en ambos grupos, que incluye testosterona, insulina, aldosterona y SHBG (tabla 4). Los valores medios de testosterona fueron similares en ambos grupos, aunque cuando se analizan por sexos, son ligeramente superiores en el grupo de sujetos con alopecia. Sin embargo los valores de aldosterona e insulina fueron muy superiores para el grupo de pacientes con alopecia con $P < 0,05$. La SHBG resultó mayor en el grupo control sin alcanzar significación estadística.

La media de la insulinemia es mayor en el grupo de pacientes con síndrome metabólico (11,9 vs 7,8 microU/ml $P = 0.008$) y con placa

de ateroma (13,1 vs 8,2 micro U/ml $P = 0,008$). La presencia de hipertensión arterial diastólica (>130 mmHg) y sistólica (>85 mmHg) se relacionó con valores medios más elevados de aldosterona (182,6 vs 159,5 pg/ml para la hipertensión sistólica y 184,8 vs 159,2 pg/ml $P > 0,05$ en pacientes y controles respectivamente). Si analizamos los valores medios de aldosterona, entre los sujetos hipertensos con alopecia androgenética observamos valores de aldosterona superiores al grupo de sujetos no hipertensos con AAG. Sin embargo los sujetos sin AAG hipertensos no mostraron valores de aldosterona superiores.

	Presencia de AAG	N	Media	SD
Testosterona	Sí	30	3,8127	2,58993
	No	30	3,3343	2,49656
Aldosterona	Sí	30	200,39	143,3630
	No	30	140,213	74,5788
Insulina	Sí	30	10,847	6,8916
	No	30	7,473	3,3606
SHBG	Sí	30	21,113	34,0639
	No	30	27,913	29,8012

Tabla 4: Comparación en ambos grupos de Testosterona: ng/ml; Aldosterona pg/ml; Insulina: microU/ml; SHBG: nmol/L

4. Discusión

4.1 Datos generales

La asociación entre la alopecia androgenética y la enfermedad cardiovascular fue inicialmente sugerida por Cotton et al¹ en 1972. Desde entonces se han realizados numerosos estudios epidemiológicos para corroborar esta asociación, con diferentes resultados. La mayoría de ellos se han centrado en el análisis de la enfermedad coronaria y en pocos casos

se ha estudiado la asociación con factores de riesgo cardiovascular, como criterios de síndrome metabólico o presencia de placa de ateroma carotídea. Ambos grupos son bastante homogéneos en cuanto a la distribución de datos antropométricos como el peso, la talla y el índice de masa corporal, sin embargo el

perímetro abdominal es mayor en el grupo de alopécicos, lo que indica que se produce una redistribución de la grasa en torno a las vísceras abdominales, dato característico del síndrome metabólico. Sin embargo Hirsso et al², si encuentra diferencias estadísticamente significativas tanto en el perímetro abdominal como en el índice de masa corporal en varones con AAG.

La distribución de otros factores de riesgo cardiovascular que podrían actuar como agentes confusores como el tabaquismo, sedentarismo, antecedentes personales o familiares de patología cardíaca es homogénea en el grupo de pacientes y controles. Y aunque el grupo de pacientes con AAG consume más antihipertensivos esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

4.2 Síndrome metabólico

La mitad de los pacientes con alopecia cumplen tres o más de los criterios de síndrome metabólico, considerando como criterio imprescindible la presencia de obesidad abdominal siguiendo las últimas recomendaciones de la International Diabetes Federation. En el grupo control encontramos síndrome metabólico en el 13,3 % de los sujetos. No se han encontrado estudios en la literatura que analicen la prevalencia de síndrome metabólico en sujetos con AAG, siendo estos datos, los primeros al respecto.

La relación entre la enfermedad cardiovascular y el síndrome metabólico está bien documentada, algunos trabajos determinan que los individuos que cumplen los criterios de la ATP III tienen entre 2.59 o 3,5 más posibilidades de experimentar un evento cardiovascular en los próximos 10 años^{3,4}. Además estos autores defienden que existe una mejor correlación entre los criterios de la ATP-III y enfermedad cardiovascular que con otros de los criterios que se han definido de síndrome metabólico⁴.

La prevalencia de síndrome metabólico descrita para la población general, varía en los diferentes estudios desde el 11,7%, cifra similar a la de nuestro estudio al 30% en la población brasileña, con un valor medio en algunos trabajos publicados en España del 20%⁵⁻⁸.

La obesidad abdominal ha tenido un valor medio para los sujetos con alopecia de nuestro estudio de 101cm. frente a 95cm. del grupo control, sin embargo no existen diferencias en ambos grupos en relación al peso ni al IMC, lo que indica que en los sujetos con alopecia se

produce una redistribución abdominal de la grasa, considerándose un factor importante de riesgo cardiovascular y relacionado en muchos estudios con la resistencia a la insulina. En nuestro estudio, los sujetos con alopecia han presentado valores medios de insulina más elevados, sugerentes de una resistencia periférica a la insulina. De igual forma, los sujetos con síndrome metabólico del estudio tienen hiperinsulinemia, confirmándose que la resistencia a la insulina es un elemento clave en la patogenia del síndrome metabólico.

Mantilainen et al en el año 2009, establece ya la asociación entre la AAG de inicio precoz y la resistencia a la insulina, pero el mecanismo mediante el cual la resistencia a la insulina contribuye a la alopecia no está claro. Es posible que el exceso de insulina circulante, consecuencia de la resistencia periférica, provoque una vasoconstricción y un déficit nutricional en los folículos de cuero cabelludo, favoreciendo el efecto de la DHT en la miniaturización folicular. Klemp et al¹⁰ apuntó que la reducción del flujo sanguíneo en el cuero cabelludo podría estar relacionada con la alopecia androgenética de inicio precoz. Además se ha documentado la existencia una insuficiencia microvascular en áreas de alopecia, que conduce a una hipoxia en los tejidos¹¹.

Los valores medios de tensión arterial diastólica y sistólica, han sido ligeramente superiores en el grupo de pacientes con alopecia, pero sin alcanzar significación estadística. Probablemente el tratamiento antihipertensivo seguido por la mitad de los pacientes con alopecia e hipertensos haya reducido las diferencias entre ambos grupos. Recientemente se ha publicado un artículo que analiza la relación entre la AAG y la hipertensión. El 82 % de los pacientes de este artículo, con hipertensión (>140/90) tenían alopecia, frente al 56% de los normotensos ($P < 0.001$)¹². Los autores proponen dos explicaciones para esta asociación: la primera es que los andrógenos implicados en la patogenia de la AAG se unan a los receptores vasculares favoreciendo el aumento de la presión sanguínea y la segunda que el hiperaldosteronismo, que subyace a la mayoría de los casos de hipertensión, participe directamente en el desarrollo de la alopecia, basándose en un estudio realizado con ratones transgénicos con sobreexpresión cutánea de receptores mineralcorticoideos que desarrollaban alopecia¹³. Sin embargo no analizaron los valores de aldosterona en este estudio.

Las cifras de aldosterona en nuestros pacientes

alopécicos fueron muy superiores al grupo control (200 vs. 140 pg/ml $P < 0,05$) apoyando la segunda hipótesis, aunque no hemos encontrado diferencias en los valores tensionales medios, probablemente debido al efecto de los fármacos. En estos casos la utilización de antagonistas de la aldosterona, podría tener un doble efecto beneficioso, por un lado el control de la tensión arterial y por otro la detención de la progresión de la alopecia. El desarrollo de nuevos fármacos antagonistas selectivos de los receptores de aldosterona, podrían resultar útiles para el tratamiento de la alopecia androgenética.

Hirsso et al¹⁴, encuentra cifras tensionales más elevadas en pacientes con alopecia androgenética en relación con grupo control (65% vs. 45%) así como mayor frecuencia de diabetes y de hiperinsulinemia. Sin embargo, este mismo autor en un trabajo publicado en 2007² no encuentra diferencias estadísticamente significativas para los niveles de tensión arterial sistólica o diastólica para pacientes menores de 35 años. De igual forma en un estudio¹⁵ desarrollado en mujeres con alopecia androgenética, se establece un RR para la hipertensión de 1,69 ($P < 0,02$)

Los valores medios de HDL-C, aunque algo menores, en el caso de los pacientes con alopecia, resultaron bastante similares. Sus niveles plasmáticos están muy relacionados con el ejercicio físico. Las tasas tan elevadas de sedentarismo que encontramos en ambos grupos justifican los bajos valores de HDL y la ausencia de diferencias.

Sin embargo, los valores medios de triglicéridos son más altos en alopécicos si los comparamos con el grupo control. (165 vs. 116 mg/dl $P < 0,05$). Resultados similares obtiene Matilainen en su estudio, cuando compara la trigliceridemia en varones con 60 años revascularizados por enfermedad cardíaca con un grupo control. Estos dos parámetros fueron estudiados en la población general por Sharrett et al¹⁷ afirmando que la asociación con presencia de placa de ateroma no era muy importante, pero sin embargo se asociaban fuertemente con la enfermedad coronaria, así sugerían que los valores elevados de triglicéridos y los niveles bajos de HDL-C se relacionaban con la transición de ateroma a aterotrombosis y que por tanto el control de estos dos factores de riesgo cardiovascular es fundamental en pacientes con enfermedad subclínica.

Los valores de glucemia resultaron estar más elevados en el grupo de alopécicos en relación con el control, estando muy cerca de la significación estadística (108 vs. 86 mg/dl $P =$

0.06). El 16% de los sujetos con alopecia presentaban valores de glucemia basal alterada, sin embargo en el grupo control todos los individuos tenía glucemias inferiores a 110 mg/dl. En el estudio de Hirsso², antes referido, destaca una frecuencia de diabetes del 21% en los sujetos con alopecia androgenética y de un 12% en el grupo control. La hiperglucemia en sujetos con valores de insulina más elevados se justifica en la resistencia periférica a la acción de la insulina.

4.3 Ateromatosis carotídea y estudio de flujos

Nueve de los treinta pacientes con alopecia androgenética presentaban placas de ateroma, en cuatro de ellos la afectación era bilateral. Por el contrario solamente dos pacientes del grupo control presentaron placa de ateroma de forma unilateral. Se trata por tanto, de un dato más para evaluar al paciente en su conjunto y analizar el riesgo cardiovascular global que nos permita emprender acciones preventivas. Se asume en muchos estudios que la patogenia es similar para la aterosclerosis coronaria y cardíaca y que por tanto, la presencia de placa de ateroma carotídea predice también el daño coronario.¹⁷ No se han encontrado trabajos previos que estudien la prevalencia de ateromatosis carotídea en sujetos con AAG.

Mansouri et al¹⁵ en 2005 estudia la relación de la alopecia androgenética con la enfermedad cardíaca en mujeres. Analizan a 106 pacientes menores de 55 años, a las que les practicó un cateterismo coronario por la sospecha de enfermedad cardíaca. La alopecia androgenética estaba presente en el 29% de las pacientes con lesiones vasculares y en el 11% de las pacientes sin enfermedad coronaria. ($P = 0.01$, RR 1.26)

En marzo de 2008 se publica un nuevo trabajo sobre calvicie e infarto de miocardio¹⁸ con intención de replicar el artículo de Lescko et al¹⁹, a pesar de que establecen una OR de 1.43 (IC 95% 1.05-1.86) para el grupo de pacientes con alopecia moderada en la zona del vertex, concluyen que el patrón masculino de alopecia, no es un factor de riesgo importante para el infarto de miocardio o la aterosclerosis asintomática, aunque sólo considera los casos prevalentes de enfermedad coronaria, no analizando los pacientes que no sobreviven al evento cardiovascular o individuos con patología coronaria asintomática. Realizan un análisis de medición del grosor

íntima-media, en los sujetos sin enfermedad cardiovascular y comparan los resultados según el grado de alopecia. Se sabe que los principales factores de riesgo cardiovascular se asocian a un engrosamiento precoz arterial. No encuentran diferencias estadísticamente significativas en el grosor íntima-media según el grado de alopecia, a pesar de analizar a un número importante de pacientes. Sin embargo, no analizan si la presencia de placa de ateroma, difiere en ambos grupos, sobre todo teniendo en cuenta que para algunos autores se correlaciona mejor con el infarto de miocardio que el grosor íntima-media²⁰.

El estudio Junyent et al²¹ analiza la frecuencia de placa de ateroma en la población general, en la que se observan cifras similares a nuestro grupo control para edades similares.

4.4 Parámetros de inflamación crónica

Los valores medios de DD, fibrinógeno, VSG y PCR, fueron superiores en el grupo de pacientes con alopecia y con síndrome metabólico, sin alcanzar significación estadística. Sí fue estadísticamente significativa la asociación de la VSG con la presencia de placa de ateroma. Hirsso et al² describió un incremento de la PCR ultrasensible, en pacientes menores de 35 años con alopecia moderada o severa, a medida que aumentaba el índice cintura-cadera.

Se ha comprobado que la inflamación crónica desempeña un importante papel en la presencia de resistencia a la insulina, disfunción endotelial y enfermedad cardiovascular²². De forma que esta posible situación proinflamatoria que subyace a la alopecia androgenética y que se manifiesta con la presencia de valores medios de reactantes de fase aguda más elevados, podría favorecer el incremento de citoquinas proinflamatorias encontradas en la pared arterial y en el folículo piloso². De forma que esa microinflamación que se encuentra en el folículo piloso y que puede estar relacionada con la patogenia de la alopecia, podría ser una manifestación local de una inflamación sistémica, relacionándose con la mayor frecuencia de síndrome metabólico y de enfermedad cardiovascular en sujetos con alopecia².

4.5 Estudio hormonal

En relación al estudio hormonal realizado a

nuestros pacientes no encontramos diferencias significativas en los niveles de testosterona en ambos grupos, resultado esperable porque lo sujetos con alopecia androgenética no presentan niveles más elevados de hormonas masculinas, sino una mayor sensibilidad periférica a los andrógenos. La testosterona se transforma por acción de la 5 α -reductasa en DHT, actuando a nivel del folículo piloso y provocando la miniaturización del mismo.

Sin embargo, la SHBG tiene un valor medio inferior en el grupo de sujetos con alopecia, lo que indica que estos pacientes tienen más testosterona libre capaz de realizar sus acciones a nivel periférico²³.

Además se ha descrito la presencia de la enzima 5 α -reductasa en la capa muscular de los vasos sanguíneos²⁴, de forma que la testosterona es convertida por la acción de dicha enzima en DHT, estimulando la síntesis de la musculatura lisa de los vasos. Podríamos explicar por tanto la relación existente entre la alopecia androgenética y la presencia de placa de ateroma, por una mayor sensibilidad de los andrógenos tanto a nivel del cuero cabelludo como en la musculatura vascular, favoreciendo en un caso la miniaturización folicular y la presencia de placa de ateroma en otro.

El incremento del tamaño muestral permitiría mejorar las limitaciones del estudio, permitiendo un análisis detallado por sexos y por grados de alopecia androgenética.

Por tanto, la relación entre la AAG y la enfermedad cardiovascular, puede explicarse por diferentes mecanismos, como son la hiperinsulinemia, los valores más elevados de aldosterona o parámetros de inflamación crónica o una mayor sensibilidad de la 5- α reductasa a nivel arterial y del cuero cabelludo. Según los resultados de este estudio creemos, que la alopecia androgenética en hombres y mujeres puede ser un marcador de factores de riesgo cardiovascular y que la realización de un screening cardiovascular en estos pacientes puede ser útil para detectar a aquellos individuos en riesgo en iniciar tratamiento preventivo.

Referencias

1. Cotton SG, Nixon JM, Carpenter RG, et al. Factors discriminating men with coronary heart disease from healthy controls. *Br Heart J* 1972; 34: 458-64
2. Hirsso P, Rajala U, Hiltunen L, Jokelainen J, Keinänen-kiukaanniemi S, Näyhä S. Obesity and Low-Grade Inflammation among Young Finnish Men with Early-Onset Alopecia. *Dermatology* 2007;214:125-129
3. Assmann G, Schulte H, Seedorf U. Hlt201672127U_Hlt201672127. Cardiovascular risk

assessment in the metabolic syndrome: results from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32 Suppl 2:S11-6

4. Choi KM, Kim SM, Kim YE, Choi DS, Baik SH, Lee J; International Diabetes Federation. Prevalence and cardiovascular disease risk of the metabolic syndrome using National Cholesterol Education Program and International Diabetes Federation definitions in the Korean population. *Metabolism*. 2007;56:552-8

5. Lameira D, Lejeune S, Mourad JJ. Metabolic syndrome: epidemiology and its risks *Ann Dermatol Venereol*. 2008 Feb;135 Suppl 4:S249-53

6. Salaroli LB, Barbosa GC, Mill JG, Molina MC. Prevalence of metabolic syndrome in population-based study, Vitória, ES-Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51:1143-52

7. Martínez Candela J, Franch Nadal J, Romero Ortiz J, Cánovas Domínguez C, Gallardo Martín A, López Yepes ML. Predictive capacity of the diagnostic criteria of metabolic syndrome on the insulin-resistance and the coronary risk *Med Clin (Barc_Hlt201675252)_Hlt201675252*. 2007; 3;129:601-6

8. Calbo Mayo JM, Terrance de Juan I, Fernández Jiménez P, Rodríguez Martín MJ, Martínez Díaz V, Santisteban López Y, et al. Prevalence of metabolic syndrome in the province of Albacete (Spain) *Rev Clin Esp*. 2007;2072:64-8

9. Matilainen V, Koskela P, Keinänen-Kiukaanniemi S. Early androgenetic alopecia as a marker of insulin resistance. *Lancet*. 2000; 30;356:1165-6.

10-Klemp P, Peters K, Hansted B. Subcutaneous blood flow in early male pattern baldness. *J Invest Dermatol*. 1989;92:725-6.

10. Goldman BE, Fisher DM, Ringler SL. Transcutaneous PO2 of the scalp in male pattern baldness: a new piece to the puzzle. *Plast Reconstr Surg*. 1996 May;97(6):1109-16.

11. Ahouansou S, Le Toumelin P, Crickx B, Descamps V. Association of androgenetic alopecia and hypertension. *Eur J Dermatol* 2007;17:220-2

12. Sainte Marie Y, Toulon A, Paus R, Maubec E, Cherfa A, Grossin M, et al. Targeted skin overexpression of the mineralocorticoid receptor in mice causes epidermal atrophy, premature skin barrier formation, eye abnormalities, and alopecia. *Am J Pathol*. 2007;171:846-60.

13. Hirsso P, Laakso M, Matilainen V, Hiltunen L, Rajala U, Jokelainen J et al. Association of insulin resistance linked diseases and hair loss in elderly men. Finnish population-based study. *Cent Eur J Public Health*. 2006;14(2):78-81.

14. Mansouri P, Mortazavi M, Eslami M, Mazinani M. Androgenetic alopecia and coronary artery disease in women *Dermatol Online J*. 2005 1;11:2.

15. Matilainen V, Paavo K. M, Sirkka M et al. Early onset of androgenetic alopecia associated with early severe coronary heart disease: a population- based, case control study. *J Cardiovasc Risk* 2001; 8:147-151.

16. Sharrett AR, Sorlie PD, Chambless LE, Folsom AR, Hutchinson RG, Heiss G, et al. Relative importance of various risk factors for asymptomatic carotid atherosclerosis versus coronary heart disease incidence: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*. 1999 1;149:843-52.

17. Shahar E, Heiss G, Rosamond WD, Szklo M. Baldness and myocardial infarction in men: the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol*. 2008 15;167:676-83.

18. Lescko SM, Rosenberg L, Shapiro S. A case-control study of baldness in relation to myocardial infarction in men. *JAMA*. 1993; 269: 998-1003

19. Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O ,

Stensland E, Wilsgaard T, Løchen ML, et al. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: a 6-year follow-up study of 6226 persons: the Tromsø Study. *Stroke*. 2007 ;38:2873-80.

20. Junyent M, Gilabert R, Núñez I, Corbella E, Vela M, Zambón D et al. Ecografía carotídea en la evaluación de la aterosclerosis preclínica. Distribución de valores de grosor íntima-media y frecuencia de placas de ateroma en una cohorte comunitaria española. *Med Clin*. 2005;125: 770-4

21. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW: C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:972-78

22. Dusková M, Cermáková I, Hill M, Vanková M, Sámalíková P, Stárka L. What may be the markers of the male equivalent of polycystic ovary syndrome? *Physiol Res*. 2004;53(3):287-94.

Modificación de la composición de ácidos grasos de cadena larga en los fosfolípidos del plasma materno - fetal tras la suplementación dietética durante el embarazo

Gloria Marchal (1), África Caño (1), María del Carmen Ramírez (2), Támas Décsi (3), Berthold Koletzko (4), Cristina Campoy (5)

1) Departamento de Obstetricia y Ginecología. Universidad de Granada. España

2) Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Granada. España

3) Department of Paediatrics. University of Pécs. Hungary

4) Department of Paediatrics. Ludwig-Maximilians University of Munich. Germany

5) Departamento de Pediatría. Universidad de Granada. España

Resumen

Introducción: La suplementación nutricional con DHA. 5-MTHF, DHA+5-MTHF durante la segunda mitad del embarazo produce efectos bioquímicos en las madres y sus recién nacidos.

Material y métodos: A 153 mujeres sanas embarazadas, 18-40 años, en SG 201, se les asignó de forma aleatoria, doble ciego, cuatro suplementos (DHA:0.5 g/día; 5-MTHF:0.4 mg/día; ambos o placebo). Estudiándose los AGPI-CL ligados a los fosfolípidos del plasma.

Resultados: El suplementado con DHA mostró las concentraciones más altas de DHA y bajos índices de n-6/n-3 y AA/DHA, en la SG:30 y en el parto. Las madres suplementadas con DHA mostraron un incremento de DHA entre las SG 20-30, manteniéndose elevadas hasta el parto. Hubo correlaciones significativas madre-recién nacido (DHA: $r:0.30$, $p=0.0028$; AA/DHA: $r:-0.43$, $p<0.00001$).

Discusión: Se incrementa el DHA de los fosfolípidos del plasma en la madre y su hijo, sin modificarse los niveles de AA. Los índices n-6/n-3 y AA/DHA fueron más bajos en los grupos suplementados con DHA.

Palabras clave: ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, mujeres embarazadas, 5-metiltetrahydrofolato, desarrollo fetal.

Abstract

Introduction: The nutritional supplementation with DHA. 5-MTHF, DHA +5-MTHF during the second half of pregnancy produces biochemical effects in mothers and their newborns.

Material and methods: 153 healthy pregnant women, 18-40 years, WP 201 assigned at random, double blind, four supplements (DHA: 0.5 g / day, 5-MTHF: 0.4 mg / day; both or placebo). LC-PUFA studied associated with plasma phospholipids

Results: Supplementation with DHA showed the highest concentrations of DHA and low n-6/n-3 and AA / DHA, in SG 30 and delivery. Mothers supplemented with DHA showed an increase in DHA between GS 20-30, remain high until delivery. There were significant correlations mother-newborn (DHA: $r = 0.30$, $p = 0.0028$; AA / DHA: $r = -0.43$, $p < 0.00001$).

Discussion: Increases of DHA in plasma phospholipids of mother and child, without modifying the levels of AA. Indexes n-6/n-3 and AA / DHA were lower in groups supplemented with DHA.

Key Words: Long chain polyunsaturated fatty acids, pregnant women, 5-methyltetrahydrofolate, fetal development.

1. Introducción

Las membranas celulares de los animales están formadas por una doble capa de fosfolípidos con colesterol libre y con una pequeña proporción de hidratos de carbono en forma de glucolípidos y glucoproteínas. Estos fosfolípidos normalmente contienen un ácido graso (AG) esencial en posición 2 y algunas veces dos posiciones, 1 y 2, son ocupadas por AG esenciales. Su integridad estructural depende de la composición y contenido total de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL) de los fosfolípidos de las membranas.

Una deficiencia de AG esenciales puede presentarse ya en el recién nacido en la primera semana de vida. El estado en AG del recién nacido depende de la dieta que ha tomado la madre antes y durante la gestación. En diversos estudios se ha observado que el contenido de los AGPI-CL de los fosfolípidos del plasma umbilical al nacimiento se correlaciona estrechamente con el de los fosfolípidos del plasma materno. En consecuencia, el estado de AG esenciales y de AGPI-CL de la madre determina, en gran medida, el estado de estos AG en el feto. Así, el estudio de la concentración de AGPI-CL en los fosfolípidos del plasma del cordón, la arteria y la vena fueron mayores en los países con alto consumo de ácido docosahexaenoico (DHA) en la dieta comparándolos con aquellos países en los que la concentración de AGPI-CL en plasma materno fue baja, como consecuencia de una dieta baja en DHA.

La placenta juega un papel importante en la transferencia de AG esenciales de la madre al feto, existiendo concentraciones de AG individuales en el plasma materno mayores que en el cordón umbilical, lo cual hace que se establezca un gradiente que facilita el flujo de AG de la madre hacia el feto. Se ha observado en diversos estudios que existe un mecanismo metabólico preferencial para la transferencia materno-fetal de DHA en comparación con el ácido linoleico, oleico y palmítico.

Durante el embarazo y la lactancia, diversos estudios han mostrado los beneficios de la suplementación con AGPI-CL; la variabilidad de estos a lo largo del embarazo y su "agotamiento" con cada nuevo embarazo apoya la teoría de Koletzko et al. (2001) de que es necesario dar un suplemento nutricional con DHA a las madres durante la gestación, y esto repercute en sus recién nacidos, sobre todo en su desarrollo cerebral.

El objetivo fundamental de este trabajo es

demostrar que la suplementación nutricional con DHA, 5-MTHF o DHA+5-MTHF durante la segunda mitad del embarazo produce efectos bioquímicos y funcionales en las madres y en sus recién nacidos, que se traduce en un aumento de la transferencia a través de la placenta de DHA, que mejoraría el contenido de este AG en los fosfolípidos del plasma de la madre y de su recién nacido.

Las hipótesis de trabajo del presente estudio son: 1) la suplementación dietética durante la gestación con DHA, 5-MTHF o DHA+5-MTHF determina cambios en el perfil de lípidos de los fosfolípidos del plasma de las madres; 2) la suplementación con DHA durante el embarazo determina un efecto beneficioso sobre el estado nutricional de este AG a las madres.

2. Materiales y métodos

Para este estudio se reclutaron 118 mujeres antes de la semana 20 de embarazo con gestaciones simples y no complicadas. Las pacientes procedían de poblaciones de la zona Sur de Granada (capital y rural metropolitana) que acudieron a la Consulta de Tocología del Centro Periférico de Especialidades del Zaidín, dependiente del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario San Cecilio de Granada. Se les asignó de forma aleatoria y a doble ciego uno de los cuatro tipos de suplemento dietético según la siguiente distribución:

- 1) 28 recibieron suplemento dietético con DHA,
- 2) 28 fueron suplementadas con 5-MTHF,
- 3) 29 tomaron placebo y
- 4) 25 que recibieron un suplemento dietético con 5-MTHF + DHA.

Se realizó un seguimiento clínico y bioquímico durante el embarazo y el parto.

Los suplementos contienen vitaminas y minerales en cantidades que suplen los requerimientos adicionales estimados para la segunda mitad de la gestación. El suplemento de DHA fue de 500 mg/día, y el suplemento de 5-MTHF fue de 400 µg/día. Todas las madres reclutadas tomaban una

dieta rica en aceite de oliva, y ninguna de ellas realizaba una ingesta exclusivamente vegetariana, u otro tipo de dieta extravagante. Las madres reclutadas a partir de la semana 12 de gestación fueron citadas en la semana 20 y en la semana 30 para la revisión clínica y obtención de las muestras biológicas. En cada uno de estos momentos y junto a los escrutinios rutinarios para el control del embarazo, se tomó por venopunción una muestra de 3 cc de sangre que se depositó en un tubo de hemólisis con EDTA. Así mismo, en el momento del parto, se tomó una muestra de 3 cc de sangre venosa materna. En todos los grupos se han estudiado los siguientes parámetros bioquímicos en plasma: AGPI-CL ligados a los fosfolípidos del plasma, así como todo el perfil lipídico. El método empleado para la extracción de los lípidos del plasma es el de Kolarovic y Fournier (1986). Para la obtención de las fracciones lipídicas se emplean columnas de aminopropil según el método de Agren et al. (1992). Para la determinación de ácidos grasos, el método utilizado fue el descrito por Lepage y Roy (1986); este método presenta la ventaja de realizar la metilación y la transesterificación de los ácidos grasos en una sola etapa. El protocolo del estudio ha sido autorizado por la Comisión de Ética y Ensayos Clínicos del Hospital Universitario San Cecilio y el Comité de Ética del Vicerrectorado de Investigación de la Universidad de Granada, y se cubrieron todos los requisitos establecidos en la Declaración de Helsinki de 1993. Se han creado varias bases de datos correspondiendo cada una a las variables medidas en cada semana de la gestación estudiada (semana 20, 30, final del embarazo); dichas bases se han unido posteriormente formando un único archivo de datos. Los datos se han introducido utilizando el programa Excel versión 5.0 y posteriormente se ha procedido a su transformación en archivos de datos de SPSS versión 11.0 utilizando el módulo de Captura de Bases de datos de dicho paquete de Programas Estadísticos SPSS, que es con el que se ha realizado todo el tratamiento estadístico de los datos. Para todas las variables continuas y discretas se ha empleado el procedimiento de estadística descriptiva para hallar los parámetros maestres fundamentales: media, desviación típica, error estándar de la media, valores mínimo y máximo, observados en cada muestra, así como el número de casos sobre los que se han realizado los cálculos.

Para las variables cuantitativas discretas y las cualitativas se ha aplicado el procedimiento frecuencias.

Estadística inferencial: se ha aplicado para cada variable cuantitativa continua y a cada grupo el test de normalidad de Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov. Como nuestro interés se centra en la comparación de las variables de estudio medidas para varios instantes sobre los mismos individuos, realizamos todas las comparaciones utilizando los test para las muestras apareadas o dependientes. El procedimiento aplicado ha sido el de Modelo Lineal General de Medidas Repetidas, considerando un valor intrasujeto (instantes del embarazo) y un factor intersujetos (suplementos nutricionales con cuatro niveles). Para el análisis de la varianza correspondiente se ha tenido en cuenta la prueba de esfericidad de Bartlett. Para estudiar el grado de dependencia de las distintas variables se han calculado los correspondientes coeficientes de correlación de Pearson con sus correspondientes niveles de correlación. Para ello, se ha utilizado el bloque de correlaciones divariadas y de regresión lineal.

3. Resultados

3.1 Análisis antropométrico de las embarazadas y sus recién nacidos incluidos en el estudio

Hubo homogeneidad para el edad y la talla de las mujeres incluidas en el estudio. El peso y el índice de masa corporal (IMC) aumentó en aquellas mujeres que ingirieron durante el embarazo un suplemento dietético con DHA y las del grupo placebo, sobretodo entre la semana 20 y 30 de gestación.

En el presente estudio no hubo diferencias en cuanto a la edad gestacional a la que se produjo el parto, la talla, el peso y el índice ponderal de Rorher (IPR) de los recién nacidos según los distintos grupos de estudio a los que pertenecieran sus madres. Esto coincide con otros estudios como el de Rump et al.(2001) en el que tampoco observaron diferencias entre las edad gestacional al nacimiento ni en el peso de los niños al nacimiento con las concentraciones totales de AG en el plasma materno^{16 17 18}.

3.2 Análisis de la influencia del hábitat de la población de estudio (urbano o rural) sobre los parámetros somatométricos y analíticos determinados

En nuestro medio, se consume una dieta mediterránea rica en pescado y no se han constatado diferencias en cuanto a las concentraciones de AG saturados, monoinsaturados, AGPI-CL de la serie n-6, AGPI-CL de la serie n-3, las cantidades totales en los fosfolípidos del plasma y sus respectivos índices, al inicio del estudio (semana 20 de gestación), independientemente de laprocedencia de las embarazadas reclutadas (zona urbana o rural). Estos datos sugieren que las mujeres de Andalucía Oriental, tendrían un buen estado nutricional y posiblemente mejor que el que se observa en otros países europeos.

3.3 Evolución de los niveles de DHA en los fosfolípidos del plasma y de los índices n-6/n-3 y AA/DHA a lo largo del embarazo, según la paridad de las mujeres incluídas en el grupo que recibió placebo

Como se observa en la Tabla I, los índices n-6/n-3 y AA/DHA resultaron significativamente inferiores en la semana 30 de gestación y en el momento del parto en las madres que tenían paridad 0 respecto a las que tenían 1 o más partos. Además, se demuestra que los recién nacidos hijos de madres con una paridad 1, muestran índices n-6/n-3 y AA/DHA mayores respecto a las mujeres que no habían tenido ningún parto anterior, lo que indicaría un peor estado nutricional de AGPI-CL de la serie n-3 y de DHA en estos neonatos; estos resultados coinciden con otros estudios en los que también se ha observado cómo gestaciones sucesivas van agotando tanto los depósitos maternos de DHA, cómo los niveles de AGPI-CL de la serie n-3, los cuales, son inferiores en múltiparas que en primíparas^{22 23 24}.

3.4 Influencia de los suplementos de DHA y/o 5-MTHF durante la gestación sobre la evolución del perfil lipídico de los fosfolípidos plasmáticos en las madres

En el presente estudio, las concentraciones de cantidad total de AG, los AG saturados y moninsaturados en los fosfolípidos del plasma materno aumentaron independientemente del suplemento recibido por las mujeres, en la semana 30 de gestación.

4. Discusión

La RDA, en el 2002, recomienda 1.4 g/día de AGPI-CL de la serie n-3 ; los suplementos que recibieron las mujeres participantes en el presente estudio fueron de 0.5 g/día de DHA, ya que las mujeres de nuestra población tienen una alimentación rica en pescado azul .

En el presente estudio, las concentraciones totales de AGPI-CL en los fosfolípidos del plasma materno, aumentaron en aquellas mujeres que recibieron a partir de la 20 semana de gestación un suplemento nutricional con DHA o DHA+5-MTHF; los AGPI-CL de la serie n-6 aumentaron desde la semana 20 de embarazo a la 30 solo en aquellas mujeres que habían recibido como suplemento nutricional 5-MTHF o DHA+5-MTHF, con lo cual podemos sugerir coincidiendo con Pita et al. (2000) que el 5-MTHF modifica la composición de AG en plasma y tejidos.

En el presente estudio, las concentraciones en los fosfolípidos del plasma materno de AGPI-CL de la serie n-3, de los índices n-6/n-3 y AA/DHA, aumentaron en la 30 semana de gestación en aquellos grupos de estudio que habían ingerido durante el embarazo DHA o DHA+5-MTHF no modificándose en el resto de los grupos , coincidiendo estos resultados con los del estudio de Koletzko et al.(2001), por lo que se sugiere que es necesario dar un suplemento nutricional con DHA a las madres durante la gestación y esto repercute en sus recién nacidos .

La suplementación nutricional durante la gestación con DHA y/o 5-MTHF no influye sobre la edad gestacional, el peso, la talla y el índice ponderal de los recién nacidos.

El presente estudio demuestra la necesidad de suplementar a las madres gestantes a partir del segundo embarazo para evitar la deficiencia de DHA.

La suplementación nutricional durante la gestación con 500 mg/día de DHA mejora el estado nutricional de los AG poliinsaturados de la serie n-3 en la madre, sin modificar las concentraciones de los AGPI-CL de la serie n-6.

		0 partos (n:12) X±SEM	1 parto (n:14) X±SEM	2 o más partos (n:3) X±SEM
Semana 20 de gestación	DHA	10,35 ± 0,89	9,34 ± 0,67	10,22 ± 2,02
	n-6/n-3	4,38 ± 0,48	4,90 ± 0,36	4,38 ± 1,37
	AA/DHA	0,95 ± 0,08	1,02 ± 0,07	1,15 ± 0,31
Semana 30 de gestación	DHA	10,87 ± 0,71	8,83 ± 0,53	7,33 ± 1,73
	n-6/n-3	a 4,34 ± 0,32	ab 4,99 ± 0,19	b 6,06 ± 1,59
	AA/DHA	a 0,95 ± 0,07	a 1,04 ± 0,05	b 1,44 ± 0,09
Parto	DHA	11,44 ± 1,48	9,27 ± 0,59	6,80 ± 0,20
	n-6/n-3	a 4,00 ± 0,35	b 5,42 ± 0,33	b 6,70 ± 0,28
	AA/DHA	a 0,89 ± 0,08	ab 1,10 ± 0,07	b 1,45 ± 0,11
Recién nacidos	DHA	5,95 ± 0,63	4,85 ± 0,47	3,48 ± 0,41
	n-6/n-3	a 2,06 ± 0,21	b 2,62 ± 0,11	b 2,91 ± 0,03
	AA/DHA	a 1,00 ± 0,11	b 1,27 ± 0,05	b 1,51 ± 0,11

Tabla 1. Evolución a lo largo del embarazo de los niveles de DHA en los fosfolípidos del plasma y de los cocientes n-6/n-3 y AA/DHA según fuera el primer embarazo, o hubiese tenido un parto anterior o dos o más, en aquellas mujeres que recibieron como suplemento dietético placebo.

X: media; SEM: error estándar de la media; Unidades: mg/dl. a, b: significación entre grupos: valores con letras distintas son estadísticamente significativos. Valor de significación mínimo $p < 0.05$; n: número de casos

Saturados	Grupos	Semana 20 de gestación X±SEM	Semana 30 de gestación X±SEM	Parto X±SEM
14:0 (Mirístico)	DHA	*# 1,41 ± 0,16	0,84 ± 0,16	0,69 ± 0,04
	5-MTHF	*# 1,17 ± 0,16	0,82 ± 0,04	0,78 ± 0,05
	Placebo	*# 1,24 ± 0,13	0,84 ± 0,05	0,68 ± 0,05
	DHA + 5-MTHF	*# 1,18 ± 0,16	0,79 ± 0,06	0,65 ± 0,04
16:0 (Palmítico)	DHA	*# 48,60 ± 1,23	60,75 ± 1,98	59,30 ± 8,20
	5-MTHF	*# 48,04 ± 1,74	60,01 ± 2,26	58,40 ± 2,00
	Placebo	*# 47,44 ± 1,75	58,02 ± 2,05	59,20 ± 2,60
	DHA + 5-MTHF	*# 48,24 ± 1,62	58,97 ± 1,58	58,50 ± 1,50
18:0 (Estearico)	DHA	* 18,99 ± 0,54	\$ 20,69 ± 0,62	18,56 ± 0,57
	5-MTHF	18,79 ± 0,74	20,65 ± 0,77	18,74 ± 0,64
	Placebo	18,31 ± 0,71	19,42 ± 0,64	19,07 ± 0,82
	DHA + 5-MTHF	19,29 ± 0,68	0,87 ± 0,55	18,52 ± 0,39
24:0 (Lignocérico)	DHA	2,20 ± 0,16	^a ^b 2,40 ± 0,10	2,11 ± 0,08
	5-MTHF	2,15 ± 0,16	a 2,27 ± 0,12	2,24 ± 0,18
	Placebo	2,52 ± 0,24	a 2,08 ± 0,08	2,11 ± 0,15
	DHA + 5-MTHF	2,87 ± 0,38	b 2,79 ± 0,19	2,16 ± 0,14

Tabla 2. Análisis de la evolución de los AG Saturados en los fosfolípidos del plasma a lo largo del embarazo, según el suplemento dietético que tomaron las mujeres participantes en el estudio a partir de la semana 20 hasta el final de la gestación.

X: media; SEM: error estándar de la media; Unidades: mg/dl. a, b: significación entre grupos: valores con letras distintas son estadísticamente significativos. *: significación entre la semana de gestación 20 y 30. #: significación entre la semana de gestación 20 y el momento del parto. \$: significación entre la semana de gestación 30 y el momento del parto. Valor de significación mínimo $p < 0.05$. n: número de casos. n para DHA: 28; n para 5-MTHF: 28; n para placebo: 29; n para DHA+5-MTHF: 25.

Monoinsaturados	Grupos	Semana 20 de gestación X±SEM	Semana 30 de gestación X±SEM	Parto X±SEM
18:1n9 (Oleico)	DHA	*# 15,99 ± 1,17	20,69 ± 0,91	19,44 ± 0,49
	5-MTHF	*# 15,45 ± 0,78	21,61 ± 0,94	20,20 ± 0,85
	Placebo	*# 15,29 ± 0,87	20,16 ± 1,05	21,03 ± 1,08
	DHA + 5-MTHF	15,04 ± 0,62	19,00 ± 0,90	20,35 ± 0,68
24:1n9 (Nervónico)	DHA	*# 3,99 ± 0,38	a 6,26 ± 0,23	5,73 ± 0,20
	5-MTHF	*# 4,54 ± 0,47	a 6,14 ± 0,31	5,99 ± 0,42
	Placebo	*# 4,28 ± 0,45	a 5,98 ± 0,23	5,99 ± 0,38
	DHA + 5-MTHF	*# 3,91 ± 0,51	b 7,38 ± 0,35	5,49 ± 0,39

Tabla 3. Análisis de la evolución de los AG monoinsaturados en los fosfolípidos del plasma a lo largo del embarazo, según el suplemento dietético que tomaron las mujeres participantes en el estudio a partir de la semana 20 de gestación hasta el momento del parto.

X: media; SEM: error estándar de la media; Unidades: mg/dl. a, b: significación entre grupos: valores con letras distintas son estadísticamente significativos. *: significación entre la semana de gestación 20 y 30. #: significación entre la semana de gestación 20 y el momento del parto. \$: significación entre la semana de gestación 30 y el momento del parto. Valor de significación mínimo p 0.05. n: número de casos. n para DHA: 28; n para 5-MTHF: 28; n para placebo: 29; n para DHA+5-MTHF: 25.

Referencias

- Bell SJ, Bradley D, Forse RA, Bistran BR. The new dietary fats in health and disease. J Am Dietetic Assoc 1997;97:280-286.
- Nelson DL, Cox MM. Lehninger. Principios de Bioquímica. Ed. Omega. 2001;363-386,598-619.
- Vance DE, Vance JE (eds). Biochemistry of lipids, Lipoproteins and Membranes. New Comprehensive Biochemistry. 1996.Vol.31. Elsevier Science Publishing Co., Inc., Nueva York.
- Steinberg G, Cestón WH, Howton DR et al: Metabolism of essential fatty acids. IV. Incorporation of linoleate into arachidonic acid. J Biol Chem 1956;220-64.
- Wahle WJK. Fatty acid modification and membrane lipids. Proc Nutr Soc 1983;42:273-287.
- Friedman Z, Danon A, Stahlman MT et al. Rapid onset of essential fatty acid deficiency in the newborn. Pediatrics 1976;58:640-649.
- Reddy S, Sandres TAB, Obeid O. The influence of maternal vegetarian diet on essential fatty acid status of the newborn. En: C. Galli, AP Sinopoulos, E Tremoli (eds) Fatty Acids And Lipids: Biological Aspects. World Rev Nutr Diet, Karger Basel 1994;75:102-104.
- Otto SJ, van Houwelingen AC, Antal M, et al. Maternal and neonatal essential fatty acid status: an international comparative study. Eur J Clin Nutr 1997;51:232-242.
- Larque E, Demmelmair H, Berger B, Hansbargen U, Koletzko B. In vivo investigation of placental transfer of (13) C-labeled fatty acids in humans. J Lipid Res 2003;44:49-55.
- Haggarty P, Page K, Abramovich DR, Ashton J, Brown D. Long-chain polyunsaturated fatty acid transport across the perfused human placenta. Placenta 1997;18:635-642.
- Haggarty P, Ashton J, Joynson M, Abramovich DR, Page K. Effect of maternal polyunsaturated fatty acid concentration on transport by the human placenta. Biol Neonate 1999;75:350-359.
- Crawford MA. Placental delivery of arachidonic and docosahexaenoic acids: implications for the lipid nutrition of preterm infants. Am J Clin Nutr 2000;71:275-284.
- Dutta-Roy AK: Transport mechanism for long-chain polyunsaturated fatty acids in the human placenta. Am J Clin Nutr 2000;71:315-322.
- Matorras R, Perteagudo L, Sanjurjo S, Ruiz JJ. Intake of long chain w-3 polyunsaturated fatty acids during pregnancy and influence of levels in the mother on newborn levels. Eur J Obstet Gynecol Biol Reprod 1999;83:179-184.
- Martínez M, Conde C, Ballabriga A. Some chemical aspects of human brain development.II. Phosphoglyceride fatty acids. Pediatr Res 1974;8:93-102.
- Rump P, Mensink RP, Kester AD, Hornstra G. Essential fatty acid composition of plasma phospholipids and birth weight: a study in term neonates. Am J Clin Nutr 2001;73:797-806.
- Helland IB, Saugstad MD, Lars Smith PhD, Kristin Saarem PhD et al. similar effects on infants of n-3 and n-6 fatty acids supplementation to pregnant and lactating women. Pediatrics 2001;108:82.
- Elias SL, Innis SM. Infant plasma trans, n-6, and n-3 fatty acids and conjugated linoleic acids are related to maternal plasma fatty acids, length of gestation, and birth weight and length. Am J Nutr 2001;73:807-814.
- Mataix J, Mañas M. (eds) Tabla de

Composición de Alimentos Españoles. 3º Edición. Ed. Universidad de Granada. 241-250.

20. Innis SM, Elias SL. Intakes of essential n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids among pregnant Canadian women. *Am J Nutr* 2003;77:473-478.

21. Gregory J, Foster K, Tyler H, Wiseman M. The Dietary and Nutritional Survey of British Adults. Office of Population Censuses and Surveys, Social Services Division. London: Her Majesty's Stationery Office. 1990.

22. AI MD, van Houwelingen AC, Hornstra G. Relation between birth order and maternal and neonatal docosahexaenoic acid status. *Eur J Clin Nutr* 1997;51(8):548-553.

23. AI MD, van Houwelingen AC, Hornstra G. Long-chain polyunsaturated fatty acids, pregnancy, and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 2000;71:285S-291S.

24. Hornstra G, AL MDM, van Huowelingen AC, et al. Essential fatty acids in pregnancy and early human development. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;61:57-62.

25. Monsen ER. The 10th edition of the Recommended Dietary Allowances: What's new in the 1989 RDAs. *Am Dietet Assoc* 1989;89:1748-1752.

26. Crawford MA, Hassam AG, Stevens PA. Essential fatty acid requirements in pregnancy and lactation with special reference to brain development. *Prog Lipid Res* 1981;20:31-40.

27. Sanjurjo P, Matorras R, Ingunza N, Rodríguez - Alarcón J, Perteagudo L. Blue fish intake and percentual levels of polyunsaturated plasmatic fatty acids at labor in the mother and the newborn infant. *J Perinat Med* 1994;22:337-344.

28. Perteagudo L, Sanjurjo P, Matorras R, Ingunza N. Alto consumo de pescado azul durante el embarazo y bajos niveles de ácido araquidónico en los hematíes maternos y fetales. *Acta Ginecológica* 1993;L:324-325.

29. Otto SJ, Houwelingen AC, Hornstra G. The effect of supplementation with docosahexaenoic and arachidonic acid derived from single cell oils on plasma and erythrocyte fatty acids of pregnant women in the second trimester. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000;63:323-328.

30. Sanjurjo P, Matorras R, Perteagudo L. Influence of fatty fish intake during pregnancy in the polyunsaturated fatty acids of erythrocyte phospholipids in the mother at labor and newborn infant. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:594-598.

31. Sanjurjo P, Matorras R, Ingunza N, Rodríguez Alrcón J, Perteagudo L. Blue fish intake and percentual levels of polyunsaturated plasmatic fatty acids at labor in the mother and newborn infant. *J Perinatal Med* 1994;22:337-344.

32. Houwelingen AC, Sorensen JD, Honrnstra G. et al. Essential fatty acid status in neonates after fish-oil supplementation during late pregnancy. *Br J Nutr* 1995;74:723-731.

33. Velzing-Aarts FV, van der Klis FRM, van der Dijs FPL, van Beusekom CM, Landman H, Capello JJ, Muskiet FAJ. Effect of three low-dose fish oil supplements, administered during pregnancy, on neonatal long-chain polyunsaturated fatty acids status at birth. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2001;65:51-57.

34. Koletzko B, Agostoni C, Carlson SE, Clandinin T, Hornstra G, Neuringer M, Uauy R, Yamashiro Y, Willatts P. Long Chain polyunsaturated fatty acids (LC-AGPI-CL) and perinatal development. *Acta Paediatr* 2001;90:460-464.

Microscopía electrónica con electrones secundarios y retrodispersos en el esmalte del diente fluorótico

Inmaculada Cabello Malagón (1), Fátima Rojas-Sánchez (2), Oscar H Nieto Albano (3), M. Carmen Sánchez-Quevedo (1), María Elsa Gómez de Ferraris (3)

1) Departamento de Histología. Universidad de Granada. España

2) Instituto de Investigaciones Odontológicas Raúl Vincen. Facultad de Odontología. Universidad Central de Venezuela. Caracas

3) Cátedra de Histología B. Universidad Nacional de Córdoba. Argentina

Resumen

Introducción: El objetivo del presente trabajo consistió en definir los patrones morfológicos del esmalte en dientes fluoróticos mediante la utilización de la Microscopía Electrónica de Barrido con electrones secundarios y retrodispersos.

Material y Métodos: Se estudiaron 20 piezas dentarias permanentes de pacientes con fluorosis dental y 5 dientes controles. Todas las muestras fueron procesadas para su estudio morfológico.

Resultados: Se distinguen tres zonas en dientes fluoróticos: zona externa, zona subsuperficial o lesión fluorótica y zona interna. La zona subsuperficial presenta un triple patrón morfológico característico.

Discusión: Este estudio permite sistematizar patrones estructurales que en un futuro pueden constituir una base para el desarrollo de futuras estrategias reparativas en dientes fluoróticos.

Palabras clave: Microscopía electrónica, fluorosis, esmalte.

Abstract

Introduction: The aim of the present study was to establish histological patterns of fluorotic teeth by scanning electron microscopy (SEM) using secondary and retrodispersive electrons.

Material and Methods: We studied 20 permanent teeth belonging to patients with dental fluorosis and 5 control teeth. All samples were processed for morphological study and scanning electron microscopy (SEM).

Results: We distinguished three areas in fluorotic teeth: external area, subsuperficial area (or fluorotic lesion) and internal area. Subsuperficial area showed three different types of morphological patterns, which were characteristic of fluorotic lesions.

Discussion: This study provides systematic structural patterns which in the future can provide a basis for developing future strategies reparative in fluorotic teeth.

Key words: electronic microscopy, fluorosis, enamel.

1. Introducción

La fluorosis dental es una alteración en la formación del esmalte, originada por la ingesta aguda o crónica de aguas fluoradas a altas concentraciones, superiores a 1 ppm, si bien existen también, distintos factores como la aplicación de productos odontológicos

fluorados tópicos, bebidas gaseosas, dentífricos y factores genéticos que pueden originar también dicha alteración (1, 2). El esmalte fluorótico, conocido también como "esmalte veteadado o moteado", se caracteriza por presentar color marrón, a veces opaco,

quebradizo, poroso y sin brillo y por la presencia alterna de bandas horizontales oscuras y marcadamente opacas, así como pérdida total o parcial de crestas y altura del esmalte.

El flúor ejerce su acción, preferentemente, durante el desarrollo dentario, y afecta tanto al proceso de amelogenesis -formación del esmalte-, concretamente inhibiendo la actividad secretora y maduración de los ameloblastos, como al proceso de dentinogenesis -formación de dentina- alterando, en este caso, la expresión de las proteínas de la matriz dentinaria (3, 4, 5). Si bien el flúor es considerado beneficioso para la salud dental, ya que actúa como agente remineralizador y por tanto como agente preventivo de la caries dental, algunos estudios han indicado que la fluorosis dental se ha incrementado recientemente, alcanzando un rango de prevalencia que varía entre el 7,7 y 80,9% en áreas con aguas fluoradas y entre el 2,9 al 42% en zonas sin fluoración del agua, afectando preferentemente a premolares, incisivos, primer y segundo molar (6). En este sentido, podemos afirmar que la fluorosis dental es un problema endémico de salud pública que afecta a la población infantil y adolescente de varias zonas del mundo (7,8).

Debido a la gran importancia que tiene el uso de los sistemas adhesivos dentales en la clínica odontológica restauradora, es necesario tener un amplio conocimiento de la estructura histológica del esmalte, en los dientes afectados con fluorosis (9,10).

La fluorosis dental ha sido objeto de estudio por diversos autores mediante técnicas como la Microscopía Óptica y la Microscopía Electrónica (11, 12). Dichos estudios ponen de relieve la existencia de distintas zonas en el espesor del esmalte de dientes fluoróticos: una zona externa con un alto contenido mineral, una zona hipomineralizada, ubicada por debajo de la anterior, de longitud variable y una zona más interna, próxima a la unión amelodentinaria, de menor mineralización en relación con la más superficial. Sin embargo, apenas existe información sobre los distintos patrones morfológicos que caracterizan a dichas zonas de fluorosis.

La utilización de la Microscopía Electrónica de Barrido con electrones secundarios y retrodispersos constituye una técnica de gran utilidad para establecer los patrones morfológicos, y de relacionarlos, a su vez, con el patrón de mineralización. Ello se debe a que la utilización de los electrones retrodispersos permite establecer escalas de grises para determinar la densidad de las áreas

mineralizadas (13).

El presente trabajo tiene por objeto el estudio de los patrones morfológicos, del esmalte en la fluorosis dental, utilizando la microscopía electrónica de barrido, con electrones secundarios y retrodispersos, con el fin de alcanzar un mayor conocimiento de la estructura histológica del esmalte fluorótico para su posible utilización en los protocolos terapéuticos de restauración.

2. Materiales y métodos

El material utilizado consta de 20 dientes permanentes pertenecientes a pacientes diagnosticados de fluorosis dental, procedentes de zonas regionales endémicas, de la provincia de Córdoba (Argentina) y del Estado Portugués de Venezuela, donde la concentración de flúor en el agua de consumo es de 2 a 3 mg/L. Para el grupo control se han utilizado 5 piezas dentarias permanentes, extraídas por indicación odontológica, de la ciudad de Granada (España), donde la concentración del agua de bebida era de 0,07 ppm (6).

Las piezas dentarias fueron incluidas en resina epóxica autopolimerizable y a continuación, se realizaron cortes en sentido vestibulo-lingual, en microtomo, de 140 micras de espesor. Las láminas dentarias, así obtenidas, se pulieron con discos de diferente granulometría, hasta obtener espesores de aproximadamente 50 micras que fueron procesados para microscopía electrónica de barrido, según la siguiente pauta metodológica: las láminas dentarias fueron criofijadas en nitrógeno líquido y posteriormente fueron desecadas en un aparato Polaron E5350 a -80°C durante 24h. Tras el montaje de las mismas, se recubrieron con oro para el estudio morfológico. Finalmente, se observaron mediante microscopio electrónico de barrido Philips XL-30 provisto de un detector de electrones secundarios y retrodispersos.

3. Resultados

Nuestros resultados ponen de relieve la presencia de tres zonas en el espesor del esmalte fluorótico: zona superficial o externa de pequeño espesor, zona subsuperficial intermedia o lesión fluorótica y zona interna más próxima a la unión amelodentinaria. En la zona superficial se observan, tanto con

retrodispersos, estructuras secundarias del esmalte que también se aprecian en los dientes control, como microfisuras del esmalte, fisuras o laminillas del esmalte y esmalte aprismático. En la zona subsuperficial o lesión fluorótica existen diferentes patrones morfológicos: patrón en banda, formado por una banda densa que se distribuye, generalmente, paralela a la superficie del esmalte (Fig. 1),

patrón macular, caracterizado por áreas irregularmente circulares y ovoideas, que se disponen de modo aislado o en grupos de tamaño variable (Fig. 2) y un patrón estrellado o reticular (Fig. 3), caracterizado por un área irregular con bordes de aspecto estrellado. Dichas áreas se distribuyen de forma aislada o en grupos.

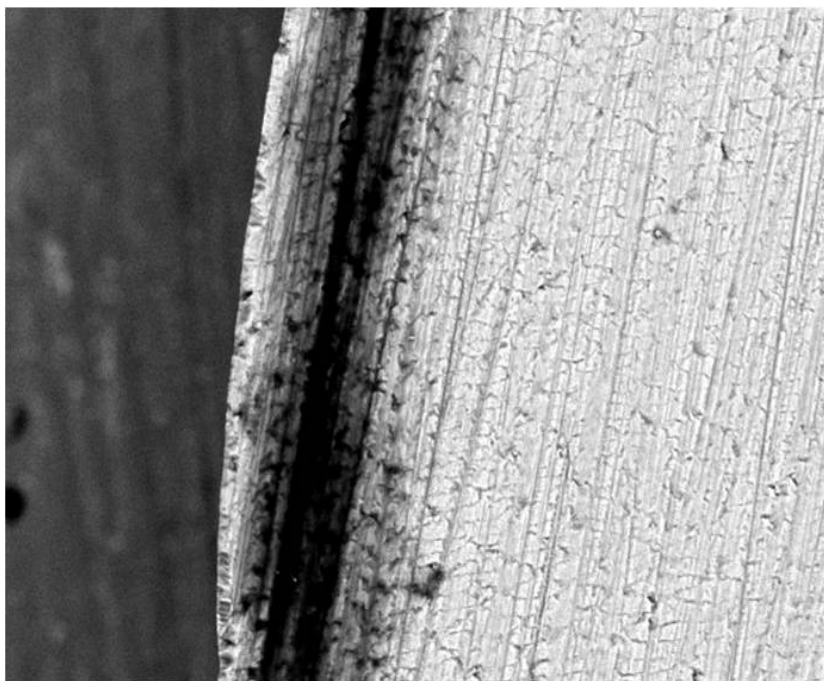


Figura 1. Patrón en banda de la zona de lesión fluorótica. MEB 500x

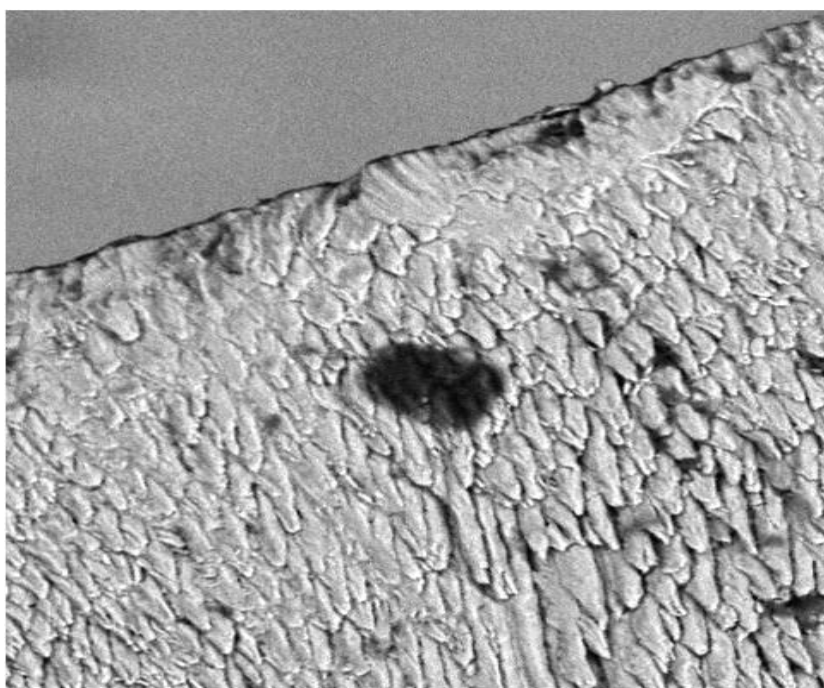


Figura 2. Patrón macular de la zona de lesión fluorótica. MEB 500x

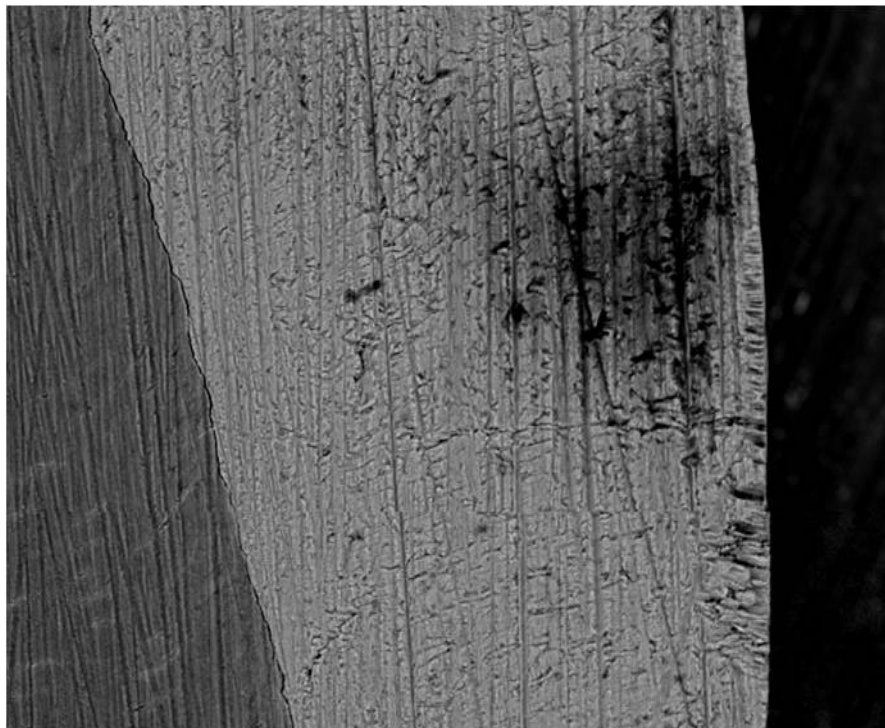


Figura 3. Patrón reticular de la zona de lesión fluorótica. MEB 500x

En dicha zona subsuperficial, se observan también una gran cantidad de poros (Fig.4) que se disponen formando una serie de bandas alternas y un esmalte prismático, en el que nuestros resultados ponen de relieve la existencia de dos patrones: un patrón prismático variable (Fig. 5a) y un patrón prismático filamentososo (Fig. 5b).

En la zona interna de dientes fluoróticos se aprecian áreas claras y oscuras, de anchura variable y límites imprecisos, que corresponden a las bandas de Hunter-Schreger. En dichas bandas, que en ocasiones se continúan con la lesión fluorótica, existe una pérdida de la estructura prismática.

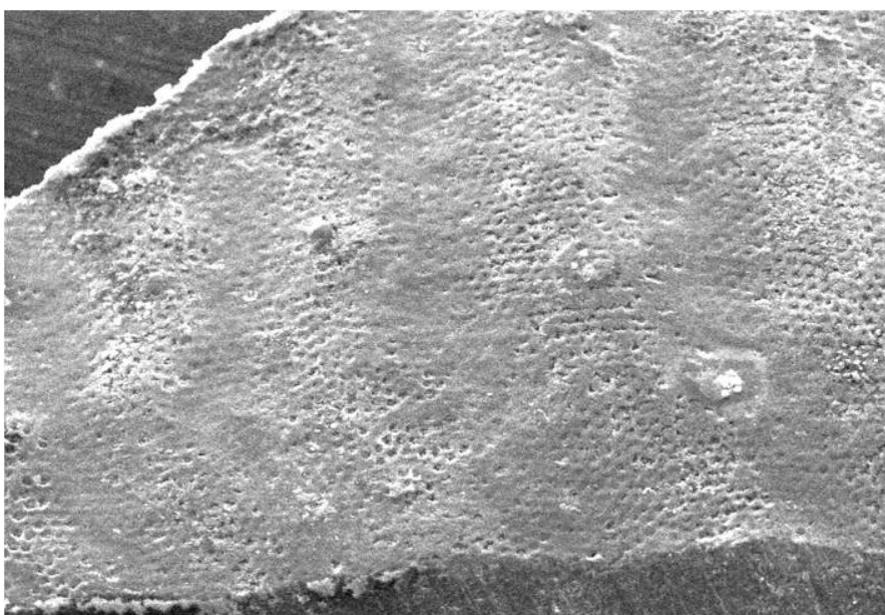


Figura 4. Poros presentes de la zona de lesión fluorótica. MEB 300x

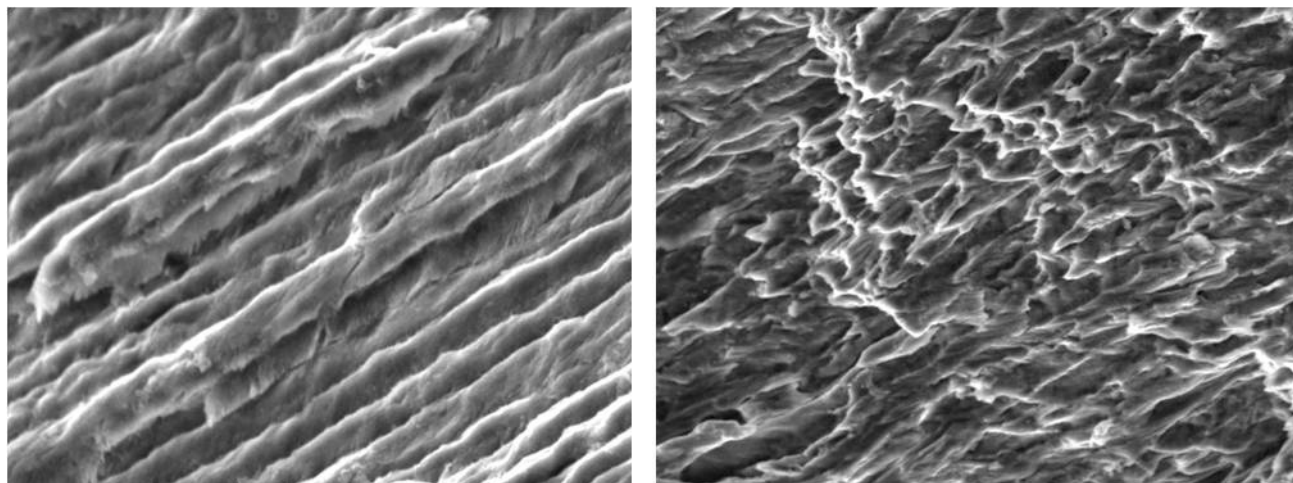


Figura 5a/ 5b. Patrón prismático de la zona de lesión fluorótica. a) De morfología filamentososa. MEB 1500x b) De morfología filamentososa. MEB 1000x

4. Discusión

La microscopía electrónica de barrido con electrones secundarios y retrodispersos pone de relieve, en nuestro estudio, la existencia, en todas las piezas dentarias, de una triple región, que es característica de los dientes fluoróticos (14). Asimismo se observan estructuras secundarias del esmalte que indican, que en los dientes fluoróticos, el proceso de amelogénesis, no conduce a alteraciones significativas de los patrones de configuración periférica de la superficie del esmalte y que, por tanto, el proceso fluorótico afecta, básicamente, a otros niveles de la estructura dentaria.

La microscopía electrónica de barrido con electrones secundarios y retrodispersos pone de relieve, en la zona superficial, la presencia de prismas bien constituidos, a diferencia de la región subsuperficial, que presenta patrones diferentes, que en general no han sido sistematizados en las investigaciones existentes al respecto (11, 12). Nuestros resultados demuestran la existencia, en la zona subsuperficial, de tres patrones: en banda, en mácula y estrellado que difieren entre sí y que se caracterizan por presentar en todos y en cada uno de ellos la densidad de grises que corresponde a la lesión fluorótica.

La presencia de poros, que ha sido descrita por distintos autores (14, 15), se extiende a zonas periféricas, a la región estructuralmente identificada como lesión fluorótica por la microscopía electrónica de barrido con electrones retrodispersos. Ello indica que la región subsuperficial no está delimitada de forma clara y que en consecuencia, la lesión fluorótica, constituye un proceso continuo entre las distintas regiones del diente, lo que

representa, por la permeabilidad adamantina, un dato significativo a tener en cuenta en las distintas terapias que los pacientes odontológicos pudieran requerir. La denominada zona subsuperficial, es por tanto, un núcleo de concentración lesiva en la que los efectos de la fluorosis convergen y determinan los patrones arriba indicados.

En relación con la zona interna, es fácil evidenciar las bandas de Hunter-Schreger, que no parecen afectadas por la lesión fluorótica.

A modo de síntesis, el estudio con microscopía electrónica de barrido mediante electrones retrodispersos no detecta alteraciones en las zonas periféricas de los patrones morfoestructurales observados en la región subsuperficial del esmalte fluorótico, aunque existen defectos microestructurales que se evidencian con microscopía electrónica de barrido por electrones secundarios.

La existencia, por tanto, de distintos patrones morfológicos en la zona subsuperficial del esmalte fluorótico, permite sistematizar patrones estructurales que en un futuro pueden constituir la base para el desarrollo de futuras estrategias reparativas en dichas piezas dentarias.

Referencias

1. Mascarenhas AK. Risk factors for dental fluorosis: a review of the recent literature. *Pediatr Dent* 2000; 22: 268-277.
2. Aoba T, Fejerskov O. Dental fluorosis: chemistry and biology. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13:155-170.

secretory stage of amelogenesis in fluorosed deer teeth: a scanning electron-microscopic study. *Cell Tissue Res* 1997; 289: 125-135.

3. Maciejewska I, Spodnik JH, Domaradzka-Pytel B, Sidor-Kaczmarek J, Bereznowski Z. Fluoride alters type I collagen expression in the early stages of odontogenesis. *Folia Morphol* 2006; 65: 359-366.

4. Milan AM, Waddington RJ, Embery G. Fluoride alters casein kinase II and alkaline phosphatase activity in vitro with potential implications for dentine mineralization. *Arch Oral Biol* 2001; 46: 343-351.

5. Bravo M, Osorio E, García-Anillo I, LLodra JC, Baca P. The influence of dft index on sealant success: a 48-month survival analysis. *J Dent Res* 1996; 75: 768-774.

6. Manji F, Baelum V, Fejerskov O, Gemert W. Enamel changes in two low- fluoride areas of Kenya. *Caries Res* 1986; 20: 371-380.

7. Pendrys DG. Risk of enamel fluorosis in nonfluoridated and optimally fluoridated populations: considerations for the dental professional. *J Am Dent Assoc* 2000; 131: 746-55.

8. Giambro NJ, Prostak K, Den Besten PK. Characterization of fluorosed enamel by color reflectance, ultrastructure, and elemental composition. *Caries Res* 1995; 29: 251-257.

9. Gómez de Ferraris ME, Campos A. *Histología y Embriología Bucodental*. Madrid 2ªed. Editorial Médica Panamericana. Madrid; 2008.

10. Kardos TB, Hunter AR, Hubbard MJ. Scanning electron microscopy of trypsin-treated enamel from fluorosed rat molars. *Adv Dent Res* 1989; 3:183-7.

11. Susheela A, Bhatnagar M, Gnanasundram N, Saraswathy TR. Structural aberrations in fluorosed human teeth: biochemical and scanning electron microscopic studies. *Curr Sci* 1999; 77:1677-1681.

12. Rojas-Sánchez F, Alaminos M, Campos A, Rivera H, Sánchez- Quevedo MC. Dentin in Severe Fluorosis: a Quantitative Histochemical Study. *J Dent Res* 2007; 86: 857-861.

13. Thylstrup A, Fejerskov O. A scanning electron microscopic and microradiographic study of pits in fluorosed human enamel. *Scand J Dent Res* 1979; 87:105-114.

14. Tesis Doctoral Od. Oscar Nieto Albano. Microscopía electrónica analítica del esmalte humano afectado por fluorosis y su correlación clínica histológica. Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba (Argentina) 2003.

Reabsorción de bordes residuales en hueso mandibular. Patología y calidad de vida

Renato Nieto Aguilar (1), Deyanira Serrato Ochoa (1), Emilio Nieto Aguilar (1), Miguel Tapia Ruiz (1), Martha Carrillo Magaña (2), Laura Alejandra Herrera Catalán (1), Miguel Ángel Ochoa Figueroa (1)

1) Facultad de Odontología. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. México

2) Facultad de Odontología. Clínica de Especialidades. Universidad Autónoma de Guadalajara. México

Resumen

La colocación de implantes dentales y de dentaduras artificiales en pacientes parcial o totalmente desdentados, ha mejorado la calidad y la esperanza de vida de millones de estos pacientes en el mundo. Sin embargo, de existir atrofia mandibular a causa de la reabsorción ósea de los bordes residuales mandibulares, las posibilidades de tratamiento por estos medios protésicos y de cirugía maxilofacial disminuyen en forma considerable. En este trabajo de revisión se ha definido el concepto de atrofia mandibular, su etiología y patología. Así mismo se han revisado los tratamientos buco-dentales y los pronósticos más frecuentes relacionados con la atrofia mandibular, que pueden incrementar las expectativas de la calidad de vida de estos pacientes.

Palabras clave. Atrofia mandibular, reabsorción ósea, bordes residuales.

Abstract

Residual ridge resorption on mandibular bone. Pathology and quality of life.

Abstract. The employment of titanium dental implants and total dentures in edentulous patients has increased the quality and life expectancy of millions of these patients around the world. Nevertheless, if mandibular atrophy exists because of bone resorption of mandibular residual ridges, related prosthetic and maxillofacial treatment possibilities fall considerably. In this review it has been defined the concept of mandibular resorption, its etiology and pathology. Also buco-dental treatments and the most frequent prognoses related to the mandibular atrophy have been reviewed, which can increase the expectations of the quality of life of these patients.

Key words. Mandible atrophy, osseous resorption, residual ridges.

De los huesos que conforman el organismo humano, aquellos constituidos en su mayor parte por tejido esponjoso, son los que presentan menor capacidad de reemplazo óseo. Esto, debido al bajo metabolismo de este tipo de tejido esquelético. A este respecto, el hueso mandibular está constituido en gran parte por tejido esponjoso, lo que origina diferentes grados de reemplazo y reabsorción óseos, que en casos graves derivan en atrofia mandibular. La importancia de la atrofia mandibular radica en que puede imposibilitar tratamientos de rehabilitación bucal. Estos incluyen entre otros, la colocación de implantes dentales y de dentaduras artificiales. En el caso de los implante dentales,

la inexistencia de hueso suficiente para su colocación dificulta una correcta oseointegración. Por otro lado, las dentaduras artificiales carecerán de un soporte anatómico adecuado para asentarse correctamente sobre los procesos mandibulares. La relevancia de los tratamientos protésico-quirúrgicos antes mencionados se debe a que en mayor o menor medida, han incrementado mediante su colocación, la esperanza y la calidad de vida de los pacientes edéntulos y desdentados. No obstante, la atrofia mandibular limita de manera severa estos tratamientos clínicos. Esto implica importantes desafíos quirúrgicos en cirugía maxilofacial y protésicos en prostodoncia total, porque en ambas

disciplinas se precisan densidades óseas e índices óseos mínimos; para realizar tanto lo tratamientos de restauración protésica como los de rehabilitación bucales y maxilofaciales. Para conocer el proceso biológico de la remodelación ósea mandibular, definiremos primeramente a los componentes anatómicos

mandibulares asociados a ésta: los bordes residuales, que son, la porción de hueso residual mandibular, que se origina después de la extracción dentaria, que incluye la porción de tejido blando de recubrimiento de protección (1) (Fig. 1).

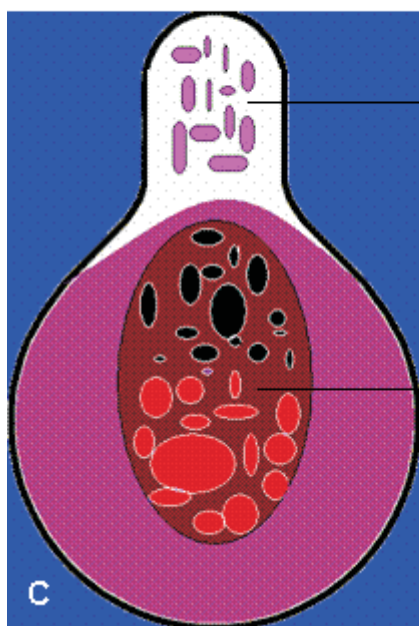
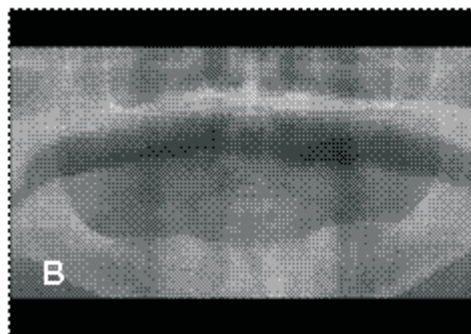
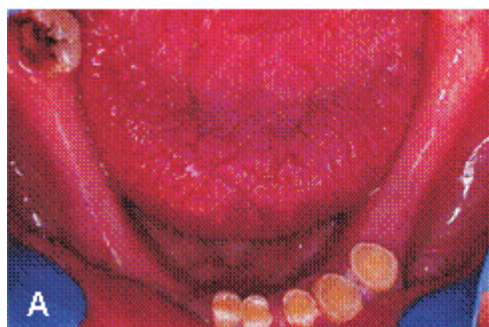


Figura 1. Bordes residuales mandibulares. A.) Zonas posteriores: la zona izquierda mandibular muestra una brecha libre. La zona derecha conserva un diente pilar posterior. B.) Ortopantomografía digital de los huesos maxilares. El maxilar inferior muestra mayor reabsorción del lado derecho que del izquierdo. Las últimas extracciones dentales se han practicado del lado izquierdo. C.) Diagrama esquemático de un corte transversal del cuerpo mandibular: 1. Hueso del borde residual. 2. Hueso basal. El hueso del borde residual y del hueso cortical, presentan una mayor actividad de reemplazo óseo en comparación con el hueso esponjoso. Esta actividad regula en cierta medida la RBR.

Los bordes residuales han sido estudiados ampliamente, debido a la relación directa que tienen con la atrofia mandibular. Este padecimiento afecta a una gran parte de la población mundial adulta y, desde la primera mitad del siglo XX se confirió importancia suprema a su diagnóstico y se comenzaron a buscar alternativas para su tratamiento (2-8). La importancia de los bordes residuales consiste en que permiten el adecuado asentamiento de la gran mayoría de las

prótesis bucodentales. Esto debido a que sirven como base de asentamiento a los implantes dentales, a las prótesis dentales parciales y a las dentaduras totales (7,9).

Etiología

La reabsorción de los bordes residuales (RBR) tiene un origen patológico y de tipo multifactorial. Los factores etiológicos

comprenden a componentes de tipo anatómico, biológico y mecánico que al coexistir originan un alto riesgo para producir RBR (3,10,11,12,13).

En este contexto, de estos tres factores, es el factor mecánico el único que puede manipularse en forma externa y a la vez de forma inadecuada por parte del protesista dental. Por su parte, los factores anatómicos y biológicos son inherentes al fenotipo y estado de salud del propio paciente.

Patología de la reabsorción de bordes residuales

La RBR ha sido considerada como una enfermedad crónica, progresiva, irreversible y acumulativa (3). Además, es inconstante en su curso evolutivo. Según Atwood, es altamente variable entre individuos, en el mismo individuo a diferentes tiempos y también en el mismo momento pero en diferentes áreas del reborde (3).

El índice y la forma de reabsorción en los bordes residuales es debida principalmente a la pérdida del ligamento periodontal, exposición quirúrgica del hueso alveolar, permanencia de las zonas desdentadas por tiempos prolongados, compresiones excesivas sobre el borde residual, inestabilidades oclusales, uso prolongado de prótesis, enfermedades sistémicas relacionadas a pérdida ósea como osteoporosis y a hábitos parafuncionales asociados como el bruxismo (6, 14).

Ahora bien, de presentarse la atrofia mandibular derivada de la RBR, ésta generará una amplia nosobiótica. Comprenderá a las alteraciones biológicas, psicológicas y sociales con diferente nivel de gravedad. Las alteraciones biológicas involucran irritaciones leves en la mucosa bucal, hasta trastornos funcionales complejos derivados de ulceraciones profundas. Estas alteraciones provocan a su vez compresiones crónicas del nervio mentoniano, que derivan frecuentemente en dolor orofacial (10, 15, 16,17).

Las alteraciones psicológicas derivadas del dolor constante, así como de la incapacidad de uso de una dentadura artificial, conllevan a importantes alteraciones del estado de ánimo y en consecuencia, hasta a una pérdida de la autoestima personal. Debido a lo expuesto en este último punto, las alteraciones de tipo social, derivan en gran parte de las psicológicas que impiden adecuadas relaciones sociales

intrafamiliares y de trabajo.

La presencia del dolor orofacial severo debido a atrofia mandibulares graves ya antes comentado, ha exigido diversos mecanismos para su alivio. En este contexto la literatura ha reportado las siguientes:

1) Alivio interno de la prótesis dental (alivio de la zona chapeable, interna o de impresión) (15,16,17)

2) Resección y lateralización del nervio dentario inferior (18)

Rehabilitación con implantes dentales para reducir el contacto con el nervio mentoniano (19)

3) Empleo de sobredentaduras (20,21)

4) Rebase interno de la prótesis con resinas suaves, siliconas flexibles o acondicionadores de tejidos (22,23)

4) Posicionamiento inferior del foramen mentoniano (24)

5) Reducción de la superficie de contacto oclusal (16)

6) Corrección de defectos de la dentadura artificial que causen inestabilidad y/o trauma (16)

7) Remoción nocturna de las prótesis dentales (16)

8) Consumo de dieta blanda (16)

9) Aplicación de masaje en los tejidos blandos de soporte (16)

10) Uso tópico de medicamentos (15)

Debido a la inestabilidad que presenta esta enfermedad, sólo las medidas preventivas mediante tratamientos odontológicos y la atención al estado de salud general y buco dental, son inequívocamente las únicas defensas que pueden evitar pronósticos desfavorables.

Pronóstico de la atrofia mandibular

La reabsorción de los bordes residuales mandibulares está íntimamente relacionada a

los procesos biológicos de cicatrización. El pronóstico de la supervivencia de los bordes mandibulares variará ante las patologías bucodentales y los tratamientos odontológicos en donde están involucrados los procesos de cicatrización. Por ejemplo:

Ante los tratamientos de exodoncia:

La fecha del procedimiento, la forma de realizarla y el tiempo de cicatrización del alveolo dentario, han sido relacionados en forma directa a la capacidad de regeneración tisular del paciente (25).

La causa de la extracción dental ha sugerido también el curso del proceso de cicatrización, por ejemplo: en el caso de la pérdida dentaria por enfermedad periodontal, la desventaja de las estructuras alveolares remanentes puede estar sujeta continuamente a procesos destructivos. En el caso de dientes que han presentado abscesos, se debe investigar la posibilidad de una infección residual (25).

Ante patologías buco - dentales:

En el caso de los procesos de osteomielitis, el conocimiento de su evolución es un punto importante para determinar la duración y el tiempo transcurrido para que ocurra la reparación ósea o cicatrización del proceso residual.

El conocimiento etiológico y evolutivo de las lesiones o irritaciones de la membrana mucosa (17, 22, 25), tiene también un patrón de desarrollo e involución que debe ser estudiando y valorado. Cualquier crecimiento anormal de tejido, cambio de forma, color, textura y grado de hidratación, puede indicar el curso que tomarán diversas patologías en los bordes residuales cuando realicen su propio proceso de cicatrización.

Ante prótesis dentales inadecuadas:

La revisión minuciosa de las prótesis dentales removibles de tipo parcial o total en uso, coadyuva a su correcto asentamiento y potencia la utilidad del aparato protésico. El tiempo de su uso en la cavidad bucal, su funcionalidad y los ajustes a realizar deberán realizarse en tiempos y formas oportunas para evitar o demorar la RBR. De lo contrario, la presión que se propine al hueso subyacente por una prótesis mal diseñada y poco ajustada, será causa de pérdida de tejido óseo en los bordes residuales y estructuras adyacentes (6, 8,16).

Ante exámenes radiográficos inexistentes o deficientes:

Muchas ocasiones la falta de un estudio radiográfico de las zonas edéntulas, empobrece un buen diagnóstico y un adecuado servicio para el paciente parcialmente o totalmente edéntulo (26). Según House, aproximadamente entre el 35 y 40 por ciento de estos pacientes no están listos para su tratamiento protésico. Esto debido a que sus bordes residuales presentan espículas, restos de fragmentos dentarios, dientes impactados, cuerpos extraños y zonas con radiolucidez o radiopacidad anormales (25), que pueden originar dolor orofacial.

Ante compresiones de tipo mecánico:

La presión mecánica aplicada en los bordes residuales durante la masticación, puede ocasionarles una reabsorción ósea razonable o extrema. Sobre todo cuando se portan aparatos protésicos como dentaduras totales o parciales (27). Por ello, es de suma importancia el diseño adecuado de estas prótesis, para suavizar y disminuir en lo posible las fuerzas mecánicas nocivas.

La revisión de la literatura pone de manifiesto que la atrofia mandibular causada por la reabsorción de bordes residuales, puede ser controlada para mejorar la calidad de vida de los pacientes desdentados.

La sintomatología como el dolor puede disminuirse y hasta incluso evitarse mediante métodos simples en la consulta dental.

El pronóstico de supervivencia de los bordes residuales ante las principales afecciones odontológicas, pone de manifiesto la necesidad de nuevos y mejores tratamientos que eviten y retrasen la atrofia mandibular. De esta manera los pacientes que portan prótesis dentales podrían ser incorporados a disfrutar de una dieta cercana a la normal, mejorando su calidad y esperanza de vida.

Referencias

1. Blarcom V, Clifford W. The glossary of prosthodontic terms. 7th. Edition. Editorial Council of JPD. Ann Arbor, MI. USA. 1999.
2. Atkinson PJ, Woodhead C. Changes in human mandibular structure with age. Arch Oral Biol 1968; 13:1453-63.
3. Atwood DA. Reduction of residual ridges: A major oral disease entity. J Prosthet Dent 1971; 26:266.

4. Atwood DA. Bone loss of edentulous alveolar ridges. *J Periodontol* 1979; 50:11-21.
5. Atwood DA, Coy WA. Clinical, cephalometric, and densitometric study of reduction of residual ridges. *J Prosthet Dent* 1971; 26:280-95.
6. Atwood DA. Some clinical factors related to rate of resorption of residual ridges. *J Prosthet Dent* 1962; 12:441-50.
7. Campbell R. A comparative study of the resorption of the alveolar ridges in denture-wearers and non-denture-wearers. *J Am Dent Assoc* 1960; 60:143-53.
8. Ortman HR. Factors of bone resorption of the residual ridge. *J Prosthet Dent* 1962; 12:429-40.
9. Sándor GK, Kainulainen VT, Queiroz JO, Carmichael RP, Oikarinen KS. Preservation of ridge dimensions following grafting with coral granules of 48 post-traumatic and post-extraction dento-alveolar defects. *Dent Traumatol*. 2003; 19:221-7.
10. Collet, HA. Oral conditions associated with dentures. *J Prosthet Dent*. 1958; 8:591.
11. Sones AD, Wolinsky LE, Kratochvil FJ. Osteoporosis and mandibular bone resorption in the Sprague Dawley rat. *Calcif Tissue Int* 1986 Oct; 39:267-70.
12. Victorin L. Bone resorption in cases with complete upper dentadures. *Acta Radiol Suppl*. 1964; 228:1097.
13. Winkler S. Prostodoncia Total. Editorial Limusa. México, D.F. 2004.
14. Tallgren A. The continuing reduction of the residual alveolar ridges in complete denture wearers: A mixed-longitudinal study covering 25 years. *J Prosthet Dent* 1972; 27:131.
15. Pastre T, Faot F, Westphalen FH, Santos Da Rosa R. Treatment of painful post-traumatic peripheral neuropathy with capsaicin in an edentulous patient with extreme resorption in the mental region: a case report. *J Contem den prac*. 2008; 9:1-8.
16. Lytle RB. The management of abused oral tissues in complete denture construction. *J Prosthet Dent* 1957; 7:27-42.
17. Love WD, Goska F, Mixson R. The etiology of mucosal inflammation associated with dentures. *J Prosthet Dent* 1967; 18: 515-527.
18. Peleg M, Mazor Z, Chaushu G, Garg AK. Lateralization of the inferior alveolar nerve with simultaneous implant placement: a modified technique. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002; 17: 101-6.
19. Stellingsma K, Raghoobar GM, Meijer HJA, Stegenga B. The extremely resorbed mandible: a comparative prospective study of 2-year results with 3 treatment strategies. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004; 19:563-77.
20. Bruce, RW. Immediate denture service designed to preserve oral structures. 1966; *J Prosthet Dent* 16: 811.
21. Crum RJ, Rooney GE. Alveolar bone loss in overdentures: a 5-year study. *JPD* 1978; 40:6:611.
22. Massler, M. Geriatrics & gerodontics. *NYJ of Dent*. 1956; 26:54-63.
23. Williamson RT. Clinical application of a soft denture liner: a case report. *Quintessence Int*. 1995; 26:413-18.
24. Wismeijer D, Van Waas MAJ, Vermeeren JIJF, Kalk W. Patients' perception of sensory disturbances of the mental nerve before and after implant surgery: a prospective study of 110 patients. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1997; 35:254-59.
25. House, MM. The relationship or oral examination to dental diagnosis. *J Prosthet Dent* 1958; 8:219.
26. Swenson H.M. Roentgenographic examination of edentulous patients. *JPD* 1967; 18:304.
27. Krol A. Removable partial denture design. 5th Edition. San Francisco, CA. USA 1999.

Gripe clásica y actual

María del Carmen Maroto Vela (1), Gonzalo Piédrola Angulo (1)

1) Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina y Hospital Universitario San Cecilio. Universidad de Granada. España

La gripe es una enfermedad febril aguda, con elevado poder de difusión, que produce alteraciones respiratorias y sistémicas, que cursa en forma de brotes de diferentes grados de intensidad, y de origen vírico.

Estructura

Los virus gripales pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae*, que se dividen en tres tipos A, B y C. Según sus principales diferencias antigénicas. Presentan una morfología esférica con una envoltura lipídica y toda una serie de

proteínas de la matriz (fig. 1): proteína M1 que aporta estabilidad al virión), y M2 que se encuentra solo en el Tipo A. En ambos se basan algunas de las actuaciones terapéuticas.

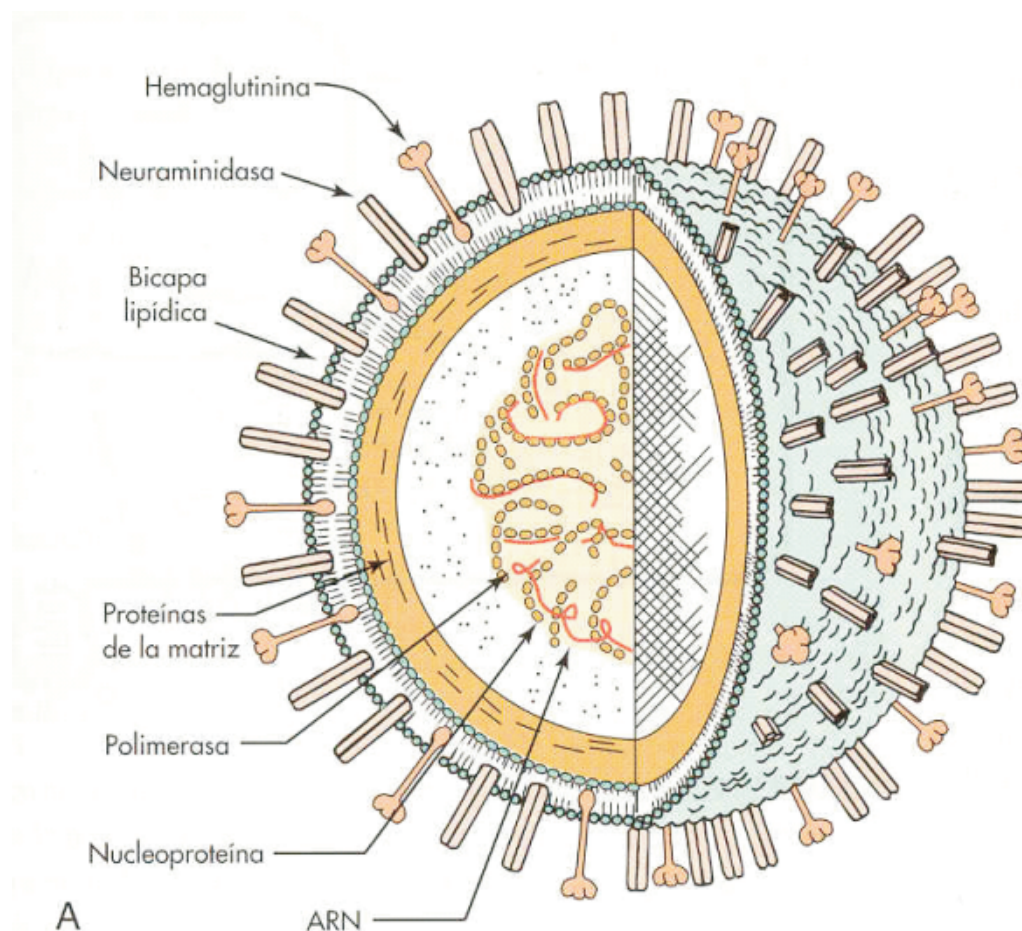


Figura 1. Estructura del virus de la gripe

Presenta además otras proteínas situadas en la envoltura, de gran transcendencia en el fenómeno de las variaciones producidas por el virus: la hemaglutinina (H), y la neuraminidasa (N). La Hemaglutinina es un trímero de un PM de 75.000-80.000 KD que forma el 25% de todas las proteínas y tiene una gran capacidad de fijación a las células respiratorias. Es el principal antígeno superficial, y da lugar a los anticuerpos protectores neutralizantes. En este momento se conocen 16 tipos antigénicos de moléculas (H1 a H16). La Neuraminidasa representa el 5% de las proteínas, y es una enzima que cataliza la separación del ácido siálico terminal liberando las células infectadas. Sus anticuerpos no neutralizan el virus, ni impiden la infección, pero reducen la capacidad de difusión. Tienen forma de seta y presentan un PM de 241 KD, conociéndose en este momento nueve variedades (N1 a N9).

Asimismo se encuentran dos proteínas víricas no estructurales, NS1 y NS2, que pueden existir en pequeñas cantidades. El ácido nucleico es un RNA monocatenario de polaridad negativa, que presenta ocho fragmentos de una trascendencia importante, no solo en su capacidad de codificación de las proteínas, sino en su gran capacidad de recombinación genética. Dichos ocho fragmentos darían lugar (fig. 2), a las siguientes proteínas: polimerasa básica 1 (PB1), polimerasa básica 2 (PB2), polimerasa ácida (PA), hemaglutinina (H), neuraminidasa (N), nucleocápside (Np), dos proteínas de envoltura (M1 y M2), y dos no estructurales (NS1 y NS2).

La nucleocápside del virus permite la clasificación del mismo en tres tipos (A, B y C). A su vez, cada tipo se dividirá en distintos subtipos, y éstos en clados y subclados.

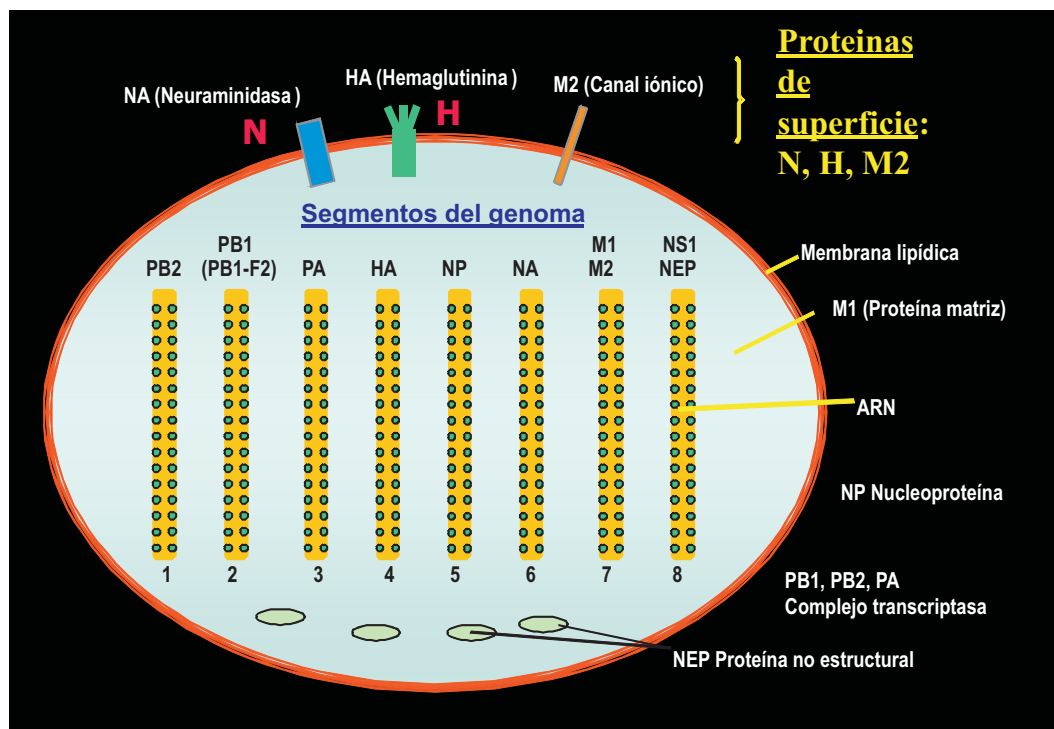


Figura 2. Virus de la gripe A

Denominación de los virus

Debido a la frecuente aparición de nuevos virus, es necesaria la denominación de los mismos, que se realiza de la siguiente manera. En primer lugar, el tipo antigénico (A ó B, ya que el C no existe en el hombre), el origen geográfico del laboratorio donde se produce el primer aislamiento (no donde aparecen los

primeros casos clínicos), después el número de la cepa aislada en el laboratorio de origen, el año y, lo que es más importante, la fórmula de sus antígenos superficiales H y N.

El nuevo virus responsable de nuestra actual pandemia es el A/California/04/2009/H1N1.

Variaciones del virus gripal

Una de las características típicas del virus de la gripe es la facilidad que tiene de sufrir cambios en su capacidad antigénica, lo que explicaría por qué continúa siendo una de las principales enfermedades epidémicas. Este fenómeno afecta sobre todo a las dos glicoproteínas externas del virus, pudiendo ser de dos tipos: variaciones menores o antigénic drift y mayores o antigénic shift.

Las variaciones menores se producen sobre todo en la hemaglutinina, y dan lugar a una cepa con la inclusión de nuevos aminoácidos capaces de alterar las estructuras secundarias y terciarias y, por lo tanto, sus propiedades antigénicas. Los individuos conservan un cierto grado de inmunidad parcial, lo que da lugar a pequeñas ondas epidémicas cuya intensidad está relacionada con la mayor o menor mutación producida.

Las variaciones mayores consisten en un cambio que se produce en varios antígenos de la H y la N por reordenamiento genético entre dos o más virus gripales A, o por mutación adaptativa producida por adaptación de un virus A de otra especie, tras sucesivos pases por personas.

En el caso de la posibilidad de reordenamiento genético, es necesario conocer la capacidad de los virus gripales de infectar diferentes especies además del hombre, tales como cerdos, caballos, mamíferos marinos y aves, en los que daría lugar, en caso de su recombinación, a diferentes virus. Así los nuevos virus pandémicos surgirían por intercambio de genes entre virus, por ejemplo aviares, que aportarían nuevas glicoproteínas de superficie, y virus humanos, que proporcionarían los genes capaces de permitir una replicación eficaz en el hombre.

Esta mezcla podría facilitarse por la presencia de una tercera especie capaz de infectarse por ambos virus, como el cerdo.

En cualquiera de los casos, se produce un virus "nuevo", frente al cual la población no presenta inmunidad, surgiendo graves epidemias o pandemias.

Y todo ello, en función de la existencia de distintos receptores en las células respiratorias humanas, que se podrían compartir con algunas otras especies, por ejemplo, de los animales anteriormente citados. Esto es lo que ocurrió en la incorporación del virus humano H1N1 de algunos genes aviares, dando lugar a H2N2.

Entre todos los animales, es el cerdo el que posee receptores siálicos en sus células

traqueales para los virus aviares y humanos, lo que la puede convertir en una "mezcladora" capaz de originar nuevos virus. Esto es lo que ocurrió en la epidemia de 1.918 (la mal llamada gripe española H1N1), que presentó una alta patogenicidad e infectividad, la de 1.957 (H1N1) con una baja patogenicidad, y la actual H1N1, de baja patogenicidad y baja-mediana infectividad. Todos ellos cursaron con una hemaglutinina del cerdo.

Características del actual virus A/California/04/2009 H1N1

El virus actual que ha dado lugar a una importante pandemia, es un mosaico genético formado en sus ocho fragmentos por genomas de distinto origen y procedencia, tal y como se ve en la tabla 1. Es decir, está compuesto por dos tipos de genes de la cepa clásica norteamericana del virus influenza porcino (nucleoproteínas y proteínas no estructurales), dos segmentos de la cepa de eurasia del virus influenza porcino (N y proteína M), el gen de la hemaglutinina de la cepa clásica (H), dos genes de origen aviar norteamericano (polimerasa PB2 y PA), y sólo un gen del virus influenza humano (polimerasa PB1).(2)

Esto ha dado lugar a que no se haya presentado una especial patogenicidad debido a varios hechos. No se ha introducido ninguna H nueva, como ocurrió en las pandemias de 1.918, 1.957 ó 1.968, ante la cual los individuos fueron susceptibles; no se ha introducido ninguna polimerasa PB1, de origen aviar como también había sucedido en aquellas pandemias; la hemaglutinina no ha presentado determinados residuos terminales capaces de producir una afectación multiorgánica, y no parece que, de momento, haya producido una resistencia importante, al Zanamivir y Oseltamivir. Por último, los aislados víricos presentan, de momento, un alto grado de estabilidad.

Pandemias gripales

Los brotes sufridos por la humanidad a lo largo, no de los años, sino de los siglos, han sido muy variados, describiéndose ya procesos similares en el siglo XVI en Italia, en 1.972 y en 1.809. Hirsch describió 299 brotes entre 1.173 y

Segmento genético	Origen: procedencia y área	
PB2 Polimerasa Básica Subunit 2	Aviar	Norteamérica
PB1 Polimerasa Básica 1 (PB1 -F2)	Humana	Subtipo H3N2, 1993
PA Polimerasa Ácida	Aviar	Norteamérica
HA Hemaglutinina	Porcina (H1)	Norteamérica
NA Neuraminidasa	Porcina (N1)	Eurasia
NP Nucleoproteína	Porcina	Norteamérica
M Proteína de la matriz M1, M2	Porcina	Eurasia
NS Proteínas no estructurales	Porcina	Norteamérica

Tabla 1. Virus A//California/04/2009/H1N1

Fuente: CDC, Eurosurveillance , 2009

1.875.

Realmente en el siglo XIX se han descrito diez epidemias, ocho en el XX , apareciendo la gripe aviar y la actual en el siglo XXI.

De todas ellas, la más importante fue la de 1.918, como ya hemos dicho llamada española (aunque se originó en China), ya que nuestro país fue el que más casos detectó, quizás porque al no participar en la guerra de esos años, careció de la censura sanitaria que tenían otras naciones que se encontraban inmersas en el conflicto bélico. Cursó con tres grandes oleadas y en ella murieron 40 millones de personas en todo el mundo.(1) La de 1.957-1958, llamada gripe asiática, H2N2, causó dos millones de muertos, con una alta morbilidad en niños, pero una importante mortalidad en ancianos. La de 1.968-1.969, llamada gripe de Hong Kong, H2N2, causó un millón de muertos y una baja morbilidad y mortalidad por su parecido genético con la H2N2.(6)

Patogenia

La infección del virus de la gripe se adquiere por medio de las secreciones respiratorias cargadas de virus, a partir de pequeñas partículas. Aunque el virus es aceptablemente estable en dichas partículas, su supervivencia se ve favorecida por la humedad y la baja temperatura (Hemes 1.960).

Cuando el virus llega al epitelio respiratorio, penetra en las células epiteliales cilíndricas y, si no se lo impiden las Ig A secretoras, comienza su replicación, desembocando en la muerte

celular por una necrosis como consecuencia de la pérdida de proteínas celulares, o por apoptosis.

Los virus liberados infectan las células adyacentes. El periodo que transcurre entre la incubación y el inicio de los síntomas y la diseminación viral oscila entre 18-72 horas, dependiendo de la cuantía del inóculo (Douglas 1.975). A nivel del aparato respiratorio produce una inflamación generalizada de laringe, traquea y bronquios con una mucosa hiperémica y edematosa. En los casos más graves, aparecen traqueobronquitis necrosante acompañada de hemorragias. Los pacientes con neumonías bacterianas muestran los cambios propios de esta complicación.

Desde el punto de vista inmunológico, el virus de la gripe determina una resistencia de por vida a la reinfección por virus homólogos (Noble 1.982), un cierto grado de protección dentro de cada subtipo, pero no parece proteger frente a otros subtipos víricos (Couch 1.983). Provoca la aparición de anticuerpos frente a la H y N, así como frente a las proteínas M y NP. El pico máximo de respuesta humoral se observa a las 4-7 semanas, declinando lentamente, y manteniéndose años después de la infección. Los anticuerpos presentes en pocas cantidades o dirigidos frente a una cepa heteróloga, sólo pueden modificar la gravedad y no prevenir la infección. Las respuestas de linfocitos se desarrollan alcanzando su pico unos catorce días tras la infección, y los Tc memoria pueden reducir la gravedad y acelerar la curación (Whimbey 1.994). En pacientes jóvenes afectados por gripe no complicada, sin neumonía, aparecen con frecuencia.

alteraciones funcionales respiratorias, y una alteración significativa de los movimientos ciliares. En los individuos con patología de base como asma o EPOC, se pueden producir descensos graves en el volumen espiratorio (Smith 1980). Uno de los aspectos más controvertidos del virus gripal es el estudio de los posibles factores capaces de aumentar la patogenicidad del mismo (Treanor 2005). Indudablemente la gravedad de los episodios epidémicos depende sobre todo del estado inmunitario del paciente, pero, además, se ha descrito la relación existente entre la estructura de corte de la hemaglutinina (capaz de favorecer el escape del virus) y su mayor capacidad de replicación.

Cuadro clínico

La gripe puede ser de dos tipos: no complicada y complicada. En el primer caso, tras un periodo de incubación corto (1-2 días), presenta una serie de síntomas, dentro de los cuales los más frecuentes son la fiebre (que puede durar tres días), y la tos. Se suele acompañar de otros síntomas como cefaleas, escalofríos, faringitis y postración. En general, son síntomas respiratorios no graves que pueden también estar producidos por otros virus como los rinovirus, adenovirus, etc. Suele evolucionar de forma favorable.

En el caso de los cuadros gripales que se complican, pueden aparecer neumonías víricas, neumonías secundarias producidas por bacterias, así como otros procesos como cuadros de crup, exacerbaciones de la enfermedad obstructiva crónica, asma, o incluso complicaciones no pulmonares (cardíacas, Guillain-Barré o incluso síndrome de Reye).

Todas estas complicaciones son más frecuentes en ancianos o personas con enfermedad de base cardíaca, respiratoria, metabólica en inmunodeprimidos y embarazadas.

Diagnóstico

Como en todo proceso vírico, la técnica más útil es el aislamiento del virus o la detección de antígenos víricos en las secreciones respiratorias. El primero se realiza en cultivos celulares y más del 70% de los positivos se detectan en los tres primeros días. No obstante en el caso de la aparición de un brote epidémico, es útil acelerar el proceso, al menos previo e indicativo, en la detección

inmunológica del antígeno vírico en las secreciones respiratorias, pudiéndose obtener resultados en aproximadamente media hora.

Estos métodos se acompañarán de la detección del ARN en muestras clínicas mediante técnicas de PCR simple frente al propio virus gripal, o con las más modernas múltiples, capaces de detectar diferentes agentes infecciosos (Coiras 2003).

El diagnóstico directo se completará con la identificación del virus mediante la descripción de su hemaglutinina y neuraminidasa, también mediante técnicas de PCR dirigidas a zonas específicas.

La demostración de anticuerpos mediante diferentes técnicas, preferentemente de ELISA, sólo sirve desde el punto de vista retrospectivo mediante la demostración de una elevación de los mismos, en dos tomas sucesivas separadas por un intervalo de 10-15 días.

Tratamiento

Existen dos tipos de tratamiento, los inespecíficos generales a todo proceso respiratorio normal, y los específicos frente al virus gripal. Dentro de estos últimos, en el momento actual existen dos grupos:

1) Inhibidores de la proteína M2, como la Amantadina y la Rimantadina, que actúa sólo frente a la gripe tipo A. Se elimina por la orina, lo que favorecerá su acumulo (sobre todo en el caso de la amantadina que no se metaboliza) por lo que es necesario cuidar las dosis en ancianos o pacientes con insuficiencia renal. Presentan fenómenos de resistencia cruzada por mutaciones puntuales en la región transmembrana de la proteína M.

2) Inhibidores de la Neuramidasa. Actúa inhibiendo el enzima capaz de destruir los receptores del virus en la célula huésped. La destrucción de estos receptores es necesaria para que los nuevos virus puedan salir de las células y diseminarse a otras nuevas. Es decir, impedirán la diseminación y, por tanto, la afectación de otras células. Deben administrarse en las primeras 48 horas del comienzo de los síntomas para ser eficaces. Son dos fármacos, el Zanamivir (Relenza) y el Oseltamivir (Tamiflu).

El primero no es activo por vía oral, administrándose por inhalación. El segundo se absorbe en el tracto gastrointestinal, pudiendo administrarse con la comida, lo que aumentaría la tolerancia gástrica.

El tratamiento precoz se asocia a una reducción de la enfermedad en 2-3 días, variando, según los diferentes autores, el porcentaje de disminución de complicaciones, con o sin tratamiento.

Uno de los temas controvertidos ha sido la posible aparición de resistencias, habiéndose encontrado, hasta este momento, dos tipos de mecanismos de adquisición de las mismas: por mutaciones en el marco catalítico de la neuraminidasa, o por afectación de la hemaglutinina en la región de unión al receptor, reduciendo la afinidad de la molécula por los receptores celulares. Estas resistencias son menores que con los adamantanos.

En la gripe actual se está utilizando sobre todo el Oseltamivir, tanto para los enfermos como en la quimioprofilaxis de los contactos, aunque en éstos se recomienda su uso moderado y no indiscriminado, a efectos de evitar la aparición de resistencias.

Breves nociones de epidemiología

La gripe es quizás la más infecciosa de todas las enfermedades transmisibles, con un elevado grado de contagiosidad.

Presenta distintos reservorios, tales como aves migratorias o domésticas, pero también pueden jugar un papel importante los equinos, los cerdos y, por supuesto, el hombre. Se transmite de forma directa a través de gotas grandes (superiores a 15 micras), medianas, e incluso pequeñas (inferiores a 5 micras), a través del contacto directo por secreciones, por aerosoles, pero también de forma indirecta, a través de las manos contaminadas por dichas secreciones respiratorias. Es pues, una clásica enfermedad de transmisión aérea.

La enfermedad produce un elevado índice de impacto en la sociedad por la incapacidad que puede dar lugar, con una restricción de la actividad laboral que, en el mejor de los casos, puede ser de 5-6 días. Esto entraría en el campo de los costes sanitarios directos, con un impacto económico elevado debido a la pérdida de productividad. Puede cursar como gripe estacional, epidémica o pandémica. La primera aparece en un área muy definida, y con preferencia en invierno. La gripe epidémica, circunscrita a alteraciones funcionales

respiratorias, una ciudad, pueblo o país, surge generalmente también en invierno en el hemisferio norte, y de mayo a septiembre en el hemisferio sur. Es producida por una única cepa, aún cuando pueden convivir dos cepas diferentes de un mismo subtipo. Comienza normalmente con un incremento de casos pediátricos, seguida de un aumento de neumonías en adultos con alguna enfermedad de base. La gripe pandémica surge como consecuencia de una elevada progresión de la epidémica, afectando a todas las zonas del planeta. Puede aparecer en diferentes estaciones, incluso en verano, en todos los grupos de edad, cursando en forma de oleadas, en los que los grupos no afectados en la primera onda son los más vulnerables en las siguientes. La segunda ola es la que suele causar más impacto.

Se produce por reordenamientos genéticos entre distintos virus, tal y como ya vimos en el fenómeno de las mutaciones, y normalmente cursan con una importante morbilidad y letalidad.

La gripe actual, pandémica, comienza en México, pero rápidamente se ha extendido a todos los países del mundo. Presenta una baja letalidad, al menos de momento.

Vacunas

Tanto ente la gripe estacional como la epidémica o la pandémica, la única solución real es la de disponer de una vacuna adecuada para inmunizar a la población. Debido al hecho de los cambios frecuentes del virus, se necesita saber, antes de su fabricación, cuáles son aquellos virus responsables de los procesos circulantes. Para ello, y para colaborar en un diagnóstico adecuado, existen toda una serie de Centros de Referencia repartidos por el mundo, que realizan una labor de vigilancia. En España disponemos de once Centros de Vigilancia Epidemiológica de la gripe. Ellos son los que alertan sobre qué posibles virus son los que deben suministrarse. Por ejemplo, en la temporada 2008-2009, en el hemisferio norte la composición ha sido la siguiente:

A / B r i s b a n e / 5 9 / 2 0 0 7 / H 1 N 1 ;
A/Brisbane/10/2007/H3N2 y B/Florida/4/2006
H1N1. Para el hemisferio sur, fue: A/Solomon
Islands/3/2006 H1 N1; A/Brisbane/10/2007
H3N2 y B/Florida/4/2006.

Las campañas de vacunación deben de llevarse a cabo, preferentemente, en aquellos grupos de población más susceptible, tales como niños mayores de seis meses y adultos menores de 65 años que presentan algunas condiciones

clínicas especiales, en personas que por su trabajo, puedan verse afectados y transmitir la gripe (por ejemplo, el personal sanitario), así como en otros posibles grupos (embarazadas) que deberán estudiarse de forma detenida en cada caso. (7)

Ante una pandemia como la que sufrimos actualmente, sería conveniente, una vez que conocemos el virus responsable, tratar de disminuir el tiempo de fabricación y elevar el de producción. En este momento existe una vacuna de la que podremos disponer en otoño-invierno, y frente a la cual las autoridades sanitarias deben plantarse diferentes problemas, tales como la previsión necesaria para poder cubrir los grupos de riesgo antes citados, el tema económico de su posible costo (sobre todo en los países con economías débiles), su distribución, etc.

En relación a si va a ser necesario continuar con la vacuna de los años anteriores, existe una incógnita que deberá aclararse, ya que la cepa A/Brisbane/H1N1 que posee, se encuentra filogenéticamente muy alejada de la A/California/H1N1, y parece que no confiere una gran inmunidad.

En cualquiera de los casos, a la interrogante planteada de si la gripe actual es una gripe que podríamos llamar "clásica" ó "nueva", la respuesta es muy simple. La gripe en cuanto cuadro clínico es similar. Lo que ha variado a lo largo de los siglos y, probablemente, seguirá variando, son los virus capaces de recombinarse y, por lo tanto, cambiar y dar lugar a virus nuevos.

A todos nosotros nos toca el estar en estado de alerta constante, para disponer de los medios adecuados, que permitan combatirla.

Referencias

1. Belshe R.B. The original of pandemic influenza. Lessons from 1918 virus *N Engl J. Med*, 2005;353-2209
2. C.D.C Eurosurveillance 2009
3. Coiras M. T., Perez-Brena E, García M.L., et. al. Simultaneous detection of influenza A, B, and C viruses, respiratory syncytial virus, and adenoviruses in clinical samples by multiplex reverse transcription nested-PCR assay *J. Med. Virol.* 2003; 69:132-144
4. Couch R.B. Kabal J. A. Immunity to influenza in man. *Ann Rev Microbiol.* 1983; 37:529-549
5. Douglas RG. Jr. Influenza in man. In Kilbourne ED., ed. *The influenza viruses and Influenza*. New York: Academic Press; 1975:395-447
6. Gálvez R. Epidemias gripales. Gripe A1. Situación actual. *Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental*. Mayo 2009.
7. Gestal J., Takkouche B., Gestal S. Et al. Infecciones respiratorias agudas. Gripe. En Piédrola Gil G. *Medicina Preventiva y Salud Pública*. Elsevier 11 ed. 2008. 591-612

8. Hemmes HJ, Winkler DC, Kool SM. Virus survival as a seasons factor in influenza and poliomyelitis. *Nature* 1960; 188-430.

9. Noble GR. Epidemiologic and clinical aspects of Influenza In: Beare AS, ed. *Basic and applied Influenza Research*. Boca Raton, Fla: CDC Press: 1982:1179

10. Treanor J.J. Influenza virus. In Mandell G.L.Bennett J.E. Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Elsevier, Philadelphia 2005: 2080-2095.

11. Whimbey E., Eling LS., Couch RB. et al. Influenza a virus infection among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 1994; 13:437-440.

Modelos didácticos para el autoaprendizaje

Miguel Alaminos (1), Antonio Campos Sánchez (1), María Dolores Caracuel (1), Alejandro Rodríguez Morata (2), Mario Aníbal Rodríguez (3), Ismael Ángel Rodríguez (3)

1) Facultad de Medicina y Escuela Universitaria del Profesorado La Inmaculada. Universidad de Granada. España

2) Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Universidad de Málaga

3) Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba. Argentina

Resumen

Definir el exacto papel del profesor en el proceso de enseñanza-aprendizaje constituye un objetivo esencial en la estrategia docente de dicho proceso educativo. El trabajo realizado identifica y describe dos modelos didácticos (el autoaprendizaje por identificación inducida y el autoaprendizaje por coordinación lógica) implantados como modelos educativos en la enseñanza, en los que se define el papel del profesor en los ámbitos cognitivos y técnicos que se deben impulsar, al objeto de que el alumno alcance por sí mismo sus objetivos docentes.

Palabras clave: Autoaprendizaje, didáctica, salud

Abstract

To define the specific role that the professor and teacher play in the teaching-learning process is one of the main goals of the educational strategy of the teaching-learning process. In this work, we have identified and described two different didactic models (self-learning by inducted identification and self-learning by logic coordination) that were implanted as educational models. Then, we define the role that the teacher plays in the cognitive and technical areas that must be implemented in order to help the student to reach his educational objectives.

Key words: self-learning, didactic, health

1. Introducción

La necesidad de integrar un conocimiento cada vez más disperso y diversificado, la imperiosa necesidad de practicar el principio de economía de la enseñanza, esto es, el clásico principio Orteguiano (1) según el cual un alumno no puede aprender todo lo que habría que enseñarle y, por último, la necesidad, de que el alumno sea cada vez más protagonista de su propio aprendizaje constituyen tres horizontes fundamentales a tener presente en el desarrollo de cualquier proceso educativo. Trabajar simultáneamente en esta triple dirección no resulta nada fácil y es por ello por lo que muchas directrices y propuestas educativas de carácter innovador fracasan al ser implementadas.

La búsqueda de instrumentos que ayuden a articular la convergencia entre estas tres

necesidades es uno de los objetivos básicos que debe promover cualquier sistema educativo, especialmente en el ámbito universitario, en el que el alumno es el agente más importante de su propia formación. Un objetivo que busca el proyecto de convergencia es el desarrollo del denominado crédito europeo. En cualquier caso, el autoaprendizaje está desarrollándose asimismo en los niveles de secundaria y primaria en relación con distintas materias o como instrumento de utilización conjunta en relación con la disposición de recursos, como ocurre, por ejemplo, con las bibliotecas escolares.

Para lograr los objetivos de carácter sanitario y social, las Facultades y las Escuelas de salud han impulsado, en mayor o menor medida, numerosas innovaciones docentes al amparo

de los distintos modelos educativos propugnados por los expertos en las distintas ramas de la educación en salud. La enseñanza por objetivos, la enseñanza por resolución de problemas, los currícula de enseñanza integrada, la definición de estándares y competencias profesionales, la educación basada en la mejor evidencia, etc., forman hoy parte del horizonte de la mayoría de nuestros centros de formación incluidos los básicamente asistenciales (2, 3). En este contexto, y para garantizar el éxito de cualquier propuesta educativa innovadora en el ámbito de las ciencias de la salud, es fundamental elegir las estrategias y las metodologías docentes más adecuadas y, junto a ellas, los instrumentos didácticos más pertinentes en relación con los objetivos que queramos alcanzar (4). Una de las estrategias que impulsa el programa de convergencia es el que está relacionado con el proceso de enseñanza-aprendizaje vinculado al denominado autoaprendizaje. Se trata este último, de un proceso al que se somete el alumno con el objeto de aprender, tanto a nivel teórico como a nivel práctico, con la conciencia de que debe poner para ello el máximo empeño volitivo y toda la capacidad perceptiva y racional y relacional que posea para aprovechar al máximo los recursos que tenga a su disposición. Es evidente que el papel del docente en este modelo de enseñanza-aprendizaje que se impulsa como complementario en el diseño del Espacio Europeo de Educación Superior, pero que está asimismo arraigando en el resto de los niveles educativos, exige un replanteamiento de la actividad de profesor. En el presente trabajo analizamos el papel del profesor en dos instrumentos didácticos utilizados en nuestra actividad docente y que consideramos útiles para impulsar el proceso del autoaprendizaje. Se trata de los modelos didácticos de autoaprendizaje por identificación inducida y por coordinación lógic que han sido utilizados para la enseñanza de la Histología del cuerpo humano y que, en nuestra opinión, pueden asimismo aplicarse a otras materias y a otros niveles educativos.

Modelo didáctico: autoaprendizaje por identificación inducida

El modelo consiste en la utilización de una historia clínica sencilla previamente elaborada y discutida por el conjunto del cuerpo docente, en la que se

destacan muy esquemáticamente los síntomas y signos fundamentales, las exploraciones básicas y el tratamiento realizado. Lugar destacado en la historia lo ocupa la descripción histológica de la biopsia extraída o del órgano extirpado en la intervención quirúrgica o en la necropsia. Mediante imágenes microscópicas, el alumno observa la región afectada y, en ella, a través del autoaprendizaje y utilizando las bases de consulta que considere necesarias, deberá, en el curso del tiempo que se establezca, alcanzar los objetivos docentes propuestos al comienzo del proceso. Distinguiremos en el modelo propuesto dos ámbitos fundamentales: la sistematización de los actos y contenidos del aprendizaje y la estrategia didáctica, y analizaremos en ellos el papel del profesor.

1) Sistematización de los actos y contenidos del aprendizaje:

Al ser la histología una ciencia básica y preclínica, la lesión no es objeto de interés, pero sí pretexto y justificación de la motivación del alumno. En este modelo, el proceso de autoaprendizaje puede sistematizarse a tres niveles: a) nivel eoplásico, en el que los alumnos deberán identificar las estructuras tisulares ortotípicas existentes en el material observado y registrar las estructuras tisulares sustituidas o destruidas, b) nivel proplásico, en el que los alumnos deberán identificar las estructuras histológicas de renovación, regeneración y reparación, y c) nivel retroplásico, en el que los alumnos deberán identificar si existen estructuras tisulares de degeneración y envejecimiento.

2) Estrategia didáctica:

La estrategia requiere un número de alumnos reducido que fomente la pedagogía del descubrimiento (5), material accesible y pertinente de consulta y la existencia de iconos histológicos visuales de carácter patognomónico en relación con los objetivos a alcanzar por los alumnos. La idoneidad de los iconos depende de la capacidad cognitiva y técnica del profesorado, a la que no es ajena la formación clínica de los profesores de ciencia básica, hecho que es objeto de una importante discusión en nuestros días.

El efecto de esta modalidad ha sido objeto de evaluación en nuestro medio alcanzando una

alta significación estadística en relación con modelos tradicionales de enseñanza práctica. Destaca al respecto el trabajo pionero realizado por Campos (6) hace más de dos décadas y el desarrollo que de dicho modelo se ha llevado a cabo en la Universidad de Granada.

Modelo didáctico: autoaprendizaje por coordinación lógica

El desarrollo por Joseph Novak (7, 8) de los denominados mapas conceptuales y su aplicación a distintas áreas de conocimiento, ha abierto un camino de integración en la triple demanda antes esbozada, así como en el desarrollo de otros importantes objetivos educativos. Los mapas, que suministran fundamentalmente un conocimiento de tipo relacional, han sido escasamente aplicados en las ciencias de la salud y en otras modalidades de enseñanza. A nuestro juicio, el mapa conceptual constituye un instrumento de autoaprendizaje de primera magnitud, útil para el aprendizaje significativo del alumno.

El mapa conceptual es una representación bidimensional de un conjunto de conceptos y de las relaciones que dichos conceptos tienen entre sí. Se trata, por tanto, de un recurso esquemático formado por un conjunto de significados conceptuales incluidos en una estructura de proposiciones (8). Un mapa conceptual consta de "Nodos" y de "Enlaces". Los "Nodos", denominados también células, contienen un concepto, un ítem o una cuestión. Se representan por medio de rectángulos, círculos u óvalos en cuyo interior queda encerrado el concepto. Desde el punto de vista gramatical, los conceptos se identifican como nombres, adjetivos y pronombres que representan básicamente hechos e ideas. Los "Enlaces" son líneas que unen los nodos. Su dirección se especifica con un símbolo en forma de flecha. Junto a cada línea, una leyenda explica la relación entre los nodos. El texto de la leyenda, también denominado palabra de enlace, define la conexión existente entre los conceptos. Desde un punto de vista gramatical, se utilizan como palabras de enlace verbos, preposiciones, conjunciones, adverbios y, en general, todas las palabras que no son conceptos (8, 10).

Los conceptos que se incluyen en los mapas son las palabras, los signos o los símbolos que utilizamos para expresar los distintos patrones

de regularidad existentes en los objetos y en los sucesos que observamos en el mundo. La unión de dos o más conceptos a través de una línea y una leyenda explicativa forman una proposición. Por proposición se entiende la sentencia, y por tanto la unidad semántica, que define la relación existente entre dos o más conceptos. Es, por tanto, la frase, con un significado determinado, que se forma por dos o más conceptos unidos por las palabras de enlace (11). El desarrollo de los mapas conceptuales se sustenta, en palabras de su creador Joseph Novak, en la teoría del aprendizaje significativo de David Ausubel (12-14).

El mapa conceptual es, en consecuencia, un instrumento útil para la organización y la representación visual del conocimiento, cuya elaboración puede ejecutar el docente para mostrar al estudiante cómo se relacionan determinados conceptos o puede ejecutar el alumno, individualmente o en grupo, con el objeto de alcanzar una mayor comprensión de los conceptos que estudia.

Los mapas conceptuales pueden construirse de muy diversas maneras pero, en general, se han definido cuatro grandes categorías de mapas conceptuales que se diferencian entre sí por el formato con el que se representa la información. Las cuatro categorías son: 1) el mapa conceptual jerarquizado, en el que la información se presenta siguiendo un orden descendente y en el que los conceptos más inclusivos ocupan los lugares superiores. 2) el mapa conceptual en araña, en el que el concepto central o tema unificador se ubica en la zona central del mapa mientras que en la periferia y en forma radiada se localizan los distintos subtemas. 3) el mapa conceptual en diagrama de flujos, en el que la información se expande en un formato lineal y 4) el mapa conceptual sistémico, en el que la información se extiende de un modo semejante al modelo anterior pero con la adición de entradas y salidas.

El ejemplo de la histología, anteriormente utilizado para el modelo didáctico de autoaprendizaje por identificación inducida, reúne especiales características para que puedan aplicarse a ella los mapas conceptuales. El aprendizaje significativo de la histología exige, en primer lugar, un extraordinario desarrollo de la capacidad de inclusividad, concretamente de las estructuras microscópicas en relación con las macroscópicas y de las atómicas y moleculares en relación con las celulares y tisulares. Los mapas jerarquizados, al desplegar las distintas estructuras de una forma conjunta, visual y

ordenada en niveles, facilitan a los alumnos la adquisición progresiva de esta capacidad y les ayuda a configurar una estructura cognitiva útil para su posterior aprendizaje en el ámbito de la clínica o de cualquier otra rama más especializada de las ciencias de la salud. Los mapas conceptuales en araña son asimismo sumamente útiles para hacer converger en un núcleo estructural o funcional común, células y tejidos de muy diferente origen, estructura y función. La utilización de estos mapas en araña constituye un recurso excelente para el aprendizaje de los conceptos de aparato y de sistema y para incardinar en ellos la agrupación inclusiva de las distintas estructuras histológicas.

El aprendizaje significativo de los mecanismos de renovación, regeneración, reparación y degeneración vinculados a los procesos proplásicos y retroplásicos existentes en las estructuras tisulares, constituye un verdadero reto para el alumno previamente instruido en la estabilidad estructural. Las posibilidades que los mapas abren para interconectar la histología con otras disciplinas fronterizas son extraordinarias. La elaboración de mapas conceptuales interdisciplinares facilitaría enormemente en este sentido la transición entre las ciencias básicas y las ciencias clínicas o tecnológicas existentes en las distintas licenciaturas de ciencias de la salud.

La labor del profesor radica esencialmente en la selección temática y en su actuación correctora en el curso del proceso. El proceso de elaboración de un mapa conceptual es, por otra parte, sumamente formativo para el alumno o los alumnos que lo construyen. Una de las ventajas de trabajar en el desarrollo de un mapa conceptual es, precisamente, que puede construirse por grupos de alumnos, lo que fomenta, a la vez que la participación individual, el trabajo cooperativo en equipo. Este hecho, este complemento formativo, es importante pues, como es sabido, los profesionales de ciencias de la salud trabajan, básicamente, de forma conjunta (15).

El modelo de coordinación que ofrece la elaboración de mapas por parte de los alumnos en relación con algunos de los temas arriba indicados fue objeto de estudio en relación con su efectividad y eficacia en un reciente trabajo de Sánchez-Quevedo (16). Los resultados pusieron de relieve la existencia de diferencias significativas al comienzo y final del curso tras la utilización de mapas conceptuales temáticos, observándose un incremento marginalmente significativo de la capacidad de relación lógica ($p=0.0593$) y de agrupación de niveles ($p=0.0718$) y un incremento altamente

significativo ($p<0.001$) en la capacidad de agrupar conceptos.

La utilización de los modelos anteriormente descritos de modo esquemático y los resultados obtenidos a partir de los trabajos pioneros arriba indicados, nos permiten concluir que ambos modelos pueden contribuir a desarrollar un proceso de autoaprendizaje a nivel práctico y teórico en el ámbito de la histología y de otras disciplinas de las ciencias de la salud capaz de garantizar una pertinente formación tanto en relación con los objetivos que marcan las directivas europeas para las profesiones sanitarias y los estándares que señala el comité consultivo para la formación de médicos y la Federación Mundial para la Educación Médica (WFME), como en relación con las directrices del Espacio Europeo de Educación Superior y el programa de convergencia. Con la oportuna adaptación curricular y disciplinaria consideramos que ambos modelos didácticos son pueden aplicarse asimismo para el desarrollo del autoaprendizaje en otros niveles educativos.

Financiado por: PID 08/26

Referencias

1. Ortega y Gasset J. Misión de la universidad. El Arquero: Madrid; 1976.
2. Kern DE, Thomas PA, Howard DM, Bass EB. Curriculum development for medical education. A six-step approach. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1998.
3. Campos A. The role of the medical school in continuing medical education. AMSE Newsletter 2000; 23:8-9.
4. Pales J, Gual A. Recursos educativos en Ciencias de la Salud. Educación Médica 2004;7(1):4-9.
5. Morine H, Morine G. Discovery. A challenge to teachers. Prentice hall Inc: New York; 1973.
6. Campos A, Cubero MA, García JM, Crespo PV, Cañizares J. El Seminario de Histología médica, un modelo didáctico para el aprendizaje de los contenidos de Histología y Biología Médica. Histol Med 1985;1:127-134.
7. Novak JD. A theory of education. Cornell University Press: New York; 1977.
8. Novak JD, Gowin DB. Learning how to learn. Cambridge University Press: New York and Cambridge, UK; 1984.
9. Ontoria PA. Mapas conceptuales: una técnica para aprender. Nancea: Madrid; 1994.
10. Novak JD. Clarify with concept maps. Sci Teacher 199;58(7):45-49.
11. Díaz Barriga F, Fernández G. Estrategias docentes para un aprendizaje significativo. Una interpretación constructivista. McGraw Hill: México; 1977.
12. Ausubel DP. The psychology of meaningful verbal learning. Grune and Stratton: New York; 1963.

13. Ausubel DP. Educational psychology: a cognitive view. Holt, Rinehart and Winston: New York;1968.
14. Ausubel DP, Novak JD, Hanesian H. Educational psychology: a cognitive view Holt, Rinehart and Winston: New York;1986.
15. Johnson D, Maruyama G, Johnson R, Nelson D, Skon L. The effects of cooperative, competitive and individualistic goal structure on achievement: A meta-analysis. Psychological Bulletin 1981;89:47-62.
16. Sánchez-Quevedo MC, Cubero MA, Alaminos M, Crespo PV, Campos A. El mapa conceptual. Un instrumento educativo polivalente para las ciencias de la salud. Su aplicación en Histología. Educación Médica 2006;9 (2):51-58.

Clásicos de la medicina

Hace 50 años

REVISTA IBYS

PUBLICACION BIMESTRAL DEL INSTITUTO DE BIOLOGIA Y SUEROTERAPIA

DIRECTOR: GONZALO URGOITI

REDACCION Y ADMINISTRACION: BRAVO MURILLO, 53. MADRID. - TEL. 33 26 00

Depósito legal M. 2.984 - 1958

AÑO XVII

JULIO-AGOSTO 1959

NÚM. 4

VALOR DE LA CONFIANZA EN LA COMPRESION Y EL TRATAMIENTO DE LAS AFECCIONES CIRCULATORIAS Y ESPECIALMENTE EN LAS VARIACIONES DE LA TENSION ARTERIAL

G. MARAÑÓN.

A mis queridos colegas, los médicos guipuzcoanos.

Planteamiento del problema.

Siempre han poblado nuestras consultas gentes que, en virtud sobre todo de palpitations o disneas de esfuerzo o de dolorimiento de la región precordial, creen estar enfermos del corazón, sin estarlo en realidad; o estándolo levemente. Pero si analizamos bien nuestra experiencia, mucho más interés que estos aprensivos, tienen aquellas otras personas que estando enfermas de su aparato circulatorio, y algunas fácilmente abocadas a accidentes graves o mortales, descuidan los trámites elementales para tratarlos y prevenirlos, y olvidan, obstinadamente, en la vida habitual, los consejos del médico.

Es flagrante el contraste, por ejemplo, entre los que por simples parestesias o cenestesias precordiales, inofensivas, viven en el terror de una angina de pecho mortal; y por otra parte, los enfermos de infarto del miocardio, bien comprobado, que descuidan lo más elemental de su tratamiento, que son rebeldes a todas las disciplinas y entre ellas —permítidme insistir en mi manía— la de la supresión del tabaco. Yo calculo que un 15 por 100 de casos de infarto del miocardio, convictos y confesos, no se privan del tabaco o lo hacen sólo temporalmente. Hace muy pocos

días he visto a un colega que estuvo muy grave, a consecuencia de un infarto, hace unos meses, y que, al volver ahora, todavía con molestias, y decirme que ya no fumaba, su señora me hacía señas por detrás de que era mentira; advertencia no necesaria, porque el propio doctor apesataba escandalosamente a tagarnina.

También son frecuentes las mujeres portadoras de lesiones valvulares graves que contraen matrimonio sin pensar en los peligros del embarazo; o los varones que sabiendo que tienen su corazón deteriorado, eligen ocupaciones agitadas y agotantes; o, a favor de la revisión irregular que se hace de ellos, se dan por sanos y se dedican a toda clase de deportes. Los accidentes de automóvil, aparentemente inexplicables, que es seguro que han tenido por causa el que los conductores eran cardíacos, son numerosísimos.

De todos modos, en la patología circulatoria proporciona muchos más casos de aterrados indebidamente, que de enfermos sin responsabilidad de su lesión. Y es que el miedo a la enfermedad depende no de la enfermedad misma, sino de la aprensión, que es un estado constitucional; el cual puede aplicarse a las enfermedades más diversas, pero como es natural, a las más frecuentes y más graves, como el cáncer y las cardiopatías; y todos nosotros, los médicos, tenemos mucha culpa de ello.

El que padece una enfermedad suele darse cuenta de sus peligros con serenidad. Cada uno de nosotros sabemos que de una forma o de otra tenemos que morir. En tanto que el aprensivo teme a lo que da más miedo en esta vida, que es el misterio de lo que va a ocurrir y por dónde va a venir el golpe mortal; misterio mucho peor que la realidad del mal. De aquí el hecho, que tantas veces observamos, de personas permanentemente aprensivas, que un día, al adquirir la conciencia de una enfermedad real, aunque sea mortal, se tranquilizan y la soportan serenamente.

En las enfermedades circulatorias hay un grupo numerosísimo de gentes que, más o menos aprensivas, viven infelizmente, por la mala comprensión de uno de los trastornos de este grupo de enfermedades: las de la tensión arterial. Y es obvio que si los médicos enfocaran bien el problema podría aliviarse el martirio de estos desgraciados. A esto se refiere principalmente la conferencia de hoy, en la que trataremos primero de la *hipertensión* y luego, brevísimamente, de la *hipotensión*, que también preocupa a gran número de seres humanos.

Los cuatro grandes problemas que debemos plantearnos ante la hipertensión son: 1) La hipertensión ¿es siempre una enfermedad? 2) La hipertensión ¿debe ser tratada siempre? 3) ¿Cómo la debemos tratar? 4) ¿Debe vivir el enfermo hipertenso pendiente de su hipertensión? Comentaremos rápidamente estos cuatro puntos.

La hipertensión ¿es siempre una enfermedad?

El primer punto, o sea, si la hipertensión es siempre una enfermedad, debe ser contestado con la negativa. Los libros podrán decir lo que quieran, pero es absolutamente cierto que todos hemos visto personas prácticamente sanas y actuando como sanas, en las que ocasionalmente, al hacer un reconocimiento para un Seguro o por un chequeo, se descubrió en ellas una hipertensión, a veces elevada; y así como en unas, se produjo el pánico a la enfermedad, en otras el enfermo, despreocupado, descuidó tratarla sin que aparecieran los síntomas que se adjudican a la hipertensión, muriendo el interesado de otra enfermedad o de viejo. Esto ocurre, claro es, en los hipertensos *no malignos*, probablemente constitucionales y familiares, en los que todos tenemos, o debemos tener, la impresión de que el aumento tensional forma parte de una modalidad de la evolución que puede considerarse como normal: normal, dentro del concepto de lo involutivo, que no es la normalidad de los veinticinco años, pero sí la de los cincuenta y cinco en adelante. Hoy mismo he recibido una carta de una vieja amiga mía —setenta y cuatro años— en la que me dice que su médico la ha dicho con grandes aspavientos que tiene 19 de tensión; cifra que es normal a esa edad.

Yo tengo a este respecto una convicción firmísima. Y cuando veo a uno de estos sujetos que viven normalmente y en los que eventualmente se descubre la tensión alta, les recomiendo las tres o cuatro cosas que sabemos que pueden ser útiles, no para la hipertensión misma, sino para el tipo evolutivo del enfermo; pero sin hacer el diagnóstico de hipertensión y sin decirle al interesado con voz trémula la cifra obtenida en el esfigmomanómetro; a menos que sea una persona a quien su serena inteligencia, o, al contrario, su obstinada estupidez, autorice a decirle la verdad y aun a exagerarla.

En las hipertensiones *malignas*, el problema es diferente. La hipertensión, entonces, es un síntoma significativo, revelador de una enfermedad, a veces, grave. Pero, aun entonces, no es admisible hacer sólo el diagnóstico de hipertensión, pues la maligna, como la benigna, es sólo un *síntoma de una enfermedad*, que no siempre conocemos. Decir *hipertensión* equivale a decir *fiebre o cefalea*. Y el síntoma *hipertensión* puede evolucionar independientemente de la enfermedad. Por eso, en estos enfermos de hipertensión maligna que tienen cefaleas, mareos, retinopatías, disnea, edemas, profundo malestar, hiperazoemia, etc., y que mejoran con el tratamiento, nos encontramos, no pocas veces, con el hecho de que la mejoría que puede ser tan notoria que el enfermo se vea libre de todas sus molestias, coincida con la persistencia de la misma cifra alta de la tensión arterial y aun, quizá, con un ligero aumento de

la misma. Lo cual nos da la evidencia que los síntomas atribuidos a la hipertensión no se deben a ésta, sino a la enfermedad causal, que puede mejorarse aunque la hipertensión no se modifique.

Todo esto no suelen decirlo los Manuales ni la mayoría de los médicos, habituados a juzgar rutinariamente los hechos que tienen ante los ojos. El oficio de médico, como otro cualquiera, es siempre penoso, y el alivio de esta pena es la rutina, que consiste en aceptar la autoridad oficial, la sancionada, sin ponerla en cotejo con la realidad. Yo recuerdo entre otros casos, y todos podrían recordar otros análogos, el de una señora, con gran hipertensión maligna, que vi en unión de un médico muy reputado y muy estudioso. La pusimos un tratamiento y al cabo de unas semanas, al volverla a ver, encontramos que sus molestias, muy alarmantes, habían desaparecido; pero la tensión seguía siendo igualmente alta. Y cuando bajábamos la escalera me comentó el colega, con admiración, la eficacia de la sugestión que había eliminado los trastornos subjetivos de la paciente, sin que la causa, la hipertensión, variase. No le pude convencer de que lo que realmente había sucedido era que el régimen, la medicación calmante y, desde luego también, el equilibrio orgánico que da la fe, habían aliviado, realmente aliviado, la enfermedad que llamamos *hipertensión*, pero que es otra cosa mucho más amplia; y la había aliviado en todas sus manifestaciones, menos en una de ellas, que era precisamente la hipertensión.

Un Congreso ejemplar.

Hace poco se ha publicado un libro cuya lectura recomiendo a los que no lo conozcan. Contiene este libro los trabajos presentados en el II Congreso de Cardiología de la Asociación Americana de esta especialidad. Casi todos estos trabajos emanados de los Congresos, adolecen del empaque académico y universitario que caracteriza a la literatura médica de los últimos decenios; la cual producirá en nuestros nietos el mismo asombro con que hoy leemos las disertaciones de los médicos doctrinales del siglo XVIII. Pero hay en este libro un capítulo admirable sobre el *tratamiento de la hipertensión*, que es una copia taquigráfica del Coloquio que las grandes autoridades que asistían a esta reunión tuvieron sobre el tema. En este Coloquio actuaron, como digo, los grandes maestros de la cardiología clínica del mundo y algún fisiólogo, como el ilustre maestro BRAUM MENÉNDEZ, que acaba de morir en un accidente de aviación y al que debemos todos dedicar un recuerdo consternado y admirativo. No hay, en el relato de este Coloquio, ni una sola cita bibliográfica, ni, lo que es más admirable aún, ni una sola estadística. No podrán, pues, utilizar este textos los jóvenes que me

escuchan, en sus futuras oposiciones; pero, en cambio, su lectura les enseñará más que volúmenes enteros sobre el modo de conocer y de tratar la hipertensión.

Y la conclusión general de tan doctos y sinceros pareceres es que, en efecto, la hipertensión es un síntoma de varias enfermedades que probablemente no tienen sino muy escasa relación entre sí. De estas enfermedades que producen la hipertensión no todas nos son conocidas, y las conocidas lo son imperfectamente. Es seguro que las lesiones vasculares del territorio general, o las del territorio renal con la posible colaboración de fenómenos endocrinos y enzimáticos emanados del riñón mismo, pueden ser factores importantes en la génesis de las diversas variedades de la hipertensión. Pero esto es sólo una parte del problema. Pues es indudable que las mismas lesiones vasculares que se encuentran en los casos de hipertensión pueden encontrarse en la autopsia de enfermos que no tuvieron nunca hipertensión. ¡Cuántas veces nos lo hacía notar el maestro don JUAN MADINAVEITIA en el curso de las innumerables autopsias que eran, a su lado, otras tantas inolvidables lecciones! A su vez, en el hombre y en el animal de experimentación pueden encontrarse hipertensiones sin la menor lesión arterial.

Y es más, no estamos seguros de que un cierto grado de las hipertensiones no sea un fenómeno de adaptación involutiva, defensivo y que, por lo tanto, convenga respetar. Los síndromes de depresión que todos hemos observado en ciertos hipertensos tratados, y a los que alude SMIRK en la citada discusión, parecen demostrarlo. Yo he tenido, como todos los médicos, ejemplos nada raros, de esos casos de hipertensos, sobre todo ancianos, y más especialmente en mujeres, que empeoraron al hacerles bajar la tensión; y que mejoraron cuando se suspendió el tratamiento, casi siempre por espontánea decisión del enfermo alarmado; y la tensión retornó, entonces, a su cifra alta. Pero ninguno de nosotros publicamos estos casos que contradicen las ideas oficiales. El miedo al dogma es siempre un retraso para la ciencia, y sobre todo cuando el dogma está apoyado en un solo dato, en este caso obtenido por un aparato tan ruso como el esfigmomanómetro.

El Dr. PAGE concluye de la discusión citada, con estas mismas palabras: una hipertensión sin afectación vascular comprobada, no debe tratarse con los medicamentos hipotensores actuales.

¿Debe ser siempre tratada la hipertensión?

Con esto hemos contestado al segundo problema anunciado: *una hipertensión no siempre debe ser tratada*. Pero otras veces, sí. Por lo tanto, debemos empezar por hacer una separación entre las diversas clases de hipertensión. ¿Pero cuáles son esas clases?

Los libros describen muchas variedades, con toda suerte de detalles. Un volumen reciente, cuyo autor no quiero nombrar, enumera hasta quince clases de hipertensión, con descripciones detalladísimas de cada una de ellas. Yo pondría a su autor en el trance de hacer, junto a la cama del enfermo, los diagnósticos que aparecen tan claros en las páginas de su libro.

Los ilustres especialistas que formaban el Comité del Congreso norteamericano hicieron caso omiso de todas estas variedades de hipertensión, debidas a un diletantismo de mesa de despacho, y hablaron sólo de hipertensiones *benignas* y *malignas*. A lo sumo establecen, y ésta es una práctica muy corriente de los médicos norteamericanos, grupos caracterizados por la intensidad del síndrome, con los signos I, II y III, y a veces IV. Variedades más sencillas, pero, aun así, poco fáciles de diferenciar. Yo me contentaría con las I y II.

Recordemos que los casos de *hipertensión benigna* son aquellos en los que no hay síntomas subjetivos, y en los que aparecen, generalmente por una exploración casual, las cifras de la hipertensión. Son personas prácticamente sanas. Casi siempre tienen herencia positiva de otros casos de hipertensión, que pueden haber transcurrido sin accidentes, o que pueden empezar a presentarlos, sobre todo si han sufrido otras enfermedades, como infecciones, intoxicaciones, etc., si han hecho mala vida, y si han engordado mucho. En estos casos benignos, repito, debe excusarse el tratamiento de la hipertensión y tratar solamente las enfermedades adjuntas, si las hay, sobre todo la obesidad; y moderando la vida del paciente, si es demasiado agitada; y esto es siempre lo esencial.

Los casos de *hipertensión maligna* son aquellos que presentan signos subjetivos, después de un período de latencia, que, a veces, podemos asegurar que es corto. Hay que buscar, cuidadosamente, entonces, en todo caso sospechoso estos cinco posibles grupos de síntomas: a) retinopatías; b) manifestaciones renales, con más de 50 mg. de azoemia; c) desfallecimientos circulatorios (disnea nocturna, edema pulmonar); d) isquemias del miocardio (infarto, angor), y e) síntomas cerebrales, que no sean fantasía del enfermo... o del médico. El curso de estos casos malignos, suele ser rápido.

Claro es, que este segundo grupo debe ser tratado rigurosamente. Pero debemos siempre partir del hecho de que tratar la hipertensión es tratar uno de los síntomas de la enfermedad, aunque haya sido el revelador de la misma. Y que, como hemos dicho, puede darse el caso de que el tratamiento corrija muchos de los síntomas sin modificar para nada, o muy ligeramente, las cifras de la hipertensión.

Técnica del tratamiento de la hipertensión.

El tercer problema, *el de la técnica del tratamiento*, no requiere aquí muchos detalles. Lo único que me interesa decir es, porque para ello me autoriza una larga experiencia, que los medicamentos *sedantes* me parece que deben ser los preferidos: la raowolfia y sus derivados, los barbitúricos, la papaverina. La raowolfia no es inofensiva, dicen algunos; pero esto ocurre únicamente si no se emplea con prudencia. Yo he visto un solo caso de Parkinson, que es el accidente más grave señalado en la literatura; pero no era un caso mío; porque yo no empleo nunca dosis imprudentes.

Toda la gama de los *gangliopléjicos* puede asociarse a los sedantes, pero creo que en segundo lugar y siempre con precaución. Los resultados, desiguales o parciales, de las operaciones sobre el simpático han enfriado nuestras ilusiones sobre los medicamentos gangliopléjicos. Considero utilísimo, de acuerdo con WILKINS, que me parece uno de los mejores internistas de América, el combinar, alternando, los dos grupos de medicamentos, sedantes y gangliopléjicos; y estos últimos siempre en dosis moderadas. Uno de los principios de mi terapéutica, en estos enfermos y en todos, es la aplicación fragmentada de las drogas y su combinación con los medicamentos análogos; práctica que alguna vez me ha sido reprochada, y aun ridiculizada, pero de la que estoy más satisfecho cada día.

Todos estos medicamentos antihipertensores pueden fracasar, por bien que se vigilen; y sin que de antemano podamos presumir su éxito o su fracaso.

En cuanto a los medios *dietéticos*, puede asegurarse que sólo son útiles los adelgazantes, en los hipertensos pletóricos; aparte de las restricciones lógicas en los hipertensos que sufren lesiones renales evidentes; pero aún en éstos, lo común es que se exagere por los médicos el rigor de la dietética. La hipertensión, por sí misma, no excluye una dieta casi completa, con muy escasa o nula restricción de sal. Lo único esencial para todo hipertenso es comer poco, quedarse siempre con apetito y comer despacio y a sus horas.

Los regímenes *hipocolesterínicos*, que todavía alcanzan una boga absurda, son, como los medicamentos que actúan, o dicen actuar, en el mismo sentido hipocolesterínico, ejemplos notables de pedantería médica. Los modernos estudios demuestran que no sabemos bien si los depósitos de colesterolina en las arterias son causa de la arterioesclerosis o su consecuencia. Hay argumentos para las dos hipótesis; y aun algunos sospechan que pueden ser fenómenos defensivos de la alteración de la pared vascular. Pero, además, la hipertensión puede evolucionar

sin relación con la arterioesclerosis ni con el aumento de colessterina. Y, además, todavía: es muy dudoso que la dieta sin colessterina influya en los depósitos colessterínicos de la sangre. A pesar de todo lo cual, nadie ignora que hay enfermos en los que los médicos han creado verdaderas neurosis de terror ante la colessterina, llevándoles a regímenes no sólo absurdos, sino, tal vez, peligrosos.

Poco diré de las *intervenciones quirúrgicas*. Hay una, que tiene una indicación precisa, la *extirpación de los feocromocitomas*. Fuera de estos casos, que no son tan excepcionales como se cree, yo no soy partidario, en general, del tratamiento quirúrgico de la hipertensión por las dos razones siguientes: primero, porque no sabemos la intervención que realmente tienen en el fenómeno hipertensivo de cada caso, los distintos órganos que pueden ser objeto de la cirugía, a saber, el sistema simpático, las suprarrenales y la hipófisis. Una operación sobre el simpático puede mejorar, cuando es afortunada, la hipertensión; pero esta mejoría es tan poco constante o poco duradera, que el Congreso Americano que venimos citando, uno de los primeros preconizadores entusiastas de la simpatectomía, declaró: "En nuestro Hospital ya no hacemos simpatectomías"; y añadió: "Los mismos cirujanos nos han devuelto últimamente algunos de los casos enviados a la sala de operaciones, prefiriendo el tratamiento médico."

El Dr. MORROS nos ha precisado, hace poco, cómo pueden influir las glándulas de secreción interna —la hipófisis y las suprarrenales— en la génesis de la hipertensión arterial. Y de este estudio se deducía que esa intervención, salvo los citados casos de feocromocitoma, casi nunca representa una intervención primitiva y capital sobre el síntoma hipertensión. Por lo tanto, la extirpación de estas glándulas debe reducirse a los casos de feocromocitoma, cuando esté claramente diagnosticado; y aunque no lo esté, pues a veces es difícil, también en casos, muy bien escogidos, en que la marcha de la hipertensión, muy maligna y con accesos paroxísticos, autoricen a realizar la extirpación de una porción grande del tejido suprarrenal, combinada con resecciones más o menos extensas del simpático.

Lo que no debe hacerse es emplear sistemáticamente, como se ha hecho en algunas escuelas en los últimos años, la extirpación de las suprarrenales o de la hipófisis, en cualquier caso grave de hipertensión. La hipertensión originada por la hiperfunción suprarrenal o hipofisaria es sólo uno de los fenómenos y no el más grave de la compleja enfermedad. En los casos graves de hiperplasia o de tumor suprarrenal puede estar indicada la suprarrenalectomía, incluso la total, y yo mismo, tan conservador, me inclino cada vez más a la extirpación, en estos casos, que pueden ir seguidos de resultados felices, como en estos últimos años hemos tenido ocasión de observar, en enfermos bri-

llantemente operados por el Dr. GALLEGO. Pero aun en estos casos puede asegurarse que lo menos importante del síndrome era la hipertensión, sino todo un complejo clínico de síntomas metabólicos, que son los que suelen llevar rápidamente a la invalidez o a la muerte del enfermo.

La hipertensión, por sí sola, no es nunca indicación de la extirpación de las suprarrenales, aparte, repito, en los feocromocitomas. Y aun puede suceder que después de la doble suprarrenalectomía coincida, con la mejoría de los grandes síntomas metabólicos, un empeoramiento de la hipertensión; e incluso la aparición de una hipertensión grave hasta entonces inexistente, como ocurrió en un caso de WILKINS.

En cuanto a la *hipofisectomía*, practicada por los cirujanos suecos principalmente, no hay la menor razón, ni fisiológica ni clínica, para realizarla. Debemos estimar estos experimentos en el hombre, como casi delictivos. PAGE trata de justificar estas operaciones como "un *tour de force* científico", "calificando de gran interés el experimento". No hace falta picarse de moralista para afirmar que este *tour de force*, con escasísimos argumentos fisiológicos a su favor —yo me atrevo a decir que nulos— es totalmente y severamente inadmisibile.

La obsesión de la hipertensión y del esfigmomanómetro.

Y llegamos al último problema que nos habíamos propuesto tratar: *el de si debe el enfermo hipertenso estar pendiente y obsesionado por las oscilaciones de su tensión.*

Es evidente que no. Y el que no sea así, sino lo contrario, es una de las mayores responsabilidades de los médicos actuales. La tensión arterial sólo es un factor, como he dicho, de la enfermedad hipertensiva; y esta enfermedad puede mejorar sin que descienda la tensión; y puede empeorar después de su descenso. *No hay, pues, para qué hacer creer al enfermo que su salud está pendiente sólo de su tensión arterial.* El médico y el enfermo encuentran muy fácil tomar unas píldoras que se dicen hipotensoras y esquivar, con ello, lo esencial del problema, es decir, imponer *el* médico, y cumplir *el* enfermo, la reorganización inteligente y perseverante de su vida, que es lo que le puede salvar. Al enfermo suele costarle mucho trabajo el comprenderlo. A Hipócrates se le olvidó el aforismo de que una de las cosas para que hace más falta la inteligencia, es para saber ser enfermo.

La importancia decisiva que los médicos hemos dado al esfigmomanómetro es una reacción subconsciente de nuestra ignorancia ante la esencia de la enfermedad circulatoria. Un torpe materialismo, que ha invadido ya medio mundo y que amenaza invadir el otro medio, hace que la razón humana se rinda casi únicamente ante el experimento, aun cuan-

do este experimento sea tan infantil como el de tomar la tensión arterial. La Medicina está impregnada de un experimentalismo espectacular y barato. Son irritantes, por ejemplo, los anuncios que para la propaganda de determinados medicamentos se acompañan con las consabidas fotografías de un animal anestesiado, al que se está inyectando una determinada sustancia, con aparatos registradores, por señoritas agraciadas, vestidas de blanco. Estas imágenes, que pueden no representar nada o, a lo sumo, una tentativa para llegar a la verdad, cuando no una farsa, bastan para que acepten, cualquier producto, la buena fe de los enfermos e incluso la de los médicos mismos. El paradigma, en la clínica corriente, de este ruralismo que se pasma ante el dato matemático, es el esfigmomanómetro, que en la mente de muchos enfermos ha adquirido importancia mítica. La pedantería con que enfermos y enfermas, ignaros, nos preguntan a los médicos, sin venir a cuento, por la máxima y la mínima, nos irritaría muchas veces, si no supiéramos que la responsabilidad depende de una culpa nuestra, pues para explicar cualquier síntoma oscuro o cualquier simple molestia de un enfermo, le tomamos la tensión y le decimos triunfalmente que esa molestia se debe a que la tiene alta o baja.

Hubo un tiempo en que en muchas ciudades del extranjero funcionaban en la vía pública aparatos para tomar la tensión, que al cabo hubieron de prohibirse. Y alguna vez he relatado la historia de un hombre extraordinariamente inteligente, que había jugado un gran papel en la vida española, el cual, viviendo en París, fue diagnosticado sin prudencia, por su médico, de hipertensión; y se obsesionó de tal modo, que se la tomaba en esos aparatos públicos tres o cuatro veces al día; y le ocurría que, por la influencia emotiva y la imperfección de los aparatos obtenía, en ocasiones, cifras ascendentes en el intervalo de unas horas, lo cual juzgaba el infeliz como anuncio de una próxima e inexorable apoplejía. Costó mucho trabajo convencerle a que renunciase a las exploraciones callejeras. Su hipertensión dejó de molestarle cuando se tranquilizó; y murió, años después, de una enfermedad nerviosa, en la que la hipertensión no intervino para nada.

Entre lo poco que sabemos de la hipertensión figura la influencia que tienen en su producción los estados emocionales. Todos los libros de semiología anotan el error de dar como buenas las cifras de la tensión si el enfermo está conturbado, quizá por la misma exploración. Y todos hemos comprobado que es verdad. Lo malo es que no lo practicamos y que en el ansia de encontrar la explicación simplista de fenómenos complejos nos agarramos como a un clavo a la cifra de tensión anormal o supuesta anormal. Yo, desde mi observatorio de médico general (y quisiera ser cada día más ampliamente general), he llegado a convencerme de que una parte importante de la clínica circulatoria corrien-

te está determinada o agravada por las imprudencias del médico al manejar ante el enfermo las simplistas y muchas veces erróneas interpretaciones de la tensión arterial. Al enfermo, por el hecho de estar enfermo, le es, en muchas ocasiones, nociva la verdad, sobre todo, la verdad parcial y llena de posibles errores que emana de un aparato rudimentario y que nos hace olvidar toda la complejidad de la enfermedad. A veces he llegado a creer que si se rompiesen todos los esfigmomanómetros del mundo ahorráramos muchas angustias a los enfermos, sin perjudicar para nada a nuestros juicios clínicos. Y me refiero, claro está, a la clínica interna corriente y no a la práctica operatoria, en la que el hecho puro de la tensión arterial es un dato inapreciable; cuya importancia se diluye en la clínica médica, infinitamente más compleja. POTAIN, que tenía su elemental esfigmomanómetro, gustaba de juzgar con el dedo, y disimuladamente, la tensión arterial de sus pacientes; y los curaba con tanta eficacia como los mejores maestros de hoy. Ah, pero que tenía un arte innato, no buscado, para llenar de confianza al enfermo; y nadie ha superado la eficacia de este remedio: la confianza.

El mito de la hipotensión.

Quiero sólo citar, y con esto concluyo, las interpretaciones arbitrarias que médicos y enfermos hacen del fenómeno contrario, de la *hipotensión*. Cada uno de nosotros tiene copiosa experiencia de personas que se quejan de accidentes atribuidos a la hipotensión. Y, desde luego, cifras bajas de la tensión arterial pueden coincidir con determinados síntomas de astenia subjetiva, de mareos, etc. Lo discutible es que estos síntomas dependan de la hipotensión y no sean, como es lo verosímil, dependientes ambos —la hipotensión, la astenia y los mareos— de la misma causa. Pero como esa causa puede ser difícil de averiguar y la realidad de la hipotensión la da, en medio minuto, el esfigmomanómetro, que se considera explicación infalible, todos nos acogemos a la línea de menor resistencia interpretativa y certificamos el diagnóstico de hipotensión.

El ejemplo más típico de este error nos lo da la enfermedad hipotensiva por excelencia, que es la insuficiencia suprarrenal, el mal de Addison. La astenia y muchas veces los mareos acompañan a la hipotensión de estos pacientes; pero hipotensión, astenia y mareos son, en la misma categoría, manifestaciones de la lesión suprarrenal; y en modo alguno es la hipotensión la causa de lo demás. Y lo demuestra el que, constantemente, vemos addisonianos que en cuanto empiezan a tomar sus corticoides se curan de su astenia y de sus mareos,

mientras que el aumento de la tensión arterial se hace lentamente, tardíamente y a veces nunca; y a su vez, en los addisonianos en los que ocurren, en el curso del tratamiento con corticoides, estados de hipertensión, que no son raros, la astenia puede subsistir aunque se eleve la cifra tensional.

La hipotensión, como la hipertensión, es siempre un síntoma y no una enfermedad; y no se debe diagnosticar como tal. La hipotensión, como causa de trastornos subjetivos, es una invención análoga a la de la anemia cerebral que durante muchos años, que yo he conocido todavía, diagnosticaban los médicos a las jóvenes nerviosas y asténicas. El diagnóstico de hipotensión puede enterrarse como el de la anemia cerebral. En nuestros archivos del Hospital y de mi Clínica hay más de cien mil historias; *y no hay un solo caso de diagnóstico de hipotensión*, por baja que fuera la tensión arterial del enfermo. Cualquier clínico que se tome la molestia de tomar la tensión arterial a doscientas personas, de las que, por ejemplo, hacen una vida activa y aun juegan al "foot-ball", se sorprenderían al ver que muchas de ellas son hipotensas; y que algunas hipotensas, tienen, en cambio, astenia.

Conclusión.

Y nada más. Nadie podrá pensar que hago sistemáticamente una crítica pragmatista de la Medicina. Por el contrario, decía yo hace pocas semanas, y en ocasión muy solemne para mí, mi infinita alegría por haber vivido esta época de incomparables progresos, los más extraordinarios que registra la historia de nuestra ciencia. Y tal vez sea la Patología circulatoria la que más se ha beneficiado de este adelanto sorprendente, en el diagnóstico y en el tratamiento, sobre todo en el quirúrgico, con las maravillosas intervenciones en las lesiones del corazón.

Pero el deber de los que ya hemos visto muchas auroras y muchos atardeceres, es templar el entusiasmo con la prudencia; y para esa delicada operación, hay una regla segura: mantener en alto la confianza del que sufre; porque la curación con sólo los medicamentos es incierta y será siempre un problema pasajero; mientras que la esperanza puede aliviar y quizá curar tan eficazmente como las drogas más activas.

Muchas veces los enfermos nos reprochan que no les decimos la verdad. Pero ¿dónde está la verdad? La única verdad no está en la Ciencia, que incesantemente se transforma y se rectifica; sino en la confianza, en el alivio moral, cuya eficacia es infalible y dura hasta la muerte.

Conferencia pronunciada en el Colegio de Médicos de Guipúzcoa el día 14 de septiembre de 1959.

Crítica libro

Medicina regenerativa e ingeniería tisular. Del laboratorio a la clínica.

Daniel Ascencio González
Academia Mexicana de Cirugía
Colección Platino

Pascual Vicente Crespo Ferrer. Facultad de Medicina de Granada

El libro que comentamos, "Medicina regenerativa e ingeniería tisular. Del laboratorio a la clínica" coordinado por el Dr. Daniel Ascencio González, destacado especialista en Cirugía Plástica y Reconstructiva, de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, y coordinador, a su vez, de varios libros sobre el tema, constituye sin lugar a dudas un excelente libro de la medicina de vanguardia en el que se pone de relieve la realidad de la investigación médica básica que se realiza actualmente. En dicho libro participan expertos investigadores, que escriben de manera profunda y a la vez divulgativa diferentes capítulos y hacen que podamos observar la realidad de la ingeniería tisular desde diferentes prismas.

Está estructurado en cinco secciones. En la primera se hace un estudio introductorio sobre lo que se entiende hoy en día por la medicina regenerativa e ingeniería tisular, en la que el coordinador, destaca la síntesis muy acertada que realiza sobre la ingeniería tisular, no solo en los elementos que la integran sino también en las estrategias a utilizar en la misma. En esta sección, resulta sumamente acertado el capítulo dedicado a la revisión de los fenómenos biológicos de degeneración y regeneración, muy útiles para comprender la construcción de los tejidos artificiales. En la sección segunda del libro, se dedican unos capítulos a estudiar "las células madre", uno de los puntos esenciales de la ingeniería tisular. En dicha sección el Dr. Zapata describe los conocimientos actuales relacionados con la biología de las células madre ó troncales embrionarias y adultas, sus mecanismos de supervivencia, proliferación y diferenciación, y los problemas que todavía plantea su utilización terapéutica. El papel de las células

madre y su aplicación en la ingeniería tisular queda magníficamente desarrollado por el Dr. Ascencio en el apartado sobre el futuro uso terapéutico de las células madre adultas en algunas enfermedades degenerativas.

En la sección tercera del libro, muy explicativa y didáctica para poder valorar el potencial terapéutico de la ingeniería tisular, se describen distintas aplicaciones clínicas de la ingeniería tisular y la medicina regenerativa que ya se están realizando. Destaca el modelo, del Dr. Campos y su grupo de ingeniería tisular para la elaboración de un constructo completo de córnea, utilizando para ello las estirpes celulares existente en la córnea y como estroma un gel de fibrina humana con agarosa; las aplicaciones musculoesqueléticas que describe el Dr. Orozco y las aplicaciones al campo dermatológico, utilizando la terapia génica cutánea que desarrolla la Dra. Carretero y su grupo. Asimismo destaca la construcción de equivalentes cutáneos desarrollados mediante ingeniería tisular por el Dr. Larcher y su grupo. La sección, termina con una revisión muy sintética del Dr. Ascencio sobre el estado actual de los ensayos clínicos del trasplante celular en el miocardio.

En las dos últimas secciones, se analizan por el Dr. Gómez las estrategias para la producción de compuestos biofarmacéuticos en plantas y su aplicación como factores de crecimiento en ingeniería tisular y el uso de los biomateriales en la construcción de tejidos especialmente en el tejido óseo, trabajo que desarrolla la Dra. Piña.

Todos ellos, nos llevan a considerar como la ingeniería tisular se perfila como un hito importante y prometedor para la terapéutica médica en este comienzo de siglo. Ya lo anunció la revista "Time" en el año 2000, al señalar que "la ingeniería tisular sería uno de

los temas de la terapéutica médica de los que más se hablaría en los primeras décadas de este siglo”.

Estos nuevos tejidos diseñados y creados artificialmente servirán para regenerar, reparar o sustituir tejidos humanos dañados de manera irreversible por las diversas patologías. La ingeniería tisular, como se demuestra en el libro, constituye, en la actualidad, un enorme avance, una nueva

herramienta para la terapia celular y una nueva esperanza para la medicina regenerativa. Por tanto, estamos ante un acumulo de conocimientos básicos y clínicos, bien organizados, novedosos e imprescindible, que no debemos de dejar pasar si queremos estar al día en la investigación médica y en un lenguaje que nos acerque a la terapéutica médica del futuro.

