Revist@

# Actualidad Médica

*Actual. Med. (2009) Vol. 94/2009/nº778 · Septiembre / Diciembre 2009*

Terapéutica con fármacos inhibidores de la agregación plaquetaria

La reacción inmunológica tardía y la infección crónica del injerto vascular

Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con psoriasis grave

Aplicación del método de bloque celular en ingeniería tisular

El médico como garante de los derechos fundamentales

Transformaciones curriculares en la enseñanza médica

Citología de mucosa bucal en diabéticos tipo II

## El descubrimiento de la

# Alfa - Fetoproteína

**Revista online**
**www.actualidadmedica.es**

**Comité Rector**

Profª. María del Carmen Maroto Vela
Presidenta de la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental

Profº. Indalecio Sánchez-Montesinos García
Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada

Profº Manuel García Morillas
Presidente de la Asociación de Antigüos Alumnos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada

**Comité Editorial**

Antonio Campos Muñoz · Editor
Carlos Ruiz Cosano
Pascual Vicente Crespo Ferrer
Ángel Concha López
Manuel Muñoz Torres
Manuel Gálvez Ibáñez
Evaristo Jiménez Contreras
Carlos Martínez Gómez · Editor estudiantil

**Comité Científico**

Manuel Díaz Rubio
Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina

Juan Rodés Teixidor
Presidente del Consejo Asesor del Ministerio de Sanidad y Consumo

José María Segovia Arana
Académico de la Real Academia Nacional de Medicina
y de Ciencias Morales y Políticas

Antonio Rendas
Rector de la Universidad Nova de Lisboa

Alice Warley
King´s College · London

**Diseño gráfico y maquetación**

ARP Producciones

**Imprenta**

Gráficas Alhambra

Revista Actualidad Médica
ISSN: 0365-7965
Depósito Legal: GR-14-1958
(Edición impresa)
Edita la Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental.
Avda. Madrid 11. 18012 Granada · España.
www.ramao.es

ACTUALIDAD MÉDICA

*Actual. Med. (2009) Vol. 94/2009/nº778 · Septiembre / Diciembre 2009 · Índice*

ACTUALIDAD MÉDICA

# ÍNDICE

**Editorial**

Granada y el descubrimiento de la Alfa Fetoproteína. *Antonio Campos* ---------- 004

**Originales**

Aplicación del método de bloque celular para evaluar la población de fibroblastos de mucosa oral en ingeniería tisular. *Víctor Carriel Ingrid Garzón* ---------- 007

Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con psoriasis grave. *Salvador Arias Santiago* ---------- 012

Citología de mucosa bucal en diabéticos tipo II. Estudio morfológico y morfométrico con microscopía láser confocal. *Ismael A. Rodríguez* ---------- 018

**Revisiones**

Terapéutica con fármacos inhibidores de la agregación plaquetaria: implicaciones en la práctica anestésica y quirúrgica . *R. Carlos García* ---------- 024

**Docencia**

Transformaciones curriculares y clase magistral tradicional en la enseñanza médica. *Alberto E. D´Ottavio* ---------- 035

**Pensamiento médico**

El médico como garante de los derechos fundamentales. *Enrique Villanueva Herminia Villanueva* ---------- 040

**Práctica clínica**

La reacción inmunológica tardía y la infección crónica del injerto vascular. Un diagnóstico controvertido. *A. Rodríguez Morata* ---------- 045

**Otras secciones**

Clásicos de la medicina. Hace 50 años. *Archivos Franceses de Pediatría* ---------- 051

Crítica de libros. Enfermedad de Ménière: desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica. *Fco. Javier Cañizares García* ---------- 061

ACTUALIDAD MÉDICA

Actual. Med. (2009) Vol. 94/2009/nº778 · Septiembre / Diciembre 2009 · Pág.004 - 006

# Granada y el descubrimiento de la Alfa - Fetoproteína

## GRANADA AND THE DISCOVERY OF THE ALPHA - FETOPROTEIN

Antonio Campos (1)

*1) Catedrático de Histología de la Universidad de Granada y Editor de Actualidad Médica*

La alfa-fetoproteína es una proteína que se produce en el feto durante el desarrollo y que esta presente en el adulto en concentraciones muy bajas a excepción de determinadas circunstancias patológicas, como el cáncer de testículo o el carcinoma de células hepáticas, procesos para los cuales constituye un marcador tumoral.

El descubrimiento y la identificación de la alfa-fetoproteina se llevo a cabo al final de la década de los cincuenta del pasado siglo y en dicho proceso la Facultad de Medicina de Granada tuvo un papel protagonista.

En efecto en 1956 los autores suecos Bergstrand y Czar (1) publicaron una breve comunicación señalando la existencia de una cierta heterogeneidad proteica en el plasma fetal al detectar en el mismo una nueva fracción proteica cuya naturaleza y caracterización no alcanzan a determinar. Hasta entonces solo Pedersen (2) en estudios realizados en animales por procedimientos de ultracentrifugación, había identificado una globulina elevada en los fetos a la que había designado con el nombre de "fetuina".

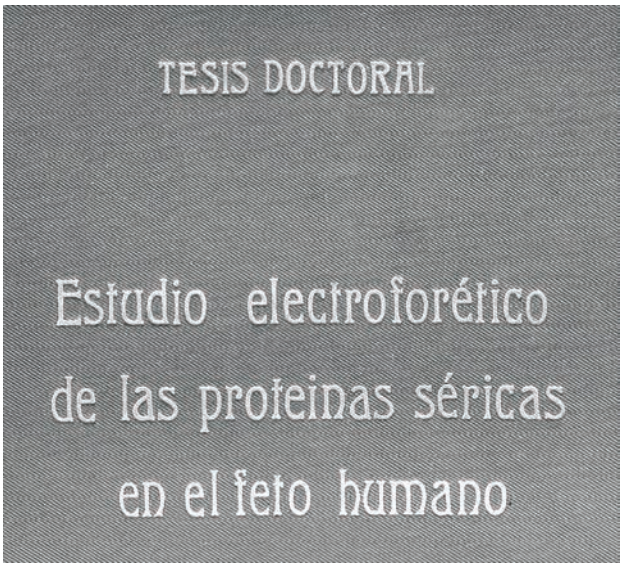



Fig 1. Tesis doctoral 1957

En Junio de 1957 el Dr. Rafael Talavera Romero, profesor ayudante entonces de la Cátedra y del Servicio de Pediatría de la Facultad de Medicina y del Hospital Clínico universitario de Granada, presenta y defiende la tesis doctoral titulada "Estudio electroforético de las proteínas séricas en el feto humano". (Fig. 1)

La tesis, que fue dirigida por los profesores Antonio Galdó Villegas y José Pedro Casado Corzo, aporta como hallazgo fundamental la descripción de una nueva fracción proteica existente en el feto humano para la que el doctorando y sus directores proponen la denominación de proteína F, proteína fetal que unos años mas tarde va a recibir la denominación de alfa-fetoproteína.

Fig 2. Profesores Antonio Galdó, José Pedro Casado y Rafael Talavera

La investigación se realiza entre octubre de 1956 y junio de 1957 en el laboratorio del Profesor Casado con suero sanguíneo de fetos, prematuros, recién nacidos y madres procedentes de la Clínica universitarias de Obstetricia que dirigía el Profesor Bedoya, la Clínica de la Maternidad Provincial que dirigía el Dr. Baldomero Bueno y la Clínica de Pediatría que dirigía el propio Profesor Galdó. Veamos como describe el Dr. Talavera en la introducción de su tesis las razones y circunstancias que le llevaron a realizar la investigación: *"Teniendo el deseo de alcanzar el superior grado de Doctor verifique la aprobación de los cursos monográficos, y en el*

*mes de octubre pasado (octubre de 1956) decidí iniciar mi trabajo de tesis doctoral para lo cual pedí el consejo del Profesor Galdó y del Profesor Casado, los cuales me indicaron algunos de los temas de actual interés en Pediatría. Habiendo aparecido una comunicación preliminar de los profesores Bergstrand y Czar de la universidad de Estocolmo en 1956 sobre la existencia de una diversidad en el esquema proteico del plasma en la vida fetal, opté por verificar mi investigación sobre tal punto, por creerlo de extraordinario interés en relación con los procesos metabólicos del periodo de formación intrauterina".* Al reseñar los objetivos de su tesis el autor escribe lo siguiente *"intentamos llevar a término un estudio de las proteínas en el feto humano mediante la electroforesis en papel , tratando de precisar sus valores relativos y absolutos, la presencia de fracciones idóneas durante este periodo de la vida, concretando el momento de su aparición, evolución cuantitativa y su desaparición, cuando el espectro proteico va hacia la imagen que tendrá en el momento del parto, imagen concretada por uno de nuestros compañeros del servicio en este mismo año"(3).*

El análisis de los hechos relatados permite extraer algunas conclusiones. En primer lugar hay que destacar la actualidad en los conocimientos y la intuición de la que hacen gala los directores de la tesis, los Profesores Galdó y Casado, al indicar como posible tema para la misma los indicios sobre nuevas proteínas fetales expuestos en una breve comunicación científica, ese mismo año, por unos autores suecos. En segundo lugar la intuición y voluntad de elegir esa línea de investigación, entre otras opciones, por parte del autor de la tesis y de intentarlo con los medios y recursos disponibles y las limitaciones de todo tipo propias de la época. La conclusión más importante sin embargo es la aportación científica que supone la investigación realizada en la tesis doctoral y su repercusión posterior en el ámbito de la pediatría, la ciencia y la medicina en general. Los resultados obtenidos constituyen, en efecto, una aportación de máximo nivel que establece la existencia de una nueva fracción proteica – la alfa-fetoproteina- y su expresión y caracterización temporal y cronológica en el contexto del desarrollo fetal. Las investigaciones se realizan por primera vez en sueros sanguíneos procedentes, como indicamos mas arriba, de fetos de diversas edades obtenidos por punción ventricular, de

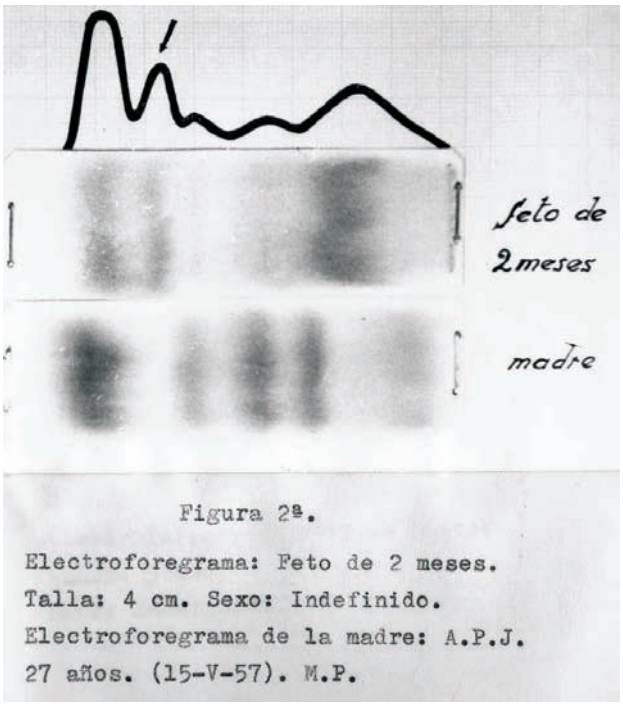



Fig 3. Gráfica que identifica la alfa - fetoproteína

sangre periférica de prematuros y de recién nacidos, de sangre de cordón umbilical y de sangre periférica materna.

De este amplio y completo estudio el autor alcanza como conclusión la existencia de una proteína que es específica del feto humano, que es independiente del sexo, que se ubica entre la albúmina y la globulina alfa1, que su presencia decrece con el desarrollo fetal desapareciendo hacia el séptimo mes y que su detección es baja en el cordón umbilical e inexistente en la sangre materna. Los resultados de esta investigación pionera fueron publicados dos años mas tarde en los Archives Françaises de Pédiatrie. Los firmantes del trabajo fueron los profesores Galdó, Casado y Talavera y el artículo se convirtió en el más citado de la revista en el año 1959, año de su publicación, y en el séptimo mas citado de la década (1950-1959). Por otra parte el citado artículo fue incluido en los años posteriores en multitud de revisiones sobre el tema que alcanzaron cientos de citas lo que pone de relieve el carácter seminal de las aportaciones del grupo granadino (4).

A los cincuenta años de la publicación de los hallazgos aportados en la tesis del Dr. Talavera y por tanto de la identificación y primera caracterización de la alfa-fetoproteina, Actualidad Medica reproduce el artículo de los Archives Françaises de Pédiatrie y se suma al

homenaje que la Facultad de Medicina de Granada ha tributado “in memorian” a los Profesores Galdó y Casado y personalmente al Dr. Talavera, afortunadamente entre nosotros y en plena actividad como pediatra.

El rescate de esta importante página de la historia científica de Granada viene a demostrar una vez mas que la limitación de medios no es óbice para realizar aportaciones significativas si los maestros y responsables de cátedras, servicios o grupos de investigación saben canalizar la ilusión y la noble ambición de los mas jóvenes y si la inteligencia y la intuición saben aliarse adecuadamente con la dedicación, el esfuerzo y la voluntad de trabajo. La placa que desde hace unas semanas recuerda este hito en los muros de la Facultad de Medicina de Granada, erigida por iniciativa del Decano Profesor Sánchez - Montesinos, debe constituir un homenaje y un símbolo permanente de las personas y de los valores que el presente artículo ha querido destacar.

## Referencias

1. Bergstrand, G. G.; Czar, B. Demonstration of a new protein fracción in serum from human fetus. Scandinav. J. Clinic. and Lab. Invest. 8/2, 174. 1956

2. Pedersen, K. O. Fetuin, a new globulim isoleted from serum. Nature 154, 575. 1944

3. Hace referencia a la tesis leida el año 1957 por el Dr. Bonifacio Esteban Velasco relativa al estudio de las proteinas , lipoproteínas y glucoproteinas en el recién nacido.

4. Los datos bibliometricos se deben al Prof. Evaristo Jiménez Contreras, catedrático de Documentación de la Universidad de Granada y miembro del Comité Editorial de Actualidad Médica.

Actual. Med. (2009) Vol. 94/2009/nº778 · Septiembre / Diciembre 2009 · Pág.007 - 011

# Aplicación del método de bloque celular para evaluar la población de fibroblastos de mucosa oral en ingeniería tisular

## APPLICATION OF THE CELL BLOCK METHOD TO EVALUATE THE POPULATION OF FIBROBLASTS OF ORAL MUCOSA IN TISSUE ENGINEERING

Víctor Carriel (1), Ingrid Garzón (1)

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

## Resumen

Introducción: En ingeniería tisular es fundamental evaluar la calidad de los cultivos confirmando el linaje celular, pureza, actividad biológica vinculada a proliferación y capacidad de diferenciación celular. Existen varias técnicas para evaluar estos parámetros. El bloque celular (BC) es una técnica utilizada en histopatología para el estudio de muestras citológicas. Nuestro objetivo es aplicar la técnica de BC en cultivo de fibroblastos de mucosa oral para evaluar el linaje y actividad biológica vinculada a proliferación celular.

Metodología: El BC se realizo en fibroblastos del pase IV. Fueron fijados en formalina e incluidos en parafina para la realización de los marcadores inmunohistoquímicos PCNA, Vimentina y la tinción de hematoxilina-eosina.

Resultados: El método del BC en fibroblastos de mucosa oral permite observar la inmunoreacción para los marcadores PCNA y Vimentina.

Discusión: La técnica de BC seguido por inmunohistoquímica confirma el linaje de los fibroblastos y actividad biológica vinculada a proliferación celular.

Palabras claves: ingeniería tisular, bloque celular, inmunohistoquímica, fibroblastos.

## Abstract

Introduction: Tissue engineering protocols requires the evaluation of the quality of the cultures by confirm the cellular lineage, purity of the culture and biological activity associated to cellular proliferation and cellular differentiation Several techniques has been described to evaluate these parameters. The cell block (BC), is a technique used in histopathology for the study of cytological samples. Our objective is to apply the technique of BC in culture of fibroblasts of human oral mucosa to evaluate the lineage and biological activity close to cellular proliferation.

Methodology To develop BC, fibroblast from IV passage were used and fixed in formalin and paraffin-embedded for histological and immunohistochemistry using PCNA, Vimentin markers.

Results: The method of the BC for fibroblasts of oral mucosa allowed us to observe the inmunoreacción for the PCNA and Vimentina markers.

Discussion: The technique of BC followed by immunohistochemistry confirms the lineage of the fibroblasts and biological activity associated to cellular proliferation.

Key words: tissue engineering, cell block, immunohistochemistry, fibroblasts.

***Correspondencia: Víctor Carriel***
***Histología. Facultad de Medicina de Granada.***
***Avda. de Madrid, 11. 18014, Granada.***
***Email: carriel@correo.ugr.es***

# 1. Introducción

La ingeniería tisular es una emergente área en la investigación biomédica, cuyo objetivo es diseñar constructos tisulares orgánicos que puedan ser utilizados para la sustitución de tejidos y órganos dañados por lesión y/o enfermedad(1,2). Con el uso de técnicas de Ingeniería tisular (IT) investigadores han desarrollado eficientes constructos de diferentes órganos y tejidos para uso terapéutico, como por ejemplo córnea (3), piel humana (4), y mucosa oral (5). En relación a la mucosa oral, se han desarrollado diferentes modelos de tejidos artificiales, que eventualmente podrían ser utilizados como sustitutos organotípicos para la reconstrucción de tejidos orales y maxilofaciales (5, 6, 7). La mucosa oral diseñada por técnicas de IT debe tener las mismas funciones innatas que la mucosa oral natural, actuando como una barrera protectora (8). De ello se deriva la necesidad de evaluar el linaje celular, la actividad biológica vinculada a proliferación, la síntesis de componentes de la matriz extracelular (MEC) y la capacidad de diferenciación de las células en los constructos desarrollados por IT, antes de que puedan ser utilizados clínicamente (7,9). En estos constructos, los fibroblastos constituyen elementos fundamentales para la elaboración de estroma artificial. Los fibroblastos de mucosa oral sintetizan prostaglandinas PGE2 estimulando la proliferación, diferenciación epitelial, y son las células encargadas de sintetizar la MEC estromal (10). Existen diferentes técnicas para evaluar el linaje y viabilidad celular en los cultivos, siendo los métodos estándar la microscopía óptica, la citometría de flujo, la inmunohistoquímica, los ensayos basados en PCR, la microscopia electrónica por energía dispersa de rayos X y el microarrays (5, 11,12). Una estrategia utilizada rutinariamente en anatomía patológica para la evaluación y archivo de células procedentes de fluidos patológicos, es la elaboración de un bloque celular (BC), en que las células en suspensión son fijadas en formalina e incluidas en parafina (9,13). Posteriormente es posible realizar técnicas histoquímicas, inmunohistoquímicas, hibridación in situ, etc. a los BC para establecer el diagnostico de una determinada patología en base a características nucleares y la utilización de marcadores específicos (13). Por lo tanto esta técnica podría ser utilizada para confirmar el linaje celular, actividad biológica vinculada a proliferación celular, capacidad de diferenciación celular y pureza de los cultivos desarrollados por IT.

El objetivo de este trabajo es aplicar la técnica de BC en cultivo de fibroblastos de mucosa oral humana para confirmar el linaje y la actividad biológica vinculada a la proliferación celular, utilizando los marcadores inmunohistoquímicos el antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA) y Vimentina.

# 2. Materiales y métodos

Se utilizaron biopsias de mucosa oral obtenidas de donantes sanos a través de cirugía menor bajo anestesia local. El tamaño promedio de las muestras es de 3x3x2 mm. Inmediatamente después de la extracción, todos los tejidos son mantenidos en medio de transporte a 4°C (Dulbecco´s modified Eagle´s médium DMEM; 100 U/ml de penicilina G, 100 ug/ml de estreptomicina, y 0,25 ug/ml anfotericina B) y procesado en las siguientes 24 hrs. Las muestras fueron obtenidas bajo consentimiento informado.

## 2.1 Cultivo primario de fibroblastos orales

Las muestras una vez en el laboratorio, se realizaron dos lavados en buffer fosfato salino (PBS) y son incubados toda la noche a 37°C en una mezcla de DMEM y 2 mg/ml de colagenasa I de clostridium H. (Gibco BRL Life Technologies, Karlsruhe, Alemania). Este tratamiento enzimático digiere toda la MEC del estroma de la mucosa oral, liberando los fibroblastos inmersos en el.

Una vez que la muestra es digerida, se separan los componentes del tejido conectivo incluido los fibroblastos por centrifugación, y son depositados en frascos de cultivo que contienen DMEM suplementado con antibióticos (100 U/ml de penicilina G, 100 ug/ml de estreptomicina, y 25 ug/ml de anfoterisina B) y 10% de suero bovino fetal (SBF). Las células son incubadas a 37°C en 5% de dióxido de carbono. El medio es cambiado cada 3 días, y el subcultivo de las células se ha llevado a cabo usando solución de tripsina 0,5 g/l-EDTA 0,2 g/l a 37°C por 10 min. (5, 12). Los fibroblastos utilizados para la confección del bloque celular corresponden al IV pase.

## 2.2 Bloque celular

Las tripsinización es neutralizada con DMEM suplementado con 10% de SBF. La concentración celular se llevó a cabo centrifugando a 1000 rpm por 10 min, y se eliminó el sobrenadante. El pellet celular es resuspendido en DMEM por 15 min. Se centrifugó a 1000 rpm por 10 min. eliminando el sobrenadante. El pellet celular fue resuspendido y fijado en formalina al 10% en PBS 0,1 M por 1 hora a temperatura ambiente (13). Se centrifugó por 10 min y se eliminó el sobrenadante. El pellet fue resuspendido en agua destilada y centrifugado a 1000 rpm por 10 min. La deshidratación se realizó resuspendiendo el pellet en alcoholes ascendentes hasta 99° por 15 min c/u, con ciclos de centrifugación a 1000 rpm por 10 min. eliminando el sobrenadante. El aclaramiento se realizó en dos cambios de xilol, se centrifugó a 1000 rpm por 10 min, se eliminó el sobrenadante. El pellet fue incluido en parafina a 60°C por 30 min. (13) El BC fue cortado a 5 µm para la realización de hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica.

## 2.3 Inmunohistoquímica

Las secciones del BC son desparafinadas en xilol e hidratadas en alcoholes descendentes hasta el agua destilada. La recuperación antigénica se realizó con buffer citrato pH 6 a 95°C. Se bloqueó la peróxidasa endógena con peróxido de hidrógeno al 3% (v/v) en PBS 0,1 M por 10 min. Cada uno de los pasos sucesivos fue seguido por lavados en PBS. Todos los pasos fueron realizados en cámara húmeda, evitando la desecación de las secciones. Los sitios antigénicos inespecíficos fueron bloqueados con Suero de bloqueo (Vectastain Universal Quick Kit) por 10 minutos a temperatura ambiente.Las secciones fueron incubadas en los anticuerpos primarios diluidos en Suero de Bloqueo (Vectastain Universal Quick Kit) PCNA 1:1000, Vimentina 1:200 (SIGMA-ALDRICH CHEMIE, Steinheim, Germany) durante 60 min a temperatura ambiente. Después de abundantes lavados en PBS, todas las secciones fueron incubadas en Biotynilated Panspecific Universal Secundary Antybody (Vectastain Universal Quick Kit) por 10 min a temperatura ambiente. Después de abundantes lavados en PBS las secciones fueron incubadas en complejo avidina-biotina (Vectastain Universal Quick Kit) por 5 min. La reacción de la peróxidasa fue visualizada con NovaRed Kit (Vector, Burlingame, CA, USA). El contraste fue realizado con hematoxilina de Mayer´s (SIGMA-ALDRICH CHEMIE, Steinheim, Germany). Para cada reacción inmunohistoquímica el control negativo fue incubando las secciones en suero de bloqueo, omitiendo el anticuerpo primario. El control positivo externo para ambos marcadores fuemucosa oral humana.

Las secciones fueronexaminadas en el microscopio Nikon Eclipse 90i, y las imágenes fueron capturadas usando la Cámara Digital Nikon DXM 1200c.

# 3. Resultados

## 3.1 Análisis morfológico

Los fibroblastos en cultivo presentan aspecto fusiforme, citoplasma abundante y núcleo central, en la medida que el cultivo se torna confluente, el citoplasma es más escaso y su morfología más alargada.

Los fibroblastos del IV pase en las secciones del BC observados con la tinción de hematoxilina-eosina pierden las características fusiformes adoptando una morfología esférica. Se observan las características nucleares, las cuales varían de núcleos picnóticos, hipercromáticos, pleomorfos con la cromatina adosada a la membrana, y algunos nucléolos prominentes.

Se observa un citoplasma abundante en la mayoría de las células. Algunas células presentan pérdida de la relación núcleo-citoplasma, y el núcleo adquiere polaridad desplazándose a un extremo (figura 1).

## 3.2 Análisis inmunohistoquímico

La inmunoreacción para el antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA) es positiva en un gran número de fibroblastos, presentando un patrón nuclear, con una intensidad que varía entre débil a intenso. (figura 2).

La totalidad de los fibroblastos presentaron inmunoreacción positiva para el filamento intermedio de Vimentina, observándose un patrón citoplasmático homogéneo, y un patrón moteado algunas células. La inmunoreacción es intensa en la mayoría de las células (figura 3).

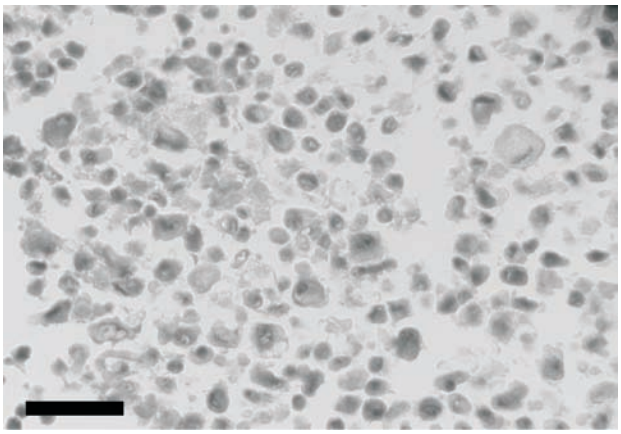


Fig 1. Corte histológico del bloque celular de fibroblastos de mucosa oral teñido con HE (40x). Se observan las características nucleares, nucléolos y pleomorfismo celular. La barra en la esquina inferior izquierda de cada imagen representa 50 µm.

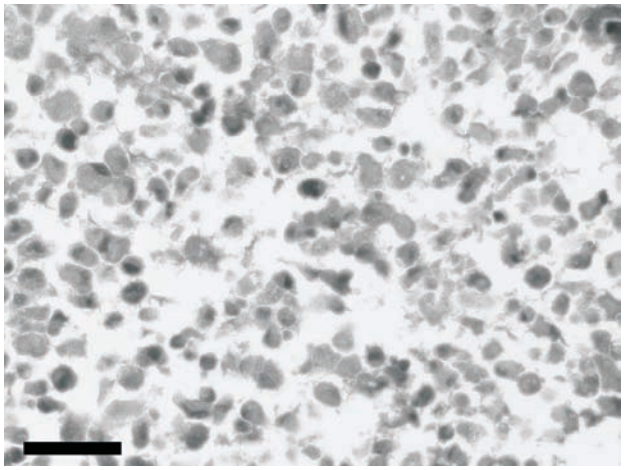


Fig 2. Inmunohistoquímica para el antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA) (40x). Se observa la inmunoreacción con patrón nuclear característico del marcador PCNA (color rojo). La barra en la esquina inferior izquierda de cada imagen representa 50 µm.

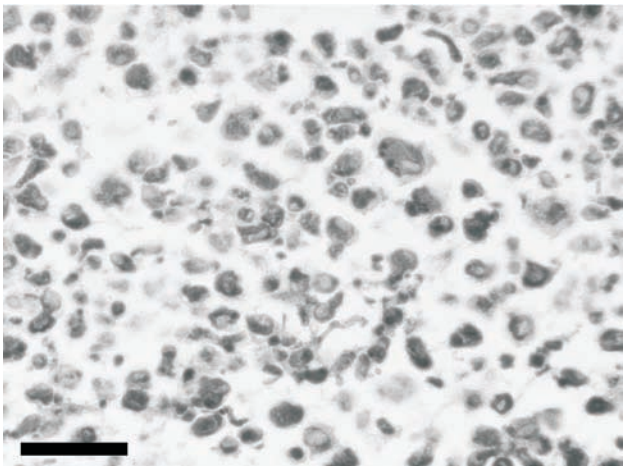


Fig 3. Inmunohistoquímica para el filamento intermedio Vimentina (40x). Se observa el patrón citoplasmático en los fibroblastos (color rojo). La barra en la esquina inferior izquierda de cada imagen representa 50 µm.

# 4. Discusión

Para evaluar el linaje y estado proliferativo de los cultivos celulares los laboratorios de investigación utilizan técnicas morfológicas y moleculares complejas.

El BC es una técnica muy utilizada en citopatología para la evaluación de fluidos corporales con sospecha de una lesión neoplásica. En estos casos se realiza un diagnostico presuntivo de la lesión, y se correlacionan los resultados con los hallazgos citológicos. La aplicación de técnicas histoquímicas, inmunohistoquímicas y de hibridación in situ permiten detectar factores diagnósticos y pronósticos en estas lesiones, siendo una ventaja considerable para los pacientes (13, 14).

La elaboración de un BC a partir de células procedente de cultivos, es un método simple y rápido. Como hemos indicado en la introducción, puede ser útil en la evaluación citológica de los constructos. Aunque la célula pierde sus contactos focales durante la tripsinización, adoptando una morfología esférica, es posible identificar con claridad sus características nucleares con este método. La principal ventaja de la utilización del BC en ingeniería tisular, radica en que permite la realización de una gran variedad de marcadores inmunohistoquímicos que se encuentran disponibles para tejidos fijados en formalina e incluidos en parafina. Es posible mejorar la calidad y reproducibilidad de los resultados automatizando el proceso (9, 14).

La inmunohistoquímica es una técnica morfológica que nos permite observar la localización y distribución de proteínas específicas en diversos tejidos. Sin embargo, es una técnica básicamente cualitativa en la que es posible realizar una estimación porcentual de la inmunoreacción (14).

El marcador PCNA, reconoce un antígeno nuclear asociado a proliferación celular (15). La inmunoreacción para PCNA fue positiva, confirmando la actividad biológica vinculada a proliferación de los fibroblastos del IV pase. La elección del IV pase es debido a que otras estirpes celulares dicho pase es el que posee mayor grado de viabilidad (7).

El filamento intermedio Vimentina es considerado un marcador para células mesenquimáticas, pero no un marcador tipo celular específico. La inmunohistoquímica para Vimentina en los fibroblastos del BC, nos permite confirmar el origen mesenquimático de nuestros cultivos. Si a este hecho se une el fenotipo fusiforme observado en el cultivo, es posible establecer que las células son

compatibles con los fibroblastos.

Clásicamente se recomienda fijar las muestras 60 min. en formol al 10%, para obtener una fijación óptima de las muestras citológicas (13). Sin embargo, en el caso de los cultivos celulares destinados a la confección de un bloque celular es necesario prolongar este tiempo, ya que las características morfológicas observadas con hematoxilina-eosina, y el patrón de la inmunoreacción, denotan artefactos técnicos, como vacuolización citoplasmática, perdida de polaridad nuclear y difusión de los antígenos, no otorgando un patrón homogéneo de inmunoreacción en la totalidad de las células.

En conclusión, la aplicación del BC en muestras provenientes de cultivos celulares seguidos por la aplicación de técnicas inmunohistoquímicas es un método simple, rápido y de bajo coste, que permite confirmar el linaje celular, la pureza de los cultivos y estimar la actividad biológica vinculada a proliferación celular. Además, la técnica del BC, permite el almacenamiento de estas muestras por períodos prolongados de tiempo, en los cuales se podrán aplicar marcadores inmunohistoquímicos, sondas de hibridación e incluso técnicas de extracción de ADN.

## Referencias

1. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. Science 1993; 14 260 (5110):920-926.

2. Flake G, Athala A. Reconstrucción de tejidos y órganos utilizando ingeniería tisular. Arch. Argent. Pediatr 2000; 98 (2):103.

3. Alaminos M, Sánchez-Quevedo MC, Muñoz-Ávila JI, Serrano D, Medialdea S, Carreras I, et al. Construction of complete rabbit cornea substitute using a fibrin-agarose scaffold. Investigative ophthalmology & Visual Science 2006; 47:3311-3317.

4. Meana A, Iglesias J, Del Rio M, Larcher F, Madrigal B, Fresno MF, et al. Large surface of cultured human epithelium obtained on a dermal matrix based on live fibroblast-containing fibrin gels. Burns 1998; 24:621–630.

5. Sanchez-Quevedo MC, Alaminos M, Capitán LM, Moreu G, Garzón I, Crespo PV et al. Histological and histochemical evaluation of human oral mucosa constructs developed by tissue engineering. Histol Histopathol 2007; 22:631–640.

6. Lauer G, Schimming R. Tissue-engineered mucosa graft for reconstruction of the intra-oral lining after freeing of the tongue: a clinical and immunohistologic study. J Oral Maxillofac Surg 2001; 59:169–175.

7. Alaminos M, Sánchez-Quevedo MC, Munoz-Avila JI, García JM, Crespo PV, González-Andrades M, et al. Evaluation of the viability of cultured corneal endothelial cells by quantitative electron probe X-ray microanalysis. J Cell Physiol 2007; 211:692–698.

8. Feinberg SE, Aghaloo TL, Cunningham LL Jr. Role of tissue engineering in oral and maxillofacial reconstruction: findings of the 2005 AAOMS Research Summit. J Oral Maxillofac Surg 2005; 63:1418–1425.

9. Forell S, Schmidt S, Porter-Gill P, Albertine K, Murphy K, Mckinney C, et al. Novel application of a fibrin cell block method to evaluate melanocytic cell populations. Pigmente Cell Res. 2003; 16:662-669.

10. Gómez de Ferraris M, Campos Muñoz A. Histología, embriología e ingeniería tisular bucodental. 3° Edición. Editorial Panamericana; 2009.

11. Parodi B, Aresu O, Bini D, Lorenzini R, Schena F, Visconti P, et al. Species identification and confirmation of human and animal cell lines: a PCR-based method. Biotechniques 2002;32:432–434.

12. Alaminos M, Garzón I, Sánchez-Quevedo MC, Moreu G, González-Andrades M, Fernandez-Montoy A, et al. Time-course study of histological and genetic patterns of differentiation in human engineered oral mucosa. J. Tissue Eng Regen Med. 2007 1: 350-359.

13. Takahashi M. Atlas en color de citología del cáncer. Editorial científico médica; 1973.

14. Ganjei-Azar P, Nadji M. Color Atlas of Immunocytochemistry in Diagnostic Cytology. Springer Science Business Media LLC; 2007

15. Leong A, Cooper K, Leong F. Manual of Diagnostic Antibodies for Immunohistology. Greenwich Medical Media Ltd; 1999.

Actual. Med. (2009) Vol. 94/2009/nº778 · Septiembre / Diciembre 2009 · Pág.012 - 017

# Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con psoriasis grave

## PREVALENCE OF METABOLIC SYNDROME IN PATIENS WITH SEVERE PSORIASIS

Salvador Arias Santiago (1), José Carlos Ruiz Carrascosa (1), María Sierra Girón Prieto (1),Francisco Almazán Fernández (1), Ramón Naranjo Sintes (1)

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

## Resumen

Introducción: Recientemente se ha descrito un incremento del riesgo cardiovascular en los pacientes con psoriasis como ocurre en otras enfermedades inflamatorias crónicas. La liberación de gran cantidad de citoquinas proinflamatorias implicadas en la patogenia de la psoriasis podrían estar relacionadas con la enfermedad cardiovascular. Se pretende mediante un estudio de casos y controles analizar el perfil de riesgo cardiovascular de aquellos pacientes con psoriasis grave (PASI>10 y BSA >10%).

Pacientes y métodos: Se han incluido en el estudio cincuenta pacientes con psoriasis grave (PASI>10 y BSA>10%) en seguimiento por la Unidad de Psoriasis del Servicio de Dermatología del Hospital Clínico San Cecilio, durante el período comprendido desde Noviembre de 2008 a Marzo de 2009 y cincuenta controles con edad y sexo similar. En ambos grupos se estudiaron los criterios de síndrome metabólico que propone la ATP-III (obesidad, trigliceridemia, HDL-C, tensión arterial y glucemia).

Resultados: El 44,2% de los pacientes con psoriasis presenta criterios de síndrome metabólico frente al 17,5% de los controles (P<0,01). Los valores medios de perímetro abdominal (104 vs 92 cm) trigliceridemia (127 vs 97 mg/dl) y tensión arterial diastólica (88,4 vs 70,1 mmHg) y sistólica (144.1 vs 116,4 mmHg) fueron estadísticamente superiores para el grupo de pacientes con psoriasis.

Conclusiones: La elevada frecuencia con la que se presenta el síndrome metabólico en los pacientes con psoriasis grave hace necesario la realización de 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: Psoriasis grave, síndrome metabólico, obesidad abdominal, dislipemia, hipertensión arterial.

## Abstract

Introduction: Recently an increased cardiovascular risk in psoriatic patients has been described as in other chronic inflammatory diseases. The release of large amounts of pro-inflammatory cytokines involved in the pathogenesis of psoriasis could be related to cardiovascular disease. The main objective of this case-control study was to analyze the cardiovascular risk profile of patients with severe psoriasis (PASI> 10 and BSA> 10%).

Patients and methods: Fifty patients with severe psoriasis have been included in the study (PASI> 10 and BSA> 10%) attending Psoriasis Unit of the Dermatology Service at San Cecilio Hospital, during the period from November 2008 to March 2009 and fifty controls with similar age and sex. In both groups the metabolic syndrome criteria proposed by the ATP-III (obesity, triglycerides, HDL-C, blood pressure and blood glucose) were studied.

Results: 44.2% of psoriatic patients presented metabolic syndrome compared to 17.5% in controls (P <0.01). The mean values of waist circumference (104 vs. 92 cm) triglycerides (127 vs. 97 mg /dl) and diastolic blood pressure (88.4 vs. 70.1 mmHg) and systolic blood pressure (144.1 vs. 116.4 mmHg) were statistically superior in the group of patients with psoriasis.

Conclusions: The high frequency of metabolic syndrome in patients with severe psoriasis support the implementation of screening in this group for an early detection of those individuals at risk and initiate preventive treatment prior to the establishment of cardiovascular disease.

Key words: severe psoriasis, metabolic syndrome, abdominal obesity, dyslipidaemia, hypertension.

***Correspondencia: Salvador Arias Santiago***
***Dermatología. Hospital Clínico San Cecilio.***
***Avda. Dr. Oloriz, 16. 18012, Granada.***
***Email: salvadorarias@hotmail.es***

# 1. Introducción

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente a la piel y sus anejos. Es un proceso poligénico de alta prevalencia (1) (1-2% de la población) y se caracteriza por la presencia de placas eritemato-descamativas bien delimitadas, localizadas en codos, rodillas o región glútea aunque en ocasiones se producen brotes que afectan a casi toda la superficie cutánea.

El impacto de la psoriasis sobre la calidad de vida de los pacientes es muy significativo, debido a la morbilidad que ocasiona la propia enfermedad y la presencia de comorbilidades asociadas. Recientemente se ha descrito un incremento del riesgo cardiovascular (2) en los pacientes con psoriasis como ocurre en otras enfermedades inflamatorias crónicas como el lupus eritematoso o la artritis reumatoide. El conocimiento de la fisiopatología de la psoriasis, ha demostrado que están implicados los linfocitos T liberando gran cantidad de citoquinas (3) (TNF-á, IL8, IL6, IL17, IL1, IL23) responsables de la formación de las lesiones de psoriasis. Esto ha permitido el diseño de fármacos que bloquean estas señales inflamatorias con muy buenos resultados clínicos. Además se ha comprobado que algunas de la citoquinas implicadas en la patogenia de la psoriasis también lo están en la enfermedad cardiovascular (4).

El objetivo del presente estudio es conocer la prevalencia del síndrome metabólico según los criterios de la ATP-III (Adult Treatment Panel III) en los pacientes con psoriasis grave (PASI>10 y BSA>10%) en relación con un grupo control de edad y sexo similar.

# 2. Materiales y métodos

## 2.1 Sujetos de estudio

Estudio observacional analítico retrospectivo de casos y controles, con casos prevalentes. El ámbito del estudio es hospitalario y los controles se seleccionaron por densidad en el tiempo. El área de influencia es la del Hospital Clínico Universitario San Cecilio de Granada. Se reclutaron pacientes del Servicio de Dermatología durante el periodo Noviembre de 2008 a Marzo de 2009. El grupo de casos está formado por sujetos con psoriasis grave que requieran tratamiento sistémico clásico o con nuevos fármacos biológicos (metotrexate, ciclosporina, acitrerino, PUVA, etanercept, infliximab, adalimumab). Se establecieron los siguientes criterios de inclusión: presencia de psoriasis en placa o eritrodérmico, diagnosticado clínicamente o por estudios histológicos con Psoriasis Area and Severity Index superior a 10 (PASI>10) y Body Surface Area superior a 10% (BSA>10%), edad mayor a 18 años y aceptación para participar en el estudio (consentimiento informado). Los criterios de exclusión considerados fueron la presencia de una enfermedad neoplásica salvo el cáncer cutáneo no melanoma y el rechazo a participar en el estudio. El grupo control está formado por pacientes dermatológicos que acuden a las consulta por otro motivo, con edad superior a los 18 años que aceptaron participar en el estudio y sin enfermedad neoplásica asociada. En el análisis previo del tamaño muestral para una precisión del 1% y con un nivel de confianza al 95% se recomienda que cada grupo esté formado por al menos cincuenta pacientes.

## 2.2 Parámetros analizados

Se recogieron los siguientes datos: edad, sexo, antecedentes de enfermedades cutáneas o de otras enfermedades como la presencia de artritis psoriásica, forma clínica de psoriasis, antecedentes familiares de la misma, tiempo de evolución, afectación ungueal, tratamientos realizados (corticoides tópicos, derivados de la vitamina D, queratolíticos, ciclosporina, metotrexate, PUVA, acitretino, infliximab, adalimumab, etanercept, efalizumab…), consumo de fármacos para otras enfermedades (hipolipemiantes, hipotensores, antidiábeticos, anticoagulantes). Antecedentes personales y familiares de patología cardiovascular (padre antes de los 55 años y el la madre antes de los 65 años), realización de ejercicio físico, consumo de alcohol (>40 g/día) y tabaquismo (>5 cigarros/día). Se determinó del peso (kg) y la talla (m) para calcular el Índice de Masa Corporal (Kg/m2); el perímetro abdominal (cm) que constituye un elemento esencial en el síndrome metabólico y la medida de la tensión arterial que se realizó en dos ocasiones en un intervalo de 10 minutos, hallándose el valor medio. Se calculó el valor el PASI y del BSA como índices de severidad de la psoriasis, teniendo en cuenta los valores máximos alcanzados por los pacientes. La presencia de síndrome metabólico se realizó siguiendo los criterios de la ATP-III, tres o más de los siguientes:

obesidad abdominal superior a 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres, hipertrigliceridemia superior a 150 mg/dl, descenso del HDL-C por debajo de 40 mg/dl en varones e inferior a 50 mg/dl en mujeres, tensión arterial superior a 130/80 mmHg o valores de glucemia basal superiores a 110 mg/dl.

## 2.3 Estudio estadístico

Para el análisis estadístico 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 cumplan las condiciones para aplicar el test anterior. En el caso de variables cuantitativas se realizará un 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, mediante el programa estadístico SPSS 15.0. En todo el análisis, se considerarán diferencias estadísticamente significativas cuando $p \leq 0,05$.

# 3. Resultados

## 3.1 Características clínicas de los pacientes

Se han estudiado un total de 100 pacientes, la mitad de ellos con psoriasis grave y el resto constituye el grupo control.

La distribución por sexos en ambos grupos fue muy similar (32 varones y 18 mujeres en cada uno de los grupos). El tiempo medio de duración de la enfermedad en los pacientes con psoriasis fue de 17 años y el 32,4% de ellos presentaban manifestaciones articulares que requerían seguimiento por el servicio de Reumatología.

La afectación ungueal se observó en el 50% de los pacientes. Se objetivó una asociación estadística entre la presencia de psoriasis y los antecedentes personales de la misma (47,3% vs 7,14% P<0,001 OR 12,6, intervalo de confianza IC 95%: 2,6-60,5). El valor medio de los valores del PASI y BSA máximo que fue de 19,6 y 27,5% respectivamente. Ambos grupos presentaron características similares, la edad media no mostró diferencias significativas, 45,7 años en casos y 43,2 años en controles (P=0,44). En relación a la talla, consumo de fármacos (antihipertensivos, antidiabéticos, hipolipemiantes) antecedentes personales o familiares de patología cardiovascular no hubo diferencias significativas. Tampoco en el consumo de alcohol, tabaco o sedentarismo. Sin embargo el peso y el IMC fueron significativamente superiores en pacientes con psoriasis (Tabla 1).

| | | Pacientes | Controles | Valor P |
|---|---|---|---|---|
| **Peso (kg)** | | 83,6 (14,1) | 73,3 (12,4) | 0,0002 |
| **IMC** (kg/m$^2$) | | 29,0 (3,7) | 25,9 (3,3) | <0,0001 |
| **Talla** (cm) | | 169,7 (8,3) | 167,4 (7,9) | 0,159 |
| **Antihipertensivos** (%) | | 8% | 4% | 0,67 |
| **Antidiabéticos orales** (%) | | 4% | 2% | 0,9 |
| **Hipolipemiantes** (%) | | 8% | 2% | 0,35 |
| **Antecedentes personales coronarios** (%) | | 2% | 2% | 0,47 |
| **AF patología CV** (%). | **Paternos** | 6% | 6% | 0,67 |
| | **Maternos** | - | - | - |
| **Sedentarismo** (%) | | 65,7% | 64,2% | 0,9 |
| **Tabaquismo** (>5 cigarros/día) | | 36,8% | 25% | 0,27 |
| **Consumo de Alcohol** (>40 g/día) | | 42,1% | 32,1% | 0,40 |

Tabla 1: Valores medios y de desviación estándar de peso (Kg), índice de masa corporal (Kg/m2) y talla (cm) en pacientes con psoriasis grave y grupo control. Resultados del Test de Student (Valor P). Porcentaje de fármacos, antecedentes personales y familiares de patología cardiovascular, sedentarismo, tabaquismo y consumo de alcohol. Resultados de Chi cuadrado (Valor P).

En relación a los tratamientos sistémicos para la psoriasis el más empleado fue el metrotexate (73%) seguido del acitretino (33%) etanercept (30%) PUVA (23%) Infliximab (20%) ciclosporina (20%) efalizumab (16%) y adalimumab (6,6%).

## 3.2 Prevalencia de síndrome metabólico

El síndrome metabólico definido por la presencia de 3 o más de los factores descritos por la ATP-III se presentó en el 44,2% de los pacientes con psoriasis frente al 17,5% de los controles. Esta diferencia fue estadísticamente significativa según el test exacto de Fisher

(P<0,01, OR=4,12; IC 95% de 1,6-10,5). Los valores de obesidad abdominal, tensión arterial sistólica y diastólica y triglicéridos fueron estadísticamente superiores en los pacientes con psoriasis en relación al grupo control, además el HDL-C también fue inferior en los pacientes con psoriasis de forma estadísticamente significativa como se recoge en la tabla 2.

| | Psoriasis | Media | Valor P |
|---|---|---|---|
| **Obesidad** | SI | **104,76 (8,9)** | <0,0001 |
| | NO | 92,88 (8,6) | |
| **Triglicéridos** | SI | **127,6 (60)** | 0,015 |
| | NO | 97,5 (62,1) | |
| **HDL-C** | SI | **48,51 (19,2)** | 0,035 |
| | NO | 57,09 (21,4) | |
| **TAS** | SI | **144,15 (16,3)** | 0,0001 |
| | NO | 116,48 (12,4) | |
| **TAD** | SI | **88,42 (11,4)** | 0,0001 |
| | NO | 70,14 (9,7) | |
| **Glucemia** | SI | **93,78 (18,7)** | 0,38 |
| | NO | 88,08 (17,4) | |

Tabla 2: Análisis independiente de cada uno de los factores que integran el síndrome metabólico. Valores medios y desviación estándar de obesidad abdominal (cm), triglicéridos (mg/dl), HDL-C (mg/dl), tensión arterial sistólica y diastólica (mmHg) y glucemia (mg/dl). Valores de P calculados con T-student.

En cambio los valores de glucemia no mostraron diferencias en ambos grupos. Los valores de LDL colesterol y de colesterol total tampoco mostraron diferencias (113 vs 112 mg/dl y 186 vs 185 mg/dl respectivamente, P>0,05).

## 4. Discusión

En el presente trabajo se ha demostrado una mayor prevalencia de síndrome metabólico según los parámetros de la ATP-III en los pacientes con psoriasis grave en relación al grupo control.

A pesar de que en 1973 Mc Donald(5) publicase un estudio que identificaba una relación entre pacientes hospitalizados por psoriasis y el incremento de mortalidad por causas cardíacas, no ha sido hasta hace unos años cuando ha comenzado a analizarse con importantes estudios esta asociación. Pearce (6) en 2005 publicó un estudio con 753 pacientes hospitalizados por psoriasis en los que encontraron un incremento de diabetes, dislipemia, hipertensión y cardiopatía coronaria. Sommer (7) planteó un estudio similar comparando con un grupo control de pacientes intervenidos por melanoma donde se detectó un incremento del riesgo relativo en pacientes psoriásicos para los mismos parámetros. Mallbris (8) determinó que el incremento del riesgo cardiovascular no sólo era mayor en los sujetos con psoriasis grave que requerían hospitalización, sino que además era mayor en sujetos jóvenes (sobre todo entre 20 y 39 años).

Se han planteado algunos estudios con mayor número de pacientes, realizados generalmente de forma retrospectiva y a partir de bases de datos que también han demostrado un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular o bien de algunos de los criterios de síndrome metabólico como los de Neimann (9) y Shapiro (10). La resistencia a la insulina y la intolerancia a la sobrecarga de glucosa oral fueron estudiadas por Ucak (11), encontrando valores patológicos en los sujetos con psoriasis en relación con el grupo control. Nosotros no hemos detectado valores de glucemia superiores en el grupo de psoriásicos. Gelfand (12) realizó un estudio en el Reino Unido con un grupo muy importante de pacientes, en el que describe a la psoriasis grave como un factor de riesgo independiente para el infarto de miocardio.

Sólo dos estudios (Sommer (7) y Gisondi (13) han analizado la prevalencia de síndrome metabólico en los pacientes con psoriasis, en uno de ellos utilizando los criterios de la Organización Mundial de la Salud y en otro los de la ATP-III con odds ratios superiores para los pacientes con psoriasis (1,65 en el caso de los criterios ATP-III y 5,29 en los criterios OMS). Nosotros hemos detectado una prevalencia superior con los criterios de la APT-III en pacientes psoriásicos (42% con una OR

de 4,12). Además en el análisis independiente hemos constatado un incremento de perímetro abdominal, que se apoya en los valores de peso más elevados y del índice de masa corporal.

En estos pacientes se produce una redistribución abdominal de grasa que se relaciona con la mayor prevalencia de síndrome metabólico y de ateromatosis carotidea. En la relación al perfil lipídico hemos observado unas cifras mayores de triglicéridos e inferiores de HDL colesterol en los pacientes con psoriasis con significación estadística. Sin embargo no hubo diferencias en los valores de LDL-C y colesterol total. Las cifras tensionales medias diastólica y sistólica fueron también superiores para este grupo de pacientes. La relación entre el síndrome metabólico y la enfermedad cardiovascular está bien documentada por lo que es necesario iniciar un tratamiento preventivo en estos pacientes antes de que se instaure la enfermedad cardiovascular sintomática.

Además algunos estudios han encontrado una mayor frecuencia de tabaquismo, EPOC, alcoholismo o cirrosis en pacientes con psoriasis si se comparan con otros pacientes dermatológicos (Mrowietz (14), Poikolainen (15), Herron (16), Naldi(17). Sin embargo nosotros no hemos detectado diferencias en relación al tabaquismo, sedentarismo o consumo de alcohol.

Estudios recientes sobre patogenia de la psoriasis consideran una enfermedad de predominio Th1 con liberación de TNF-á, IL-3, IL-6, GM-CSF, INF-ã que se han relacionado con la proliferación epidérmica, mientras que la IL-8 se ha implicado con el incremento de neutrófilos en la piel enferma (18).
Estas citoquinas se han implicado en la patogenia de la enfermedad cardiovascular (4). El TNF-á se relaciona con la resistencia a la insulina, elemento clave del síndrome metabólico y la hipertensión (19). De esta forma se podría explicar que tratamientos que reducen el TNF-á como la terapia biológica, puedan conseguir una reducción del perfil de riesgo cardiovascular aunque aún no hay estudios que lo demuestren en psoriasis, si parece que ocurre en pacientes con artritis reumatoide (20). Además hoy se sabe que la obesidad abdominal que juega un papel muy importante en el síndrome metabólico, se comporta como un verdadero órgano endocrino, liberando IL-6 y TNF-á así como otros factores proinflamatorios (4), que pueden participar en el mantenimiento de dicho síndrome e influir en la patogenia de la psoriasis. Recientemente se ha estudiado el papel de la IL-17, producida por los Th17 y se ha determinado su aumento en la placa de psoriasis (21). También se relaciona directamente con el aumento de otras citoquinas como proinflamatorias como IL8, TNF-á, IL1, II6.

En plasma se han hallado niveles más elevados de IL-17, IL6, IL8 en sujetos con psoriasis y otras enfermedades inflamatorias cónicas así como en los individuos que han sufrido un infarto de miocardio o que tienen una angina de pecho. Sin embargo aún no se han publicado estudios que analicen los niveles de citoquinas en pacientes con psoriasis y enfermedad cardiovascular precoz.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones en relación al tamaño muestral o el análisis común del riesgo cardiovascular en hombres y mujeres. Sin embargo ha mostrado un incremento de la prevalencia del síndrome metabólico en los pacientes con psoriasis grave.

La necesidad de realizar un screening cardiovascular en los pacientes con psoriasis es cada vez más importante, la determinación de los criterios de síndrome metabólico puede estimar mediante parámetros clínicos el riesgo cardiovascular de un paciente con psoriasis e iniciar un tratamiento preventivo si es necesario.

## Referencias

1. Ferrandiz C, Bordas X, García-Patos V, Puig S, Pujol R, Smadia A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project:Phase I).J Eur Acad Dermatol Venereol 2001;15:20-3.

2. Pearce DJ, Morrison AE, Higgins KB, Crane MM, Balkrishnan R, Fleischer AB Jr. The comorbid state of psoriasis patients in a university dermatology practice. J Dermatolog Treat. 2005;16(5-6):319-23.

3. Krueger G, Ellis CN. Psoriasis-recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. J Am Acad Dermatol 2005; 53: 94–100.

4. Späh F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. Br J Dermatol. 2008 Aug;159 Suppl 2:10-7

5. McDonald CJ, Calabresi P. Occlusive vascular disease in psoriatic patients. N Engl J Med. 1973; 26;288(17):912

6. Pearce DJ, Morrison AE, Higgins KB, Crane MM, Balkrishnan R, Fleischer AB Jr, et al. The comorbid state of psoriasis patients in a university dermatology practice. J Dermatolog Treat. 2005;16(5-6):319-23.

7. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. Arch Dermatol Res. 2006;298(7):321-8.

8. Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelöf B, Ekbom A,et al. ncreased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. Eur J Epidemiol. 2004;19(3):225-30

9. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM.
Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2006;55(5):829-35

10. Shapiro J, Cohen AD, David M, Hodak E, Chodik G, Viner A. The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: a case-control study. J Am Acad Dermatol. 2007;56(4):629-34.

11. Ucak S, Ekmekci TR, Basat O, Koslu A, Altuntas Y. Comparison of various insulin sensitivity indices in psoriatic patients and their relationship with type of psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006 May;20(5):517-22

12. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based
study. Arch Dermatol. 2007 Dec;143(12):1493-9

13. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. Br J Dermatol. 2007 Jul;157(1):68-73

14. Mrowietz U, Elder JT, Barker J. The importance of disease associations and concomitant therapy for the long-term management of psoriasis patients. Arch Dermatol Res. 2006 Dec;298(7):309-19.

15. Poikolainen K, Karvonen J, Pukkala E. Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital-treated patients with psoriasis.
Arch Dermatol. 1999 Dec;135(12):1490-3

16. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. Arch Dermatol. 2005 Dec;141(12):1527-34.

17. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR,et al.Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. J Invest Dermatol. 2005 Jul;125(1):61-7.

18. Prinz C. Psoriasis vulgaris, a sterile antibacterial skin reaction, mediated by cross-reactive T-cells? An immunological view on the pathophysiology of psoriasis. Clin Exp Dermatol. 2001;26:326-32

19. Puig-Sanz L. La psoriasis, ¿una enfermedad sistémica?Actas Dermosifiliogr. 2007;98:396-402 401

20. Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis.J Rheumatol. 2005;32:1213-8.

21. Asarch A, Barak O, Loo DS, Gottlieb AB. Th17 cells: a new paradigm for cutaneous inflammation. J Dermatolog Treat. 2008;19(5):259-66.

Actual. Med. (2009) Vol. 94/2009/nº778 · Septiembre / Diciembre 2009 · Pág.018 - 023

# Citología de mucosa bucal en diabéticos tipo II. Estudio morfológico y morfométrico con microscopía láser confocal

## BUCCAL MUCOSA CYTOLOGY IN TYPE II DIABETICS. MORPHOLOGIC AND MORPHOMETRIC STUDY WITH CONFOCAL LASER MICROSCOPY

Ismael Ángel Rodríguez (1), Karina Grunberg (1), Carmen Carda (2), María Elsa Gómez de Ferraris (1)

*1) Departamento de Biología Bucal, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.*
*2) Departamento de Patología, Facultad de Odontología y Medicina, Universidad de Valencia, España.*

## Resumen

Se analizaron citologías de la mucosa bucal de pacientes con diabetes mellitus tipo II utilizando microscopía óptica y microscopía láser confocal (CLSM).
Se realizaron citologías exfoliativas de las zonas latero-ventral de lengua y mucosa yugal de 14 pacientes diabéticos y de 6 pacientes sin estos antecedentes (controles). Las muestras obtenidas con "cytobrush", fueron coloreadas con Papanicolau. En el análisis morfológico se calculó el índice eosinófilo (IE) y se obtuvieron imágenes con CLSM para la morfometría. Se registraron las variables: área del citoplasma (AC) y área del núcleo (AN), con las que se calculó la relación núcleo-citoplasma (N/C). El IE en los diabéticos presentó variaciones según las zonas, existiendo además marcada anfofilia citoplasmática. Los valores del AN en los diabéticos fueron significativamente mayores que en el control, especialmente en lingual. El índice N/C de los diabéticos fue significativamente menor en la zona lingual comparado con el control. El análisis citológico y las alteraciones morfológicas y morfométricas observadas en este trabajo aportan datos de interés para el diagnóstico diferencial de las sialosis de origen diabético y alcohólico.

Palabras claves: Sialosis, Diabetes tipo II, Citología de mucosa bucal, Índice eosinófilo, Morfometría, Microscopía laser confocal.

## Abstract

In this work we analyzed some cytological extensions of the buccal mucosa epithelium corresponding to type II diabetes patients using light and confocal laser microsocopy (CLSM). In all cases, exfoliative cytologies were taken from the cheek oral mucosa and tongue lateral side of 14 diabetic patients and 6 control patients without these antecedents. The obtained samples -cytobrush- were stained using Papanicolau technique. For the morphological analysis, the eosinophilic index (EI) was determined and CLSM images were taken for morphometry. Variables analyzed here were: cytoplasmic area (AC) and nuclear area (AN), and the ratio nucleus-cytoplasm (N/C) was calculated. In diabetic patients, EI varied according to the analyzed area, with a significant cytoplasmatic amphophilia. AN parameters were significantly higher in diabetic patients than in controls, especially for lingual specimens. For the lingual region, N/C index was notably lower in diabetic patients as compared to controls. Cytological analysis and morphologic and morphometric alterations identified in this work reveal some crucial findings for the differential diagnosis of syalosis of alcoholic and diabetic origin.

Keywords: Syalosis, Type II diabetes, Buccal mucosa cytology, Eosinophilic index, Morphometry, Confocal laser microscopy.

## 1. Introducción

La diabetes mellitus (DM) tipo II, también denominada del adulto, afecta a la población de más de 40 años y actualmente, el porcentaje de pacientes diabéticos tipo 2 representa entre el 80 y 90 % del total de enfermos diabéticos. Este tipo de diabetes es

***Correspondencia: Ismael A. Rodríguez***
***Biología Bucal. Universidad Nacional de Córdoba.***
***Avda. Haya de la Torre, s/n, Ala izda., Pabellón Argentina. 5000, Córdoba, Argentina.***
***Email: ismaelrodriguez18@hotmail.com***

uno de los factores etiológicos de la sialosis, patología de las glándulas salivales que en general clínicamente afecta a la glándula parótida (1,2). La sialosis diabética provoca cambios en la estructura y función del parénquima glandular, con modificaciones morfológicas y morfométricas específicas, que permiten diferenciarla de la sialosis alcohólica (3). Ambas sialosis se manifiestan con una hipofunción salival y xerostomía. Es conocido que la hiposalivación trae aparejado cambios tanto a nivel de los tejidos duros dentarios como en la mucosa bucal. En los diabéticos, las manifestaciones bucales más frecuentes incluyen: candidiasis, enfermedad periodontal, caries, xerostomía y sialomegalia (4).

La citología bucal actualmente ha ganado en importancia al permitir identificar en forma temprana cambios celulares en la mucosa bucal de apariencia clínicamente sana. Se trata de una técnica sencilla, no agresiva y bien aceptada por los pacientes, que permite interpretar los caracteres de las células que se descaman natural o artificialmente, facilitando el diagnóstico al ofrecer, en general, cuadros citológicos específicos (5,6). Estas muestras pueden ser analizadas a través de distintos métodos amplificantes como lo son la microscopía óptica y laser confocal, que permiten registrar o valorar distintas características de las células en lo que respecta a su estructura y morfología (7). A pesar de las ventajas mencionadas anteriormente la citología bucal ha sido escasamente utilizada para analizar los cambios en las células epiteliales de diabéticos tipo II (8,9). Por esta razón el objetivo de este trabajo fue analizar citologías de la mucosa bucal de pacientes con diabetes tipo II mediante microscopía óptica y confocal, con el propósito de verificar los posibles cambios estructurales y morfométricos atribuibles a esta patología y la posibilidad de utilizar estos resultados como un aporte más para el diagnóstico diferencial entre las sialosis de distinta etiología.

# 2. Materiales y métodos

## 2.1 Análisis morfológico

Se utilizaron un total de 40 muestras provenientes de 14 pacientes diabéticos tipo II (con diagnóstico clínico y de laboratorio) y de 6 pacientes sin estos antecedentes como controles, todos voluntarios (previo consentimiento informado) y con un rango de edad entre 45 a 60 años. Se excluyeron pacientes con antecedentes alcohólicos y fumadores. Con un cepillo citobrush, se tomaron frotis de mucosa oral de dos zonas: yugal (próximo a la desembocadura del conducto parotídeo) y latero-ventral posterior de lengua. Realizado el extendido en un portaobjeto, las células se fijaron con Citofix spray, posteriormente las muestras fueron sometidas a tratamientos sistematizados de alcoholes y tinción de Papanicolau (Hematoxilina, Orange G y EA-31). Para obtener el índice eosinófilo (IE), previamente se identificaron células que según su apetencia tintorial se clasificaron en acidófilas, basófilas y anfófilas (captación de colorantes básicos y ácidos del citoplasma en forma simultánea), y se calculó el porcentaje de cada grupo celular contando al azar un total de 100 células en cada muestra y por cada zona (yugal y lingual respectivamente) utilizando un microscopio óptico Leitz Laborlux 12 y un objetivo de 40X (Leica, Barcelona, España).

## 2.2 Análisis morfométrico

Para el análisis morfométrico, las imágenes celulares de los extendidos bucales, se captaron con un Microscopio de Barrido Láser Confocal Zeiss 5 Pascal (CLSM) y fueron analizadas con un programa LSM5 Image Browser. Las variables registradas para la morfometría fueron: área del citoplasma (AC) y área del núcleo (AN), con las que se calculó la relación núcleo-citoplasma (N/C). Los datos estadísticos se analizaron por prueba de diferencias de medias DGC (10) con un Programa Infostat (2003) Versión 2P1.

# 3. Resultados

## 3.1 Análisis morfológico

Al analizar con microscopía óptica los extendidos bucales del grupo diabético y control se observó en ambos la presencia de células acidófilas y basófilas (Fig. 1). Además, se observaron abundantes células anfófilas (Fig. 2) en el grupo diabético y sólo en el control de la zona lingual. El IE fue mayor en el grupo diabético de la zona lingual con respecto al control, aunque no se observaron diferencias significativas. Al analizar la zona yugal se observó en el grupo diabético un porcentaje menor del IE que fue significativo con respecto al control (Fig. 3).

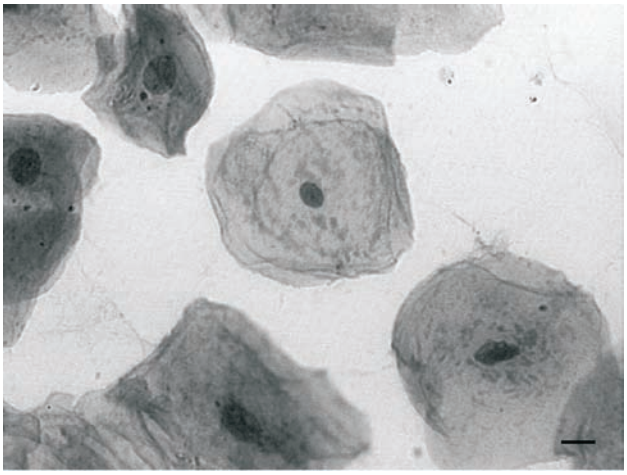


Fig 1. Se observa con microscopía óptica (40X) las células acidófilas y basófilas presente en todas las muestras citológicas de los grupos experimentales. Escala 20µm

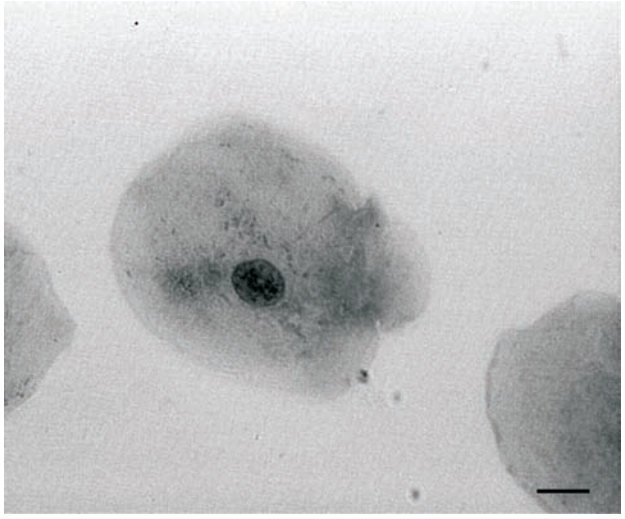


Fig 2. Se muestra con microscopía óptica (40X) una célula anfófila de un extendido del grupo diabético tipo II. Escala 20µm

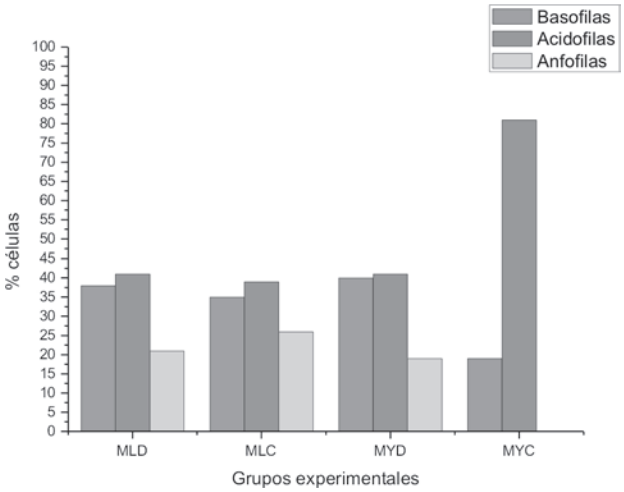



Figura 3. Se exponen los valores del índice eosinófilo de las células de las zonas mucosa lingual diabético (MLD), mucosa lingual control (MLC), mucosa yugal diabético (MYD) y mucosa yugal control (MYC) expresados todos ellos en porcentajes de células.

Con la microscopía laser confocal, las células eosinófilas pudieron ser fácilmente identificadas sobre un fondo oscuro al mostrar una fluorescencia rojiza cuando excitan el láser (Fig. 4).

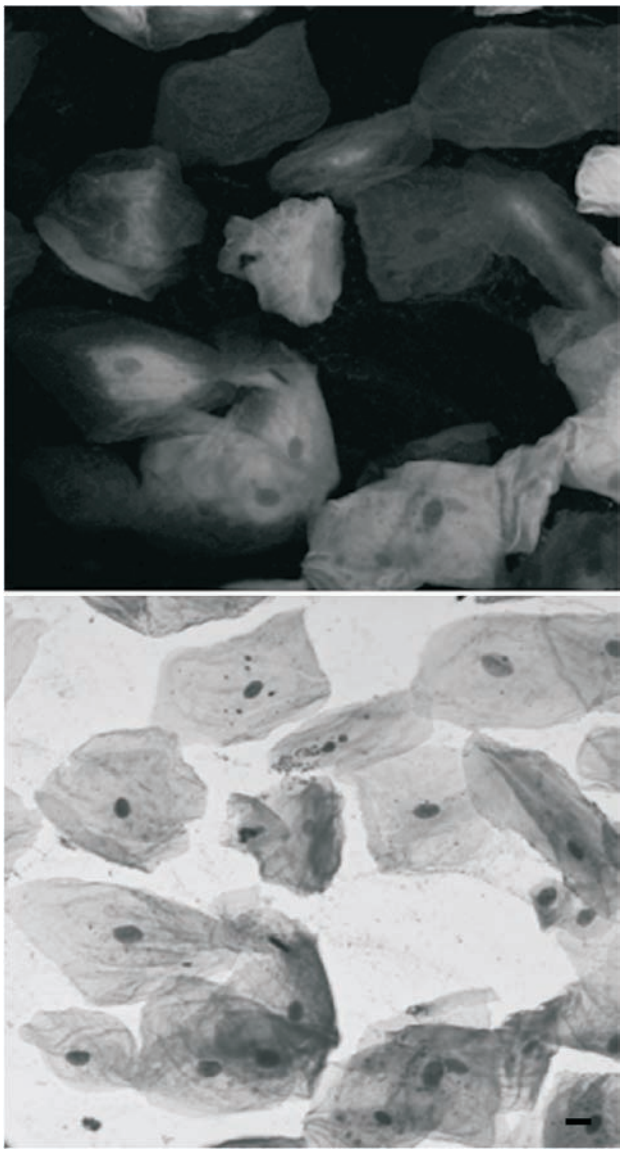


Fig 4. Se observan las células acidófilas en rojo brillante sobre fondo oscuro y anfófilas sobre fondo claro con CLSM. Escala 20µm

## 3.2 Análisis morfométrico

La morfometría demostró en general que los valores del área nuclear (AN) (Fig. 5) y área citoplasmática (AC) (Fig. 6) en los diabéticos en las distintas zonas de la mucosa analizada (mucosa yugal y lingual de diabéticos) fueron superiores comparado a los controles (mucosa yugal y lingual control), especialmente en lingual, donde las diferencias fueron estadísticamente significativas (*$p<0,05$). El análisis de la relación núcleo/citoplasma de la

mucosa yugal mostró que esta fue mayor en el grupo diabético, aunque no significativa. Al evaluar la mucosa lingual la relación núcleo/citoplasma fue menor en los pacientes diabéticos y la diferencia fue estadísticamente significativas (* p<0,05) (Fig. 7).

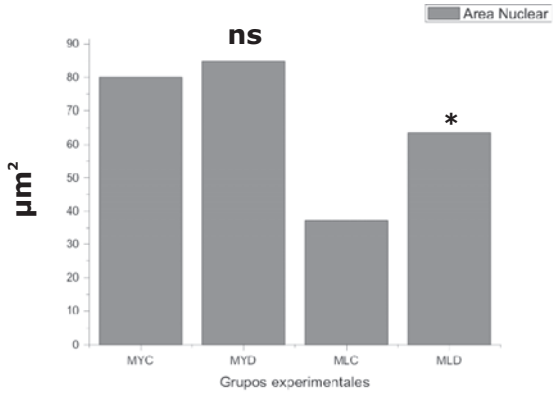



Figura 5. Gráfico que muestra los valores del área nuclear (µm2) de las células de la mucosa yugal control (MYC), de la mucosa yugal diabético (MYD), mucosa lingual control (MLC) y mucosa lingual diabético (MLD) (ns p> 0,05; * p<0,05).

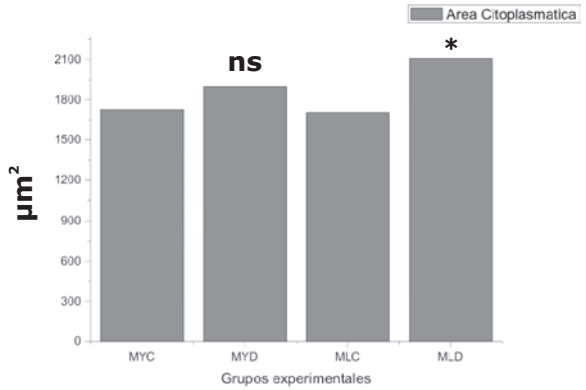



Figura 6. Gráfico que muestra los valores del área citoplasmática (µm2) de las células de la mucosa yugal control (MYC), de la mucosa yugal diabético (MYD), mucosa lingual control (MLC) y mucosa lingual diabético (MLD). (ns p> 0,05; * p<0,05).

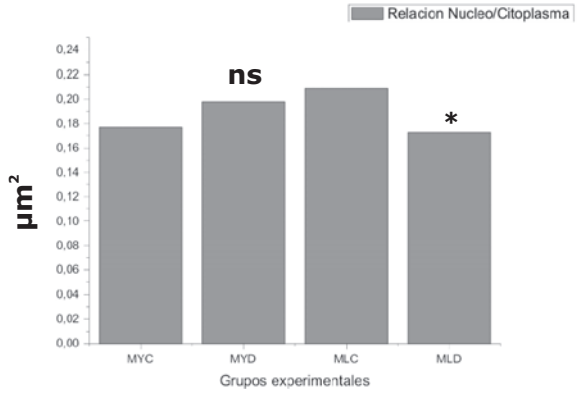



Figura 7. Gráfico que muestra los valores de la relación núcleo/citoplasma de las células de la mucosa yugal control (MYC), mucosa yugal diabético (MYD), mucosa lingual control (MLC) y mucosa lingual diabético (MLD). (ns p> 0,05; * p<0,05).

# 4. Discusión

La diabetes tipo II no sólo afecta distintos órganos, sino que es una de las causas etiológicas de la sialosis, patología de las glándulas salivales que se caracteriza por modificaciones morfológicas y funcionales que se traducen en cambios del flujo y composición salival (2,3).

La citología bucal al ser una técnica incruenta es bien aceptada por los pacientes y es en general uno de los métodos auxiliares del diagnóstico clínico de distintas patologías (5,6). El análisis de extendidos de mucosa bucal de pacientes diabéticos tipo II, abre la posibilidad de disponer de indicadores que permitan confirmar el diagnóstico de las sialosis de distinta etiología. Los resultados de nuestro trabajo permitieron confirmar que la diabetes tipo II origina distintas alteraciones a nivel de las células de la mucosa bucal. Cuando analizamos el índice eosinófilo (IE) observamos que en la zona lingual fue levemente mayor que el control, pero no significativo, posiblemente porque como se describió en el control lingual encontramos un 26% de células anfófilas, las que están en relación con procesos inflamatorios. En este sentido Hassan et al. (11) encontraron un incremento significativo de inflamación en el dorso de lengua del grupo diabético respecto a la zona yugal y al grupo control, postulando que se debería a la disminución del flujo salival por hipofunción glandular. A nuestro juicio ello podría deberse a que el órgano lingual esta más expuesto por su función masticatoria a ser asiento de inflamación, sobre todo en el borde lateral posterior. En yugal el IE fue significativamente menor en un 40% respecto al grupo control que presentó un 81% de células eosinófilas, relacionado con una mayor maduración celular. Por otra parte Cano et al.(5) en frotis linguales de diabéticos tipo II con valores de glucosa mayores a 200mL/dL, citan en sus hallazgos una menor cantidad de células superficiales y profundas y una mayor cantidad de células intermedias respecto al control, proponiendo que la mayor cantidad de células intermedias y la menor cantidad de células profundas es debido a una alteración del metabolismo y la maduración celular.

Por otra parte, el análisis morfométrico demostró que la diabetes tipo II produce cambios de volumen en las células epiteliales de la mucosa bucal y que este varía en las distintas zonas analizadas. Los valores morfométricos del área nuclear (AN) y del área citoplasmática (AC) en las células de los pacientes diabéticos, fueron superiores comparado a los controles, especialmente la zona lingual, donde las diferencias fueron estadísticamente significativas.

Estos resultados coinciden con lo descrito por Alberti et al.(8) y Shareef et al.(9). Por otra parte, en nuestro estudio la relación núcleo/citoplasma si bien esta aumentada en la zona de la mucosa yugal de diabéticos, esta diferencia no fue significativa, mientras que en la zona lingual se observó una disminución que es estadísticamente significativa con respecto al control, valores estos que están en coincidencia con lo descrito por Alberti et al.(8) y Shareef et al.(9). Por su parte Ogden et al.(6) y Ramaesh et al.(12) destacan que los cambios citomorfométricos observados en células de la mucosa bucal de fumadores son similares a los descritos en los diabéticos. Zimmermann and Zimmermann (13) destaca que en pacientes fumadores se encontraron importante número de células no queratinizadas del estrato parabasal las cuales eran relativamente pequeñas y con núcleos grandes. Estos hallazgos serían comparables a nuestros resultados donde la relación núcleo/citoplasma esta disminuida, por el mayor área nuclear que resultó estadísticamente significativa a nivel lingual en los pacientes diabéticos. Maeda et al.(14) destacan que estos importantes cambios cualitativos y cuantitativos encontrados en mucosa bucal de pacientes diabéticos, podrían ser confundidos con criterios de malignidad, aunque esto puede ser diferenciado de este por la disminución de la relación núcleo/citoplasma y la uniformidad en la configuración nuclear.

En síntesis, nuestros resultados apuntan a determinar un patrón celular de la mucosa bucal de pacientes diabéticos tipo II, como un aporte más para el diagnóstico diferencial entre las sialosis de etiología diabética y alcohólica.

Financiado por: Secyt UNC Res 159/09

## Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. Darío Sánchez, del servicio de cirugía maxilofacial del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, por su generoso aporte al permitirnos obtener parte de las muestras citológicas de este estudio.

## Referencias

1. Bohl L, Carda C, Gómez de Ferraris ME, Carranza M (2008) Morphometric analysis of the parotid gland affected by alcoholic sialosis. J Oral Pathol & Med 37(8):499-503.

2. Carda C, Mosquera LLoreda N, Salom L, Peydró A, Gómez de Ferraris ME (2006) Structural and funcional salivary disorders in type II diabetic patients. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 11: 309-314.

3. Carda ,C Carranza, M Arriaga A; Diaz, A; Peydró, A Ferraris, ME (2005) Structural differences between alcoholic and diabetic parotis sialosis. Oral Medicine and Pathology 10:309-314.

4. García ER, Aranda RS, Cruz Mérida S, Mondragón Padilla A(2006) Frecuencia de manifestaciones bucales en pacientes diabéticos tipo 2 de una unidad de Medicina Familiar del IMSS. Rev Cienc Clín 7(2):81-88.

5. Cano Cabeza CG, Ovalle Castro JW, Zintzung López LE (1999) Frotis lingual como auxiliar en el diagnóstico de pacientes diabéticos tipo II. Rev. ADM LVI (5):191-195.

6. Ogden GR, Cowpe JG, Wight AJ (1997) Oral exfoliative cytology: review of methods of assessment. J Oral Pathol Med 26:201-205.

7. Freitas MD, Garcia-Garcia A, Carneiro JLM, Crespo-Abeleira A, Gándara Rey J (2003) Citología esfoliativa da mucosa oral comparacao citomorfométrica da mucosa oral normal em pacientes com cancer oral e individuos sadios. Revista Brasileira de Patología Oral 2, 4:2-6.

8. Alberti S, Taveira L, Spadella C, Francischone T, Cestarim T (2003) Exfoliative cytology of the oral mucosa in type II diabetic patients: morphology and cytomorphometry. J Oral Pathol Med 32:538-543.

9. Shareef BT, Ang KT, Venkatesh RN (2008) Qualitative and quantitative exfoliative cytology of normal oral mucosa in type 2 diabetic patients. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 13(11):693-696.

10. Rienzo JA, Guzmán AW, Casanoves F (2001) A multiple comparisons method based on the distribution of the root node distance of a binary tree. Journal of Agricultural, Biological and Environment Statistics 7 (1):146.

11. Hassan HJ, Nooshin M, Afsaneh R (2008) Evaluation of oral mucosa epithelium in type II diabetic patients by an exfoliative cytology method. J Oral Science 50 (3): 335-340.

12. Ramaesh T, Mendis BR, Ratnatunga N, Thattil RO (1999) The effect of tobacco smoking and of betel chewing with tobacco on the buccal mucosa: a cytomorphometric analysis. J Oral Pathol Med. 28 (9):385-388.

13. Zimmermann ER, Zimmermann AL (1965) Effects of race, age, smoking habits, oral and systemic disease on oral exfoliative cytology. J Dent Res 44:627-631.

14. Maeda MY, Di Loreto C, Shirata NK, Shih LW, Cavaliere MJ, Longatto Filho A, Alves VA (1997) Image analysis ofnuclear/cytoplasmic ratio in cervical smears to discrimate three grades of cervical intraepithelial neoplasia. Acta Cytol 41(3):744-748.

Actual. Med. (2009) Vol. 94/2009/nº778 · Septiembre / Diciembre 2009 · Pág.024 - 034

# Terapéutica con fármacos inhibidores de la agregación plaquetaria: implicaciones en la práctica anestésica y quirúrgica.

## ANTIPLATELET THERAPY. ANESTHETIC AND SURGICAL IMPLICATIONS

R. Carlos García

*Departamentos de Farmacología y Anestesiología. Facultad de Medicina y Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada, España.*

## Resumen

Los fármacos antiplaquetarios se prescriben en la actualidad a un grupo numeroso de pacientes debido a sus indicaciones para la prevención primaria o secundaria de la enfermedad tromboembólica arterial. Estos enfermos a su vez requieren con frecuencia alguna intervención quirúrgica, planteando un serio problema a los médicos anestesiólogos y cirujanos que les atienden en este periodo perioperatorio, puesto que, cuando se operan bajo los efectos de esta medicación tienen un mayor riesgo de hemorragia; sin embargo, si ésta se suspende se acrecienta la probabilidad de sufrir un fenómeno trombótico. Por ello ante este dilema es necesario hacer una valoración exhaustiva en cada paciente de las circunstancias clínicas que determinan la prescripción de los antiplaquetarios y de las características de la intervención a la que ha de someterse y sopesar bien los riesgos que conlleva retirar ó no esta medicación antes de la misma. En la actualidad se recomienda, el mantenimiento de la terapéutica con ácido acetilsalicílico durante todo el periodo perioperatorio, en pacientes que tienen un riesgo trombótico intermedio o alto, aunque esta conducta puede resultar muy dudosa en algún tipo de cirugía como la endocraneal o la practicada sobre la cámara posterior del ojo.

Palabras clave: Antiplaquetarios; Anestesia; Cirugía.

## Abstract

Antiplatelet drugs are prescribed at present a large group of patients due to its indications for primary or secondary prevention of arterial thromboembolic disease. These patients in turn often require surgical intervention, posing a serious problem for anesthesiologists and surgeons who care for them in the perioperative period, since, when operating under the influence of this medication are at increased risk of bleeding; however, if it is suspended is increasing the likelihood of suffering a thrombotic phenomenon. So this dilemma is necessary to make a comprehensive assessment for each patient on the clinical circumstances that determine the prescription of antiplatelet and characteristics of the intervention to be submitted and weigh the risks it entails removing or not this medication before it. It is currently recommended maintenance therapy with aspirin throughout the perioperative period in patients who have intermediate or high thrombotic risk, although this behavior can be very questionable in some sort of surgery such as intracranial or practiced on posterior chamber of the eye.

Keywords: Antiplatelets; Anesthesia; Surgery.

Los fármacos inhibidores de la agregación plaquetaria tienen su principal indicación en la prevención primaria o secundaria de la trombosis arterial, principalmente la que se produce en vasos coronarios, cerebrales o de extremidades inferiores (1). Dada la alta prevalencia de esta patología, es muy frecuente en la actualidad encontrarse con enfermos que reciben esta terapéutica y necesitan someterse a una intervención quirúrgica, bajo anestesia general o loco-regional. En este ámbito de actuación médica, pueden plantearse dos problemas de orden contrapuesto; por un lado, al mantener esta

***Correspondencia: R. Carlos García***
***Facultad de Medicina y Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada.***
***Departamentos de Farmacología y Anestesiología.***

medicación en el periodo que precede al acto operatorio, se incrementa el riesgo de sufrir una mayor hemorragia, durante o después del mismo, como consecuencia de la alteración de la hemostasia que causan estos fármacos; sin embargo, por otro, al suspender la misma aumenta significativamente la probabilidad de que se produzca un fenómeno trombótico, particularmente grave si éste tiene lugar en vasos coronarios. Por lo tanto, los médicos responsables de la atención de estos enfermos en este periodo perioperatorio, anestesiólogos y cirujanos principalmente, se encuentran siempre frente a esta difícil y comprometida disyuntiva. Su decisión debe basarse siempre en el buen conocimiento de estos fármacos y en el análisis de la información científica que con el mayor nivel de evidencia demuestre su eficacia y seguridad en estos pacientes quirúrgicos o en otros enfermos sometidos a ciertos procedimientos diagnósticos o terapéuticos proclives a ocasionar hemorragia operatoria.

## Fármacos antiplaquetarios

Son sustancias de diverso origen o estructura química que alteran la función plaquetaria inhibiendo esencialmente los procesos de activación o agregación de estas células sanguíneas. Se distinguen o clasifican por su diferente mecanismo de acción en cuatro grupos principales, incluyendo en ellos a los fármacos mas utilizados en la actualidad:

1. Inhibidores de la ciclooxigenasa (COX-1):
   - Ácido acetilsalicílico
   - Otros (Trifusal, Flurbiprofeno, Indobufeno)

2. Antagonistas para el receptor del adenosinfosfato (ADP):
   - Ticlopidina
   - Clopidogrel

3. Antagonistas para el complejo receptorial glicoproteina IIb/IIIa:
   - Abciximab
   - Tirofibán
   - Eftifibatida

4. Inhibidores de la fosfodiesterasa:
   - Dipiridamol

1.Inhibidores de la ciclooxigenasa (COX-1): Esta acción la ejercen, en mayor o menor medida, un amplio número de fármacos del grupo de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE); sin embargo el que se utiliza casi exclusivamente con este fin es el acido acetilsalicílico (AAS) debido a que, de modo particular, produce una acetilación permanente del grupo hidroxilo-serina existente en dicho enzima y con ello lainactivación irreversible de la misma (2). Esta acción se traduce en una disminución de la producción de tromboxano A2, un potente activador de la agregación plaquetaria y, por ende, de la formación de trombos. Al ser las plaquetas células anucleadas, incapaces, por tanto, de llevar a cabo la síntesis proteica, no pueden reponerse de tal acción, lo cual conlleva que la afectación enzimática persista durante toda la vida de la plaqueta, un tiempo estimado entre 7 y 10 días. Por otra parte, la aspirina bloquea la agregación secundaria inducida por ADP y colágeno y es capaz de inhibir la formación de prostaciclinas por las células endoteliales, aunque estas acciones requieren dosis más altas y son menos duraderas. En la fase de activación plaquetaria, el ácido acetilsalicílico también disminuye la secreción desde los gránulos densos de las plaquetas que contienen substancias proagregantes y vasoactivas. Sin duda, la interferencia en la vía del acido araquidónico a través de la inhibición de la COX-1 producida por la aspirina, es el mecanismo fundamental por el que produce su efecto antiagregante; no obstante, dicha acción no excluye de forma absoluta el papel trombogénico de las plaquetas, pues éstas pueden ser activadas a través de otras rutas como la calmodulina o vía del factor activador plaquetario y ello podría explicar algunos fracasos terapéuticos en relación con el uso de aspirina como profilaxis antitrombótica (3). Sin embargo, aún teniendo en cuenta esta última circunstancia, se ha demostrado, con numerosos estudios, que el AAS es muy efectivo en la prevención y tratamiento de fenómenos trombóticos en pacientes con angina estable, infarto agudo de miocardio, isquemia cerebral transitoria, ictus cerebral trombótico y enfermedad arterial periférica (4). No se ha podido establecer de forma definitiva cual es la dosis óptima en cada una de las anteriores situaciones, aunque se acepta que en la mayoría de los casos, dosis de 100mg/día son suficientes para alcanzar el efecto antiagregante con la menor toxicidad. A este respecto, hay que señalar que los efectos adversos mas comunes son los

gastrointestinales, incluyendo en ellos el dolor epigástrico, dispepsia, nauseas y vómitos, estreñimiento y gastritis erosiva o ulceración. Como complicación mas grave a este nivel puede surgir la hemorragia digestiva en cuya patogenia puede intervenir el propio efecto antitrombótico junto al efecto local de la aspirina sobre la mucosa gástrica. Estos efectos indeseables tienen relación con las dosis, aunque pueden ocurrir también con dosis bajas (5. Su incidencia puede reducirse empleando preparados con recubrimiento entérico o administrando al mismo tiempo antiácidos o inhibidores de la secreción gástrica (antihistamínicos-H2, omeprazol). Otra posible y rara complicación que puede surgir tras la utilización de aspirina es la hemorragia intracraneal, aunque no se ha podido establecer una clara relación de causalidad con el fármaco (6). La hipersensibilidad a la aspirina es poco frecuente variando su manifestación desde formas leves a otras mas graves como el shock anafiláctico. En este grupo de antiagregantes podemos considerar también a un derivado del ácido acetilsalicilico, el trifusal, con unas características similares al AAS pero que no ha mostrado ventajas sobre el mismo. Otros AINEs como indobufeno, flurbiprofeno y sulfinpirazona, causantes de una inhibición reversible de la COX, se han probado como antiagregantes, aunque tampoco han logrado superar la eficacia de la aspirina.

2. Bloqueantes para el receptor del adenosildifosfato (ADP). En la superficie de las plaquetas existen receptores purinérgicos del tipo P2Y acoplados a proteínas G. La activación de los mismos por adenosina provoca la deformación de las plaquetas y la inactivación de la adenilciclasa, con la consiguiente disminución de los niveles de AMPc, circunstancias ambas que propician la activación y agregación plaquetarias. Por tanto el bloqueo de estos receptores impide estos fenómenos y además da lugar a una inhibición de de la unión del fibrinógeno a los receptores glicoproteína IIb/III. Este bloqueo de los receptores ADP es el mecanismo por el que actúan sustancias pertenecientes al grupo estructural de las tienopiridinas, tales como ticlopidina y clopidogrel, que se comportan como profármacos puesto que requieren ser metabolizados en el hígado para adquirir actividad antiagregante: los metabolitos activos que así se originan se fijan de forma irreversible a estos receptores produciendo de esta forma una inhibición potente y duradera de la agregación plaquetaria inducida por adenosina (7,8,9). Estos fármacos también inhiben la agregación plaquetaria provocada “in vitro” por otros activadores tales como tromboxano, factor activador plaquetario y colágeno, aunque este efecto antiagregante solo se consigue con altas concentraciones de los mismos. La inhibición de la agregación plaquetaria producida por clopidogrel es dosis y tiempo dependiente. La máxima inhibición puede lograrse después de administrar por vía oral una dosis inicial de 300mg, aunque para alcanzarla es preciso repetir con dosis mas bajas (75mg) durante los 3 a 5 días posteriores. En este periodo, el tiempo de hemorragia se incrementa significativamente hasta valores 2 a 3 veces superiores a los basales. Tras suspender el tratamiento con el mismo, la función plaquetaria se recupera progresivamente hasta llegar a su normalidad una semana después. A pesar de que la vida media de clopidogrel es corta (4 horas), su efecto se prolonga mucho mas que su presencia en el plasma, debido a la unión irreversible con este receptor para ADP; por ello, y al igual que ocurre con la aspirina, es preciso que nuevas plaquetas irrumpan en la circulación para que se recupere la hemostasia fisiológica. El clopidogrel aventaja a la ticlopidina en que es mas potente, tiene una acción mas prolongada y es mejor tolerado. En relación a los efectos adversos, la producción de trombocitopenia, es común para ambos fármacos; sin embargo, con la ticlopidina se han referido efectos hematológicos mas graves, como anemia aplásica y una plaquetopenia muy intensa. En diferente sentido, hay que referirse a datos procedentes de estudios publicados recientemente, que indican la posible reducción del efecto antiagregante y falta de eficacia de clopidogrel cuando se utiliza de forma concomitante con inhibidores de la bomba de protones (10).

En el análisis comparativo de eficacia con respecto a ticlopidina, el clopidogrel es, sin duda, el fármaco mas ventajoso y puede ser utilizado como sustituto de la aspirina en enfermos que no respondan a este tratamiento o en casos de hipersensibilidad a la misma, aunque también es frecuente la asociación de ambos, dado que, por su acción sinérgica, se potencia su efecto, lo que justifica el uso conjunto de ambos en pacientes con grave riesgo trombótico. En un estudio multicentrico (CURE) se comprobó la eficacia a dosis altas de clopidogrel en pacientes que padecen un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (11). Recientemente se han sintetizado nuevas sustancias de esta familia; una de ellas, el prasugrel, presenta más

actividad antiagregante que el clopidogrel, aunque los pacientes tratados con este fármaco presentan un mayor riesgo de hemorragia, particularmente los que previamente padecieron un ictus (12). Otro nuevo fármaco de este grupo es el ticagrelor que muestra una acción mas rápida y pronunciada que clopidogrel; ha sido utilizado en pacientes con síndrome coronario agudo refiriéndose en un estudio reciente (13), que la mortalidad entre ellos por causas vasculares es menor que la de los tratados con l clopidogrel, sin que ello conlleve un incremento de las hemorragias graves.

3. Inhibidores del complejo receptorial glicoproteina IIb/IIIa. La glicoproteína IIb/IIIa es una integrina de superficie de las plaquetas que se comporta como un receptor para el fibrinógeno y factor V. Willebrand. En respuesta a señales intracelulares (adenosina, trombina, adrenalina) este receptor se activa y con ello se produce un cambio en su conformación, propiciando así la fijación a él de fibrinógeno y la consecuente formación de puentes de este ligando entre las plaquetas, promoviendo de esta manera su agregación y la formación del trombo. Por tanto la interrupción de este paso final en la trombogénesis, constituye una buena estrategia como terapéutica antiagregante (14). En la actualidad se dispone de tres fármacos que actúan de este modo: abciximab, eptifibatida y tirofiban. El primero es un anticuerpo monoclonal, producido por recombinación genética; eptifibatida y tirofiban son compuestos sintéticos que tienen en su estructura la secuencia de aminoácidos Arg-Gly-Asp precisa para su unión al receptor. Los tres fármacos se comportan como antagonistas competitivos; no obstante, muestran un perfil farmacodinámico distinto, puesto que abciximab se fija con una gran afinidad al receptor, produciendo una inhibición muy duradera del mismo, un hecho que determina que la restauración de la agregación efectiva de las plaquetas tarde en alcanzarse al menos 48 horas. En cambio, eptifibatida y tirofiban se unen con una menor afinidad y la inhibición del receptor es de menor duración, de forma que la suspensión de su administración conlleva una recuperación mas rápida de las funciones plaquetarias. Todos ellos se administran por vía intravenosa y en consecuencia se utilizan particularmente en cuadros agudos con alto riesgo de experimentar un proceso isquémico tales como los de pacientes con síndrome coronario agudo o los sometidos a revascularización coronaria percutánea (15). Aunque algunos estudios revelaron que estos fármacos originaban una notable reducción en la mortalidad y en la incidencia de infarto de miocardio en un plazo de 30 días, los resultados de un reciente metanalisis (16) ponen en duda tal grado de eficacia. La complicación más trascendente que se presenta durante la terapéutica con estos fármacos es la hemorragia que probablemente surja con más frecuencia e intensidad que con otros antiagregantes. También se ha descrito la aparición de trombocitopenia en el curso del tratamiento con abciximab y tirofiban (6).
La posibilidad de producir el bloqueo de estos receptores se ha valorado también con preparados para administración oral, con la esperanza de extender su beneficio en tratamiento crónico a pacientes con síndromes coronarios. Sin embargo, los resultados obtenidos con algunos de ellos (xemilofiban, orbofiban, sibrafiban y lotrafiban) han demostrado ser menos eficaces e incluso más tóxicos que la aspirina.

4. Inhibidores de la fosfodiesterasa. El principal representante de este grupo es el dipiridamol, un derivado pirimidinico que se usó inicialmente por sus propiedades vasodilatadoras. Sus efectos antiagregantes se deben fundamentalmente al incremento de AMP cíclico intracelular como consecuencia de la inhibición de la fosfodiesterasa; también actúa inhibiendo la recaptación de adenosina por plaquetas y por las células del endotelio vascular y eritrocitos, así como potenciando los efectos locales del oxido nítrico, mecanismos ambos que favorecen su acción principal. Aunque por los resultados obtenidos en ciertos estudios se ha cuestionado la eficacia clínica de dipiridamol, en algunos más recientes se refiere un efecto beneficioso al asociar este fármaco, en formulación de absorción retardada, con la aspirina para prevenir los episodios vasculares oclusivos en pacientes que han sufrido un accidente isquémico transitorio o un ictus isquémico (17).

## El uso de antiplaquetarios en el periodo perioperatorio

La utilización de estos fármacos ha contribuido, sin duda, a reducir significativamente la morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares y cerebrales de naturaleza isquémica y de origen trombótico arterial, justificando en gran parte

el gran incremento en la prescripción de los mismos registrado en los últimos años, en indicaciones tales como coronariopatias con infarto de miocardio ó no, prevención de la trombosis coronaria en enfermos portadores de stents, profilaxis o tratamiento del ictus isquémico y en arteriopatías periféricas. En un informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (18), se hace referencia a que la utilización extrahospitalaria de antiagregantes, en su conjunto, creció notablemente en los últimos años, desde 9.51 DHD (Dosis definida diaria por 1.000 habitantes) en 1992 hasta 42.40 DHD en 2006, siendo, en este último año, AAS (32.89 DHD) y clopidogrel (6.54 DHD) los antiplaquetarios mas utilizados en nuestro país. Estos datos nos permiten deducir que un número muy elevado de personas reciben a diario esta medicación, seguramente, en su gran mayoría, con una edad superior a los 65 años. También sabemos que la patología quirúrgica se incrementa considerablemente con la edad, estimándose que más de la mitad de la población que supere la sexta y séptima décadas de la vida requerirá una intervención de este tipo, destacando entre estos requerimientos las operaciones oftalmológicas (catarata), las ortopédicas (prótesis de rodilla y cadera), las de próstata y las de cirugía oncológica . Por todo ello, es lógico pensar que una proporción considerable de los enfermos que se someten a distintos procedimientos operatorios, están recibiendo esta medicación y esta circunstancia hace que, ante cada uno de ellos se plantee el dilema de mantener ó no la misma en el periodo perioperatorio. Evidentemente la primera actitud conlleva el riesgo de una mayor hemorragia durante o después de la intervención; la segunda, entraña el peligro de reaparición de fenómenos trombóticos, algunos de los cuales pueden ser la causa de muerte en el periodo postoperatorio. Por tanto, ante cada paciente, es preciso hacer un balance individual sopesando bien los riesgos o beneficios asociados a la suspensión o la continuación de la medicación antiagregante, teniendo en cuenta las circunstancias clínicas determinantes de su indicación y el mayor o menor riesgo hemorrágico de la intervención prevista.

Medicación antiagregante y riesgo hemorrágico perioperatorio. Las primeras investigaciones al respecto se hicieron en pacientes sometidos a cirugía cardiaca y vascular tratados con anterioridad con aspirina. Ferraris et al (19), comprobaron que los enfermos que previamente a dichas intervenciones recibían este fármaco, sangraban mas por los drenajes y sufrían mas reintervenciones por hemorragia postoperatoria, sobre todo cuando las dosis de acido acetilsalicílico eran superiores a 325 mg, y cuando los tiempos de intervención eran prolongados y dichas operaciones tenían carácter urgente; no obstante, no encontraron diferencias en cuanto a mortalidad operatoria entre pacientes que recibían o no aspirina. Posteriormente Belisle y Hardy (20) en una revisión de 50 artículos en donde se incluyen mas de 10.000 pacientes que tomaban aspirina y fueron sometidos a cirugía cardiaca, encontraron que las perdidas hemáticas en el periodo postoperatorio se incrementaron en una media de 300ml por enfermo, aunque ello no supuso un aumento de los requerimientos de transfusión sanguínea. Mas recientemente, Burger et al (21), han llevado a cabo un amplio metaanálisis, comprendiendo 41 estudios y 49.590 pacientes, y han averiguado que la frecuencia de complicaciones hemorrágicas al mantener el tratamiento con AAS durante el periodo perioperatorio varía desde un 0% en cirugía dermatológica superficial o en intervenciones de cataratas, hasta un 79% en la biopsia transuretral de próstata; por ello, estos autores consideran que aunque el tratamiento con AAS incrementa la frecuencia de complicaciones hemorrágicas (OR=1.5; IC del<95%), estas no revisten gravedad con la excepción de las que ocurren en cirugía endocraneal y en la prostatectomía transuretral.

El riesgo de una mayor hemorragia y la necesidad subsiguiente de transfusión sanguínea en pacientes intervenidos quirúrgicamente y tratados con clopidogrel son aspectos que también se han investigado de forma más exhaustiva en cirugía cardiaca, aunque los resultados obtenidos en diferentes estudios al respecto no son concordantes. Así, Yende et al (22), refieren que fue necesario efectuar un mayor número de reexploraciones quirúrgicas por problemas de sangrado, en los enfermos que en el periodo preoperatorio recibían clopidogrel, que en aquellos otros que no tomaban este antiagregante; sin embargo, no encontraron diferencias significativas entre ambos en cuanto a volumen de hemorragia, requerimientos transfusionales ý mortalidad perioperatoria. En otras investigaciones en pacientes tratados con clopidogrel y sometidos a intervenciones de injertos coronarios (23) se señala que hubo necesidad de administrar con más frecuencia sangre o

derivados. Existe más concordancia en el hecho de que la terapéutica dual con aspirina y clopidogrel mantenida antes de estas intervenciones origina un incremento significativo en la incidencia de sangrado perioperatorio y transfusión de componentes sanguíneos, así como del número de reintervenciones por sangrado y de la duración de la estancia en cuidados intensivos. En enfermos tratados con ambos antiagregantes, la suspensión de clopidogrel 5 días antes de la intervención, determina una hemorragia menos importante, aunque en todo caso de mayor cuantía que la observada en los pacientes que solo habían recibido aspirina como tratamiento antiagregante antes de ser operados (24).

En el contexto de la cirugía no cardiaca, el riesgo hemorrágico en pacientes bajo tratamiento antiagregante siempre esta aumentado; sin embargo hay divergencias entre diferentes autores en cuanto a la proporción del mismo. Así, Vichova et al (25), señalan que las complicaciones hemorrágicas en pacientes tratados con aspirina y clopidogrel y sometidos a distintos procedimientos quirúrgicos ascendieron a un 18.6%, mientras que Ernst y col (26) refieren una frecuencia de sangrado en el 89% tras biopsia transbronquial de pacientes que recibían clopidogrel y solo en un 3.4% de los tratados con aspirina.
En resumen puede concluirse este apartado señalando que el mantenimiento de la medicación antiplaquetaria puede incrementar la sangría operatoria entre un 2.5% y un 20% en enfermos tratados con AAS ó entre un 30% y un 50% al asociar este último fármaco con clopidogrel; sin embargo este incremento de la hemorragia, no conlleva, en términos generales, un aumento paralelo de la mortalidad quirúrgica con la excepción de la cirugía endocraneal (27).

Retirada de la medicación antiagregante y riesgo de trombosis. La supresión brusca de aspirina provoca un fenómeno de rebote con un incremento de la actividad de la COX-1 y del tromboxano A2, junto a un aumento de los niveles de trombina y un descenso de la fibrinolísis, situación que coloca al paciente en un estado protrombotico. Así, tras un amplio estudio de metaanalisis comprendiendo a 50.279 pacientes con síndromes coronarios Biondi-Zoccai et al (28), determinan que el cese de tratamiento con aspirina se asoció con un incremento de tres veces en el riesgo de muerte o infarto de miocardio. También la suspensión abrupta de clopidogrel produce un estado protrombótico y proinflamatorio (29). Aunque estas investigaciones no se han realizado concretamente en pacientes quirúrgicos se puede asumir que éstos se afecten de la misma manera o incluso en mayor medida, si se tiene en cuenta, además, que la respuesta orgánica al estrés de la cirugía incluye activación simpática y liberación de citoquinas, circunstancias que determinan una mayor reactividad vascular que propicia el vasoespasmo, así como la activación plaquetaria y la hipercoagulabilidad sanguinea, junto a un incremento del número de plaquetas y una reducción de la actividad fibrinolitica (30). Esta situación es especialmente problemática en pacientes portadores de stents coronarios tal como se refiere en varias publicaciones recientes (25,31, 32). En ellas se pone de manifiesto que la suspensión de la medicación antiagregante, conlleva un aumento significativo de de la morbimortalidad asociada a la trombosis aguda del stent en enfermos que hubieron de intervenirse por distinta patología quirúrgica después de la colocación de tal dispositivo, sobre todo cuando estas operaciones tuvieron lugar en las primeras semanas tras la implantación del mismo.

Como resumen, y desde una perspectiva muy amplia, puede considerarse que el riesgo de la supresión de la medicación antiagregante en el periodo perioperatorio, supera al que conlleva su mantenimiento. No obstante, el balance entre el riesgo hemorrágico y trombótico hay que hacerlo siempre de forma particular, puesto que el peso de uno y otro puede variar según una serie de circunstancias como son, fundamentalmente, la afección cardiovascular que padece cada paciente, el tipo de intervención y de técnica quirúrgica a la que se verá sometido y el régimen de tratamiento antiplaquetario que recibe. Es preciso, por consiguiente, hacer una valoración exhaustiva de estas circunstancias en el periodo preoperatorio y en cada enfermo para adoptar la decisión de continuar con esta medicación ó retirar la misma. Como puede suponerse, ésta no es una tarea fácil puesto que, además, en el momento actual no disponemos de estudios prospectivos con la suficiente amplitud y grado de evidencia para guiarnos convenientemente en cada caso, sobre todo en el campo de la cirugía no cardiaca. Sin embargo, a la luz de los datos de las investigaciones mas recientes al respecto, desde diversas instancias u organizaciones, se han propuesto ciertos protocolos para guiar la labor de los médicos

responsables de estos pacientes, a la hora de tomar tan comprometida decisión. Recogiendo la información de algunos de estos protocolos proponemos a modo de resumen, un procedimiento de actuación ante estos enfermos tratados con antiagregantes y que deben someterse a una intervención quirúrgica o de otro tipo que puede ocasionar una mayor o menor hemorragia. El proceso debe comenzar haciendo una gradación de los riesgos trombótico y hemorrágico en tres niveles: alto, intermedio y bajo, teniendo en cuenta, para lo primero, el tipo de afección que motiva la prescripción de la medicación antiagregante, el tiempo de su padecimiento y la presentación ó no de complicaciones inherentes a la misma; para lo segundo, la naturaleza, extensión y región anatómica de la intervención quirúrgica y el carácter urgente ó no de la misma. (Tabla I).

| Riesgo trombótico | | |
|---|---|---|
| **Alto** | **Intermedio** | **Bajo** |
| < 6 semanas de MI, IPC, BMS, CABG<br>< 6 meses tras complicación de anteriores procesos<br>< 12 meses tras DES de alto riesgo<br>< 2 semanas tras ictus. | 6-24 semanas de MI, IPC + BMS, CABG ó ictus (sin complicaciones.<br>>12 meses tras DES de alto riesgo<br>Fracción de eyección baja<br>Diabetes | 6 meses de IM, IPC, BMS, CABG sin complicaciones.<br>> 12 meses tras ictus sin complicaciones |
| **Riesgo hemorrágico** | | |
| **Alto** | **Intermedio** | **Bajo** |
| **Intervenciones extensas en terrenos muy vascularizados.<br>Posible hemorragia espacio cerrado: Cirugía endocraneal, de canal espinal, de cámara posterior ojo y oído medio.** | Cirugía visceral<br>Cirugía cardiovascular<br>Cirugía ortopédica mayor<br>Cirugía urológica endoscópica transuretral | Cirugía dermatológica y pared corporal<br>Biopsias<br>Cirugía menor ortopédica<br>Cirugía cámara anterior ojo |

Tabla I. Estratificación del riesgo hemorrágico y trombótico. ( MI: Infarto miocardio; IPC: Intervención coronaria percutanea; BMS: Stent metálico sin recubrir; CAGB: Bypass con injerto coronario; DES: Stent recubierto con fármacos).

En el grupo de pacientes con alto riesgo trombótico se consideran aquellos que, en un plazo inferior a 6 semanas antes de la intervención quirúrgica que se propone, sufrieron un infarto de miocardio, ó un angor inestable a los que se les practicó una angioplastia coronaria por vía percutanea con la colocación ó no de un stent, ó bien se les hizo un injerto coronario. También seincluyen en este grupo, estos mismos pacientes que tuvieron alguna complicación de su patología cardiovascular en el transcurso de los 6 meses posteriores.

Del mismo modo, son pacientes de riesgo elevado aquellos portadores de un stent recubierto de fármaco con menos de 12 meses desde su colocación ó aquellos otros que sufrieron un ictus en las dos semanas previas. El riesgo trombótico es aún mayor en enfermos con stents colocados en vasos proximales o portadores de stents múltiples, en vasos finos o en casos en los que las lesiones coronarias se ubican en bifurcaciones de estas arterias.

También, como casos de mayor riesgo se consideran los enfermos con historia de

trombosis de stent, los que además tienen una función cardiaca deteriorada (bajafracción de eyección), son diabéticos o cancerosos.

Cuando se plantea una intervención quirúrgica en estos pacientes con elevado riesgo trombótico, debemos considerar, en primer lugar, el riesgo hemorrágico de la misma. Cierto tipo de cirugía, como la que requiere amplios abordajes, resecciones tumorales con disecciones ganglionares extensas tiene un alto grado de probabilidades de sangrado quirúrgico intenso; otras intervenciones para resultar exitosas, requieren una hemostasia perfecta; así ocurre, por ejemplo con los procedimientos plásticos complejos con creación de colgajos. En otras intervenciones, aunque sean menos sangrantes, la hemorragia aún siendo pequeña puede resultar catastrófica al desarrollarse en un espacio cerrado como el interior del cráneo, el canal medular o la cámara posterior del ojo. En estas situaciones o en otras similares si la intervención no tiene carácter de urgencia, debe posponerse hasta que disminuya el riesgo trombótico. Obviamente cuando el tratamiento quirúrgico es muy urgente, puesto que su no realización conlleva riesgo vital, no se podrá retirar esta medicación antiagregante con el tiempo suficiente para evitar el sangrado durante o después de la cirugía; en estos casos, la transfusión de plaquetas frescas puede remediar la hemorragia durante o después de la intervención. Si es posible diferir la cirugía, pero en todo caso es preciso realizar la operación lo antes posible, cuando el enfermo este recibiendo terapéutica dual con aspirina y clopidogrel, debe de suspenderse éste último fármaco siete días antes de la intervención y continuar de forma ininterrumpida con la aspirina durante todo el periodo perioperatorio, aunque esta decisión puede ser muy comprometida y debe sopesarse muy bien en pacientes que deben someterse a ciertas operaciones como las intracraneales, de columna, de retina, las de revascularización abdominal o las de próstata por vía transuretral. En estos casos, algunos autores han propuesto sustituir, en los tres o cuatro días anteriores a la operación, el AAS por otros AINEs, como ibuprofeno ó flurbiprofeno, que permiten un mejor control de la hemostasia en el tiempo quirúrgico, al tener una actividad antiplaquetaria mas corta (24 horas). Por la misma razón se ha puesto en práctica, otra opción consistente en la sustitución de clopidogrel por antiagregantes antagonistas del complejo GP-IIb/IIIa como tirofiban o eptifibatida, con una acción antiagregante de menor duración. Este cambio, representaría una terapéutica puente entre la suspensión de clopidogrel, unos días antes de la intervención y la reanudación de su administración, inmediatamente después de la misma. Tanto en un caso como en otro, no se ha podido comprobar la eficacia de estas medidas. Por otra parte, para algunos de estos pacientes en los que el riesgo de hemorragia es muy alto o muy graves sus consecuencias, se ha propuesto suspender la medicación antiagregante y sustituirla en los días anteriores a la intervención quirúrgica por heparina. Igualmente, no se dispone de pruebas suficientes para demostrar que esta actuación resulte efectiva para impedir la trombosis coronaria en este tiempo perioperatorio. En estos enfermos con riesgo trombótico alto que deben intervenirse de procesos con un riesgo de sangrado intermedio o bajo, la cirugía electiva también debe demorarse hasta que las circunstancias que determinan el riesgo trombótico cambien y lo reduzcan. Si no fuera posible posponer la cirugía, se puede considerar si se suspende ó no el tratamiento con clopidogrel una semana antes de la intervención y en todo caso mantener el AAS durante todo el periodo perioperatorio, reintroduciendo aquel antiplaquetario en las primeras 24 horas del postoperatorio.

En el grupo de riesgo trombótico intermedio se incluyen los pacientes con similar patología a los del grupo anterior con la diferencia de que el tiempo transcurrido entre el comienzo de su enfermedad y la propuesta de intervención quirúrgica es superior a seis semanas e inferior a seis meses o es mayor de 12 meses desde que se les implantó un stent recubierto. Para estos enfermos tratados con antiagregantes que requieran un procedimiento operatorio con un presumible alto riesgo hemorrágico la cirugía electiva también debe retrasarse hasta que disminuya el riesgo trombótico. En la situación de cirugía urgente, y en enfermos con doble antiagregación, es recomendable mantener el AAS y suspender clopidogrel siete días antes si es posible, reemprendiendo con prontitud (en las primeras 24 horas del postoperatorio) la terapéutica dual antiagregante. Cuando estos mismos pacientes se han de someter a intervenciones con un riesgo de sangrado intermedio también debe retrasarse todo lo posible la cirugía. Si esto no pudiera hacerse se mantendrá la medicación antiagregante, que estuvieran recibiendo antes de la intervención quirúrgica. En los casos en los que estos enfermos de

riesgo trombótico intermedio requieran cualquier intervención con poca probabilidad de sangrado, no se deberá interrumpir el tratamiento con los fármacos antiagregantes que estén recibiendo.

Los pacientes con un riesgo trombótico mas bajo son aquellos en los que el proceso que motivó la prescripción de antiplaquetarios sucedió con una antelación de mas de seis meses a la intervención y no tengan implantado un stent, transcurriendo este tiempo sin complicaciones; también son enfermos de menos riesgo los que reciben esta medicación como prevención primaria de acontecimientos tromboembólicos, generalmente bajo prescripción única con AAS. En estos enfermos que requieren una intervención quirúrgica que puede producir una abundante hemorragia o bien son casos de neurocirugía craneal o medular, debe suspenderse la medicación antiagregante siete días antes de la operación y reemprenderla lo mas precozmente después de la misma. Si se trata de intervenciones con medio o poco riesgo de sangrado la intervención puede tener lugar sin necesidad de retirar el AAS si es éste el único fármaco que recibe el paciente o bien, suspender clopidogrel y mantener AAS cuando esté tratado con ambos fármacos.

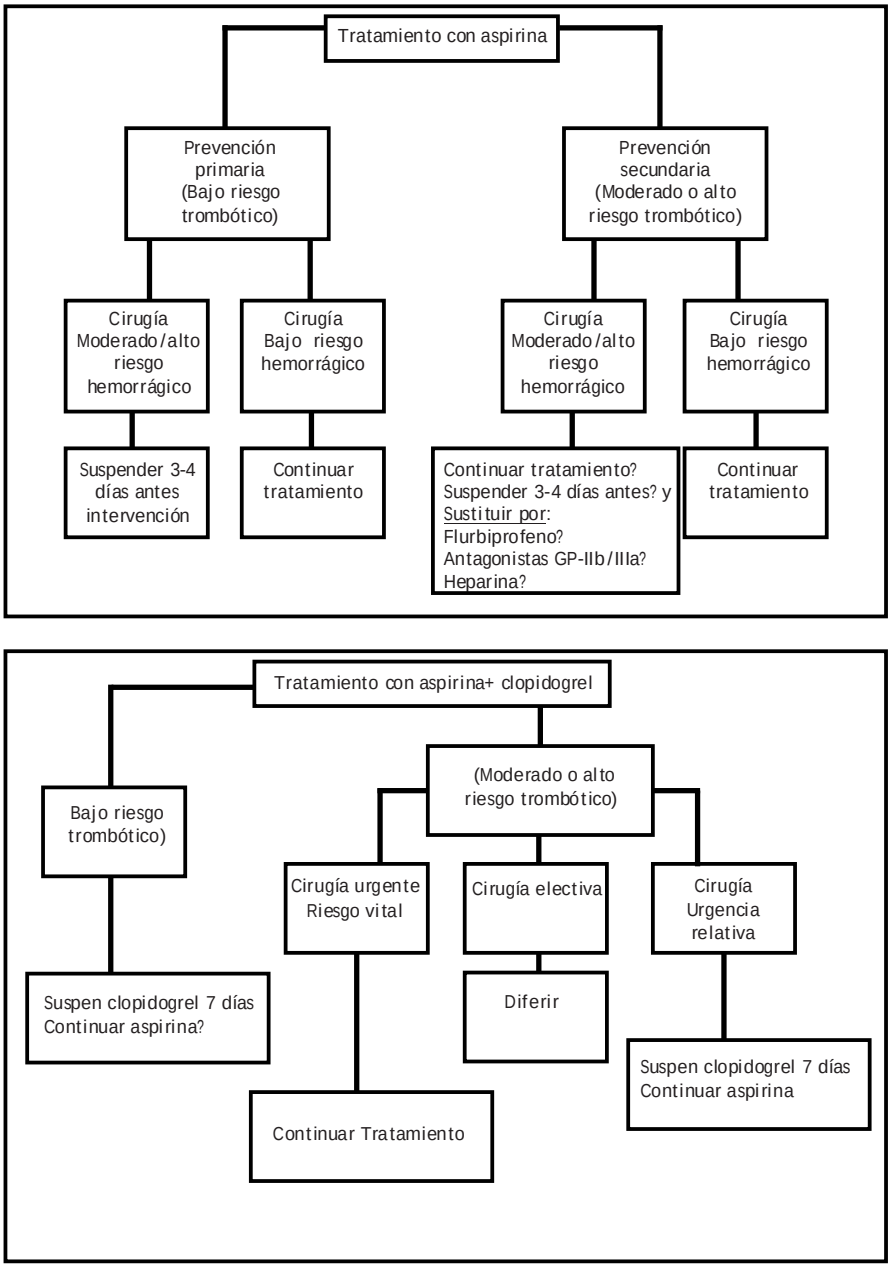



Fig 1. Protocolo de actuación en el periodo preoperatorio para pacientes tratados con aspirina y aspirina +clopidogrel como antiplaquetarios.

En definitiva, los pacientes tratados con fármacos antiplaquetarios para la prevención primaria o secundaria de fenómenos tromboembólicos y que precisan una intervención quirúrgica o cualquier procedimiento invasivo que conlleve una probabilidad considerable de sangrado durante o después del mismo, deberán ser considerados como enfermos de un mayor riesgo operatorio y precisarán de un cuidadoso examen antes de la intervención para valorar bien las circunstancias clínicas particulares que así lo determinan, proceso en el que seguramente se debería conjuntar la opinión de anestesiólogos, cardiólogos y cirujanos.

Desde el punto de vista anestesiológico, estos enfermos que reciben medicación antiagregante, plantean otra problemática diferente si en ellos se quiere llevar a cabo una anestesia regional, debido a que la realización de estas técnicas conlleva la posibilidad de producir una hemorragia en la región anatómica cercana al lugar de bloqueo nervioso, la cual puede coleccionarse en forma de hematoma de mayor o menor volumen y comprimir estructuras u órganos vecinos. Este hecho puede resultar especialmente grave en el caso de producirse un hematoma espinal después de anestesia subdural o epidural, complicación que, aunque no esta bien determinada su frecuencia, ha sido descrita en enfermos que recibían clopidogrel (34). Por tanto la indicación de estas técnicas regionales debe ser muy restrictiva sobre todo en pacientes que reciben éste u otros antiagregantes como ticlopidina, tirofiban, abciximab o eptifibatida y en todo caso suspender esta medicación antes de la intervención hasta que la función plaquetaria este recuperada. En cambio, los datos que disponemos con respecto a enfermos tratados con AAS, indican que no hay riesgo añadido de producción de hematoma espinal y en consecuencia estas técnicas pueden llevarse a cabo en estos pacientes si se considera, además, que en algunos casos, pueden conllevar cierto beneficio, en relación a la anestesia general (19,18, 22).

## Referencias


1. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. Circulation 2006; 113: 2363-72.

2. Evangelista V, Manarini S, Di Santo A, Capone ML, Ricciotti E, Di Francesco L, et al. De novo synthesis of cyclooxygenase-1 counteracts the suppression of platelet thromboxane biosynthesis by aspirin. Circ Res 2006; 98: 593-5.

3. Vermylen J, Badenhorst p, Deckmyn H, amout J. Normal mechanisms of platelet function. Clin Haematol 1983; 12: 107-52.

4. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. New Engl J Med 1994; 330: 1287-94

5. Hirsh J, Dalen JE, Fuster V, Harker LB, Patrono C, Roth G. Aspirin and other platelet-active drugs. the relationship among dose, effectiveness, and side effects. Chest 1995; 108: 247S-257S.

6. ISIS-2 Collaborative Group Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17.187 cases of suspected acute myiocardial infarction. Lancet 1988; 2:349-60.

7. ISIS-2 Collaborative Group Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17.187 cases of suspected acute myiocardial infarction. Lancet 1988; 2:349-60.

8. Savi P, Pereillo JM, Uzabiaga MF, Combalbert J, Picard C, Maffrand JP, et al. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. Thromb Haemost 2000; 84: 891-6.

9. Savi P, Herbert JM. Clopidogrel and ticlopidine: P2Y12 adenosine diphosphate-receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis. Semin Thromb Hemos 2005; 31:174-83.

10. Dakik HA, Barada K. Adverse outcomes associated with use of proton pump inhibitors and clopidogrel. JAMA 2009; 302: 30.

11. CURE Steering Committee. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001; 345: 494-502.

12. Wiviott D, Braunwald E, McCabe, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy S A, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman Elliott M, the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes N Engl J Med 2007; 357: 2001-2015.

13. Wallentin L, Becker R, Budaj A, Cannon CP, Hakari E, Held C et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009; 361: 1041-57.

14. Rosove MH. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. Clin Haematol. 2004; 17: 65-76.

15. Singh M, Nuttall GA, Ballman KV, Mullany CJ, Berger PB, Holmes DR Jr, et al. Effect of abciximab on the outcome of emergency coronary artery bypass grafting after failed percutaneous coronary intervention. Proc M Clinic. 2001; 76: 784-8

16. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H; Théroux P, Van de Werf F, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: A meta-analysis of all major randomised clinical trials. Lancet 2002; 359: 189-98

17. Dengler R, Diener HC, Schwartz A, Grond M,

Schumacher H, Machnig T, et al. Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY trial): A randomised, open-label, blinded-endpoint trial. Lancet Neurol 2010; : 1474-4422.

18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: Utilización de antiagregantes y anticoagulantes en España (1992-2006). Disponible en: http://www.aemps.es/profHumana/observatorio/docs/antiagregantes.

19. Ferraris VA, Ferraris SP, Lough FC, Berry WR. Preoperative aspirin ingestion increases operative blood loss after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 1988; 45: 71-4.

20. Bélisle S, Hardy JF. Hemorrhage and the use of blood products after adult cardiac operations: Myths and realities. Ann Thorac Surg 1996; 62:1908-17.

21. Burger W, Chemnitius JM, Kneissl GD, Rücker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. J Intern Med 2005 ; 257: 399-414

22. Yende S, Wunderink RG. Effect of clopidogrel on bleeding after coronary artery bypass surgery. Crit Care Med 2001; 29: 2271-5

23. Ray JG, Deniz S, Olivieri A, Pollex E, Vermeulen MJ, Alexander KS, et al. Increased blood product use among coronary artery bypass patients prescribed preoperative aspirin and clopidogrel. BMC Cardiovasc Disord. 2003; 3: 3.

24. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic events (CURE) trial. Circulation 2004; 110:1202-8.

25. Vichova Z, Godet G, Attof Y, Cannesson M, Lehot JJ. Patients with coronary stents and non-cardiac surgery: preliminary results of POSTENT Study. Anesthesiology 2007;107(Suppl):A193

26. Ernst A, Eberhardt R, Wahidi M, Becker HD, Herth FG. Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans Chest 2006; 129:734-737;

27. Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Perioperative antiplatelet therapy: The case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. Br J Anaesth 2007; 99: 316-28.

28. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. Eur Heart J 2006; 27: 2667-74.

29. Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Ramírez C, Sabate M, Jiménez- Quevedo P, et al. Copidogrel withdrwal is associated with proinflamatory and prothrombotic effects in patients with diabetes and coronary artery disease. Diabetes 2006; 55:780-4

30. Mangano DT. Perioperative cardiac morbidity. Anesthesiology 1990; 72: 153-84.

31. Wilson SH, Fasseas P, Orford JL, Lennon RJ, Horlocker T, Charnoff NE, et al. Clinical outcome of patients undergoing non-cardiac surgery in the two months following coronary stenting. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 234-40

32. Schouten O, Bax JJ, Poldermans D. Management of patients with cardiac stents undergoing noncardiac surgery. Curr Opin Anesthesiol 2007; 20: 274-8.

33. Tyagi A, Bhattacharya A. Central neuraxial blocks and anticoagulation: A review of current trends. Eur J Anaestesiol 2002; 19: 317-29.

34. Horlocker TT, Wedel DJ, Schroeder DR, Rose SH, Elliott BA, McGregor DG, et al. Preoperative antiplatelet therapy does not increase the risk of spinal hematoma associated with regional anesthesia. Reg Anesth Pain Med 2004; 29: (sup 1)1-11.

35. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking FK, Heit JA, et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: Defining the risks (the second ASRA consensus conference on neuraxial anesthesia and anticoagulation). Anest Analg 1995; 80:303-9.

36. Llau JV, de Andres J, Gomar C, Gómez A, Hidalgo F, Sahagún J, et al. Drugs that alter hemostasis and regional anesthetic techniques: Safety guidelines. consensus Rev Esp Anestesiol Reanim 2001; 48:270-8

Actual. Med. (2009) Vol. 94/2009/nº778 · Septiembre / Diciembre 2009 · Pág.035 - 039

# Transformaciones curriculares y clase magistral tradicional en la enseñanza médica

## CURRICULAR TRANSFORMATION AND TRADITIONAL LECTURE IN MEDICAL TEACHING

Alberto Enrique D´ Ottavio

*Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Consejo de Investigaciones (CIUNR), Universidad Nacional de Rosario, Santa Fe, Argentina.*

## Resumen

Introducción: El presente trabajo, basado en la problemática transformación curricular de una escuela médica argentina, reivindica las potencialidades de la clase magistral tradicional para el grado y el postgrado y señala los riesgos de su remoción.

Material y Métodos: Analizando la marcha dicha transformación iniciada hacia 2002, se realizó durante 2007 un estudio cualitativo mediante entrevistas personales a una muestra seleccionada de docentes profesionales del desaparecido ciclo básico. Una de las preguntas, relacionada específicamente con este trabajo, indagó variadas potencialidades de las clases magistrales, abandonadas al inicio del cambio. Este interrogante se repitió en 2009 al mismo grupo profesional.

Resultados: Son detalladas las numerosas y beneficiosas potencialidades de la clase magistral, registradas en 2007 y 2009.

Discusión: Excediendo apoyos y objeciones persistentes, tales potencialidades le otorgan, cuando se las explota en totalidad, un perceptible valor agregado como uno de los métodos de aprendizaje en el grado y postgrado médicos.

Palabras clave: Medicina – Enseñanza – Currículo- Clase Magistral

## Abstract

Introduction: This paper, based on a troublesome curricular transformation performed in an Argentinean medical school, restores the potentials of traditional lectures for the undergraduate and postgraduate education and points out the risks of its removal.

Material and Methods: During 2007, while analyzing the evolution of that transformation initiated in 2002, a qualitative study was achieved through personal interviews in a selected sample of professional teachers belonging to the already vanished basic cycle. One of the formulated questions, specifically related with this paper, investigated varied potentials of traditional lectures, withdrew since 2002. This question was repeated during 2009 to the same professional group.

Results: The numerous and beneficial potentials of traditional lectures registered during 2007 and 2009 are detailed.

Discussion: Exceeding enduring supports and objections, such potentials, when fully applied, provide to this lecture a perceptible added value as one of the learning methods in undergraduate and postgraduate medical education.

Key Words: Medicine – Teaching – Curriculum- Traditional Lecture

***Correspondencia: Alberto Enrique D´ Ottavio***
***Cátedra de Histología y Embriología. Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas.***
***Matheu, 371, 2000 Rosario, Santa Fe, Argentina.***
***Email:aedottavio@hotmail.com***

# 1. Introducción

Hacia 2001, el Decanato de la Facultad de Ciencias Médicas de nuestra Universidad implementó un currículo médico constructivista sustentado de manera exclusiva en el aprendizaje basado en problemas, animado por instituciones y asesores extranjeros, desconocedores del contexto local de aplicación, y omitiendo distintos señalamientos en contrario provenientes de la propia institución (1). Una de las salientes aludía a la cantidad y calidad de alumnos; esto es, no más de 200 alumnos anuales, seleccionados y con fundamentos básicos previamente incorporados. En contraste, nuestra escuela médica recibía 1500 ± 500 aspirantes por año, directamente desde la escuela media, lo que implicaba que los mismos, además de su altísimo número y más allá de un curso de verano no excluyente acreditable sólo por presencia, no habían sido debidamente seleccionados como lo exigía el formato (2) Si bien el modelo concretado en estado puro, denominado SPICES, había sido ya reemplazado en otras facultades del mundo por versiones híbridas y por el modelo basado en competencias, la empresa perduró sin modificaciones con previsibles y cuestionables resultados (2).

En tal marco y a fin de cubrir integralmente determinadas características del modelo, las clases magistrales tradicionales fueron suprimidas por completo en 2001, argumentándose que respondían al conservador magíster dixit en el que un/a docente, vertía, de manera omnisciente y subordinante, verdades reveladas e irrefutables sobre alumnos pasivos y subordinados, a la vez que ejercía un indubitable abuso de poder, y que en ella se reiteraban conceptos, claramente expresados ya en soporte papel y electrónico. Esta visión reduccionista y anacrónica se halla actualmente perimida en favor de alternativas renovadoras; cuando no, innovadoras, de surgimiento nada reciente (3).
Enmarcado en el contexto precitado, de potencial interés para la Ciencias de la Salud en general y para la Medicina en particular dentro del Espacio Europeo de Educación Superior, el presente trabajo rescata opiniones fiables y válidas de docentes profesionales sobre las variadas potencialidades que ofrecen dichos encuentros teóricos, cuando se los revitaliza satisfactoriamente, y se los vincula con otras situaciones de aprendizaje en el grado y el postgrado médicos. Con ello se persigue reivindicar una antigua práctica con una mirada actual a fin de que otras escuelas médicas, cualquiera sea su formato curricular, puedan sortear eventualmente el desliz cometido por más de un lustro en nuestra Facultad.

# 2. Materiales y métodos

Durante 2007, se llevó a cabo un estudio cualitativo sobre la marcha del cambio curricular médico iniciado en 2002 a una muestra de 20 docentes de ambos sexos, con edad promedio de 48 ± 12 años, pertenecientes al desaparecido ciclo básico y seleccionados por profesionalidad (4) e idoneidad a partir de una población aproximada de 200. Tal análisis conllevó entrevistas personales en cada una de la cuales se arribó a la saturación de las categorías investigadas (5). Entre las preguntas formuladas, cuya totalidad fuera oportunamente publicada (2), se inquirió acerca de las potencialidades de los encuentros teóricos con estudiantes. A este respecto, corresponde señalar que hasta el presente sólo se reportó lo negativo de su ausencia, sin los aportes y detalles complementarios ahora presentados (2).
En 2009, se reiteró de igual forma idéntica pregunta al mismo grupo de profesionales.
En ambas ocasiones, se respetaron estrictamente las normas éticas vigentes para este tipo de trabajos.

# 3. Resultados

Los datos referidos al tema en estudio, no experimentaron modificaciones sustanciales entre 2007 y 2009 entre los entrevistados. Tampoco las hubo notorias en las respuestas según edad y sexo.
A continuación se enumera el conjunto de potencialidades rescatadas por los docentes. La mayoría de ellas fueron citadas por todos los entrevistados salvo unas pocas que, igualmente, contribuyeron a enriquecer los de por sí valiosos aportes realizados por el grupo indagado.

1. Posibilitan, según necesidad, el empleo de distintas teorías de aprendizaje y proveen, a la vez, la ventaja de no enrolarse indebidamente en una de ellas en particular.

2. Toleran interacciones con otras situaciones de aprendizaje tanto como la dinámica grupal.

3. Acrecientan el rol paradigmático que debe tener un/a docente que se precie de tal, de singular relevancia para los/as adolescentes.

4.Permiten la adquisición de definidas competencias (conocimientos, actitudes, hábitos, valores y habilidades-cognoscitivas, motrices y comunicacionales-) que exceden a la mera asimilación y acomodación de conocimientos.

5. Facultan transferencias formadoras a partir del docente (entre ellas: evitación del psitacismo, narración de experiencias personales pertinentes, clarificación sobre métodos y técnicas de aprendizaje y sobre auto y heteroevaluación; manejo del lenguaje general, técnico y gráfico así como de las etimologías; trasmisión de competencias científico-tecnológicas; entrenamiento en relaciones y asociaciones de contenidos, clave para su ulterior integración; adiestramiento evolutivo desde el pensamiento lógico concreto hacia el abstracto). Haciendo referencia a la precitada y deseable integración cognoscitiva coadyuva al reemplazo de las ideas inertes, no funcionales ni aplicables (verdaderos hilos cognoscitivos sueltos, pasibles de rápido olvido y de muy ardua evocación (6) por ideas funcionales, aplicables y evocables estructuradas en redes cognoscitivas resistentes a su pérdida. En este sentido, conviene subrayar que integración es palabra de fácil pronunciación pero de difícil instrumentación, mucho más entre disciplinas que hacia adentro de las mismas; entre ciclos (básico-clínico) que hacia el interior de cada uno de ellos separadamente y así a otros respectos (7, 8).

6. Favorecen otros tipos transferenciales (resolución de intrincadas encrucijadas cognoscitivas; jerarquización de contenidos a fin de optimizar el aprendizaje evitando sobre-esfuerzos innecesarios; morigeración del natural desfase entre docentes adultos, expertos y actualizados a través de varios textos y otras fuentes bibliográficas y alumnos/as adolescentes, inexpertos/as y con tendencia al contacto restringido con la literatura médica).

7. Tornan factible la secuencia: APOYO TOTAL APOYO RESTRINGIDO APOYO NULO, recomendable primordialmente para alumnos que están sobrellevando choques culturales y/o académicos (primeros años de la carrera médica).

8. Amplían el horizonte hacia todo lo relativo a lo humano, que no debe ser ajeno al estudiante (el médico que de Medicina sólo sabe ni de Medicina sabe apostillaba Don José de Letamendi) De allí la necesidad de docentes profesionales cultos y no, de profesionales incultos puestos a docentes.

9. Crean contexto mnémicos, fundamentales para una evocación apropiada en tiempo y lugar.

10. Resultan susceptibles de evaluación, inmediata y mediata, a través de diversos procedimientos.

11. Aceptan ubicaciones variadas (previas, simultáneas o posteriores) dentro de las situaciones de aprendizaje, en contraposición con el rol iniciador tradicional.

12. Promueven inquietudes médica y extra-médicas.

13. Actúan como disparadoras, al igual que otras actividades de aprendizaje, para una recomendable búsqueda bibliográfica por parte de los alumnos –guiada y supervisada por docentes-.

14. Constituyen intermediarias nada desdeñables entre lo totalmente pasivo, a superar, y lo primordialmente activo, a lograr.

15. Estimulan el circuito interactivo de aprendizaje: TEORÍA ↔ PRÁCTICA con inicio en cualquiera de ellas, según requerimiento.

16. Tienden a fomentar de manera alternativa la multi, pluri e interdisciplinariedad.

17. Logran incorporar la resolución de problemas a su diseño.

18. Pueden sumarse a las variedades de experiencias pedagógicas requeridas por Mc Keachie para la educación médica (9).

19. Se complementan satisfactoriamente con las tecnologías de información y comunicación (TICs).

Complementariamente, cabe destacar que una notoria mayoría de estudiantes, más allá de su falta de experiencia vivencial sobre el particular, conjeturó durante las evaluaciones finales que los encuentros teóricos habrían contribuido a evitar las severas deficiencias en contenidos disciplinares reveladas en el curso de tales evaluaciones.

## 3. Resultados

El aprendizaje es, a la postre, siempre auto-aprendizaje ya que surge de la necesidad y/o de la decisión de la persona por aprender lo que debe o quiere y será ella la encargada de plasmarlo. Tal auto-aprendizaje difiere del aprendizaje autodidacta desde que exige una planificación sistemática y equilibrada bajo guía-experta, capaz de orientarlo, afianzarlo y otorgarle significación sobre inclusores previos; sin embargo, los encuentros docentes-alumnos no pierden por ello su relevancia y significación (10).

Desde la implementación de la transformación curricular en 2001 en nuestra escuela médica, hemos insistido en que la clase magistral tradicional, para abandonar el sambenito con el que determinadas corrientes pedagógicas la han estigmatizado, debería ser un presente mudable antes que un pasado olvidable dentro de la educación médica de grado y de postgrado (1).

En tal sentido, las respuestas aquí obtenidas, aunque difieren con lo sustentado desde una perspectiva constructivista por autores como Isaza Restrepo (2005) (11), concuerdan no sólo con trabajos previos personales (12) o de nuestro grupo de trabajo (13) sino, también, con lo sostenido por otros especialistas (14) (15). Más aún, se valora que, además de ampliar sus potencialidades, aporta lo que debiera poseer para ser rotulada como renovada.Sin descartar que una minoría de profesionales puestos a docentes bien pudo estar encuadrada en los estereotipos que llevaron a su supresión por casi una década, se privó, como mínimo, a los/as estudiantes del contacto con docentes profesionales paradigmáticos, en tiempos en que los/as adolescentes clamaban y claman por modelos a seguir.

A este último respecto, su reciente reinstalación, aunque más deseable para grupos acotados, puede tornarlas igualmente aconsejables para mayor número de alumnos, tal cual acontece con el ingreso masivo que sobrelleva nuestra escuela médica.
En uno y otro caso, corresponde que se hallen a cargo de docentes que satisfagan lo arriba reseñado ya que ambas alternativas se revelan capaces de potenciar la labor activa y autónoma del alumnado, cualquiera sea el diseño curricular de que se trate. Más todavía, si se agregan a ella distintas tipos de interacciones docente-alumno-docente y alumno-alumno (verbigracia: las vinculadas con las TICs).

Vale acotar, asimismo, que si esto resulta de utilidad en asignaturas particulares de la carrera médica y de su postgrado, puede hacerlo de igual forma en cualesquiera sean de otras carreras del área de la salud y, ¿por qué no?, fuera de las mismas, igualmente.
Excediendo los aludidos apoyos y objeciones, y en coincidencia con esta comunicación, las potencialidades enumeradas le otorgan, cuando se las explota en totalidad, un perceptible valor agregado dentro de los métodos de aprendizaje del grado y del postgrado médicos.

Conviene recordar, además, su presencia, conservando esta designación o encubierta bajo denominaciones menos fricativas, en renovaciones o innovaciones de la formación médica en Argentina y fronteras afuera. De allí nuestra adhesión a un principio que valoramos progresivo: Rescatar del pasado lo mejor cuando resulte aconsejable, para conservarlo si es menester o para potenciarlo sin bastardeos.

Siempre a este respecto, forzoso resulta discernir entre los nostálgicos de una manera peculiar de abuso de poder o los conservadores de un modo decimonónico de enseñanza y quienes están convencidos de que no todo lo pasado es pasible de descarte y que bien puede, con las debidas adaptaciones, resultar de utilidad en diversos formatos curriculares y

dentro de las recomendables variedades de experiencias (3) (9).

En suma, perseguir la superación de metas, por utópicas que sean o parezcan, no nos habilita a decir que todo lo pretérito fue malo y, por ende, digno de eliminación, o en contraste, abandonar el emprendimiento por irrealizable. Quizás lo más recomendable sea transitar por lo factable, neologismo con el que intento significar lo factible en el camino de lo deseable.

## Referencias


1. Carrera LI, Tellez TE, D'Ottavio AE. Implementing a problem - based learning curriculum in an Argentinean medical school: implications for developing countries. Acad.Med. 2003; 78: 1-4

2. D'Ottavio AE. May a Problem-Based Learning Curriculum entail problems? (Letter to the Editor) Electronic J Biomed. 2009; 1: 56-58

3. Fourcade R. Hacia una renovación pedagógica. Editorial Kapelusz; Buenos Aires, Argentina; 1979

4. Carrera LI, Barragán J, Díaz A, D'Ottavio AE. La docencia profesional en la educación superior. Un estudio exploratorio en el Área de la Salud. Contexto Educativo 35. 2005 Disponible en Internet http://contexto-educativo.com.ar/ 2005/2/nota-05.htm (Acceso 4 enero 2010)

5. Strauss A, Corbin J. Basics of qualitative research. Techniques and Procedures for developing Grounded Theory. Sage Publications; London, UK; 1998

6. Ebbinghaus H. Memory. A Contribution to Experimental Psychology. Teachers College, Columbia University; New York, USA; 1913

7. Enría GT, Staffolani C, Carrera LI, D'Ottavio AE. Uso reiterado y vaciamiento semántico de términos en la educación superior Revista Iberoamericana de Educación 43/4. 2007. Disponible en Internet http://www.rieoei.org/ deloslectores/1746Enria.pdf (Acceso 10 enero 2010)

8. Campos A. La Medicina y las Ciencias de la Salud ante el Espacio Europeo de Educación Superior (Editorial) Actual. Med. 2009; 94: 4-7

9. Mc Keachie W. Research on teaching at the college and university level. En: Gage NL (ed.): Handbook of research on teaching. Rand McNally Eds.; Chicago, USA; 1963

10. Ausubel D. Aprendizaje significativo y ayuda pedagógica. Universidad de Barcelona Departamento de Psicología Evolutiva; Barcelona, España; 1990

11. Isaza Restrepo A. Clases magistrales versus actividades participativas en el pregrado de Medicina. De la teoría a la evidencia. RES. 2005; 20: 83-91

12. D'Ottavio AE. Ser Médico. Reflexiones sobre la formación y la práctica médicas. Editorial Homo Sapiens; Rosario, Argentina; 2001

13. Carrera LI y D'Ottavio AE. La ciencia y la investigación como herramientas en el proceso de enseñanza-aprendizaje. Revista Digital Universitaria 6/5. 2005. Disponible en Internet http://www.revista.unam.mx/vol.6/num5/art49/int49.htm
(Acceso 14 enero 2010)

14. Mattick K, Crocker G, Bligh J. Medical Student Attendance at Non-compulsory Lectures. Adv Health Sci Educ Theory Pract. 2007; 12: 201-210

15. Román Sánchez J. Manual Formación de Formadores (Nivel Avanzado). Editorial CEP; Madrid, España; 2009

Actual. Med. (2009) Vol. 94/2009/nº778 · Septiembre / Diciembre 2009 · Pág.040 - 044

# El médico como garante de los derechos fundamentales

## THE DOCTOR AS A GUARANTOR OF THE FUNDAMENTAL RIGHTS

Enrique Villanueva (1), Herminia Villanueva (2)

*1) Académico de la Real Academia de Medicina de Granada, España.*
*2) Médico Forense. Instituto de Medicina Legal de Granada, España.*

## Resumen

Los autores expresan su preocupación por los hechos que están ocurriendo en muchos países desarrollados en los que instituciones del El Estado, bien a través de leyes, bien a través de los Tribunales de Justicia, están usurpando derechos fundamentales de los ciudadanos, tales como: el derecho a decidir sobre sus vidas, el derecho a la huelga de hambre, donde deben ser enterrados, qué vidas merecen ser vividas y cuales no, los limites de los tratamientos médicos. Los autores proponen que en determinadas circunstancias, cuando las personas no pueden dar un consentimiento válido, sean los médicos los que adopten la posición de garantes como los mejores administradores del principio de beneficencia, que es el entraría en ese momento en funcionamiento, una vez que no lo puede hacer el principio de autonomía. Los autores alertan del peligro que supone hoy para el ciudadano, la dictadura de la ciencia, el estado y el hombre mismo en su afán de controlarlo todo.

## Abstract

The authors express their concern about the events happening in many developed countries in which state institutions, through laws or through the courts of Justice, are usurping fundamental rights of citizens, such as: the right to decide about their own lives, the right to hunger strike, to choose where to be buried, about which lives deserve to be lived and which don't, and about the limits of medical treatment. The authors propose that in certain circumstances, when a person is not able to give informed consent, the doctors should be adopting the position of guarantor as the most qualified administrators of the welfare principle, which would be the principle that must be taken into account once the autonomy principle cannot be taken. The authors warn of the danger that science dictatorship, the state, and the individual in his eagerness to control everything could pose for citizens in this modern age.

En todos los países civilizados se están dando casos en los que los derechos fundamentales de los ciudadanos están siendo vulnerados por los Estados apoyándose en sentencias o decisiones judiciales. Cabe hacerse esta pregunta: ¿Vivimos en una época post-moral en la que basta el Derecho y la Política para resolver los problemas y conflictos surgidos en el ejercicio de la Medicina? La solución al caso Eluana Englaro en Italia, al bebé de nueve meses OT en el Reino Unido, como antes fue el de Terry Schiavo en EEUU, o el De Juana Chaos en España, apuntan en esa dirección. En el caso de Eluana Englaro una sentencia de la Corte Suprema Italiana exigió a los médicos que dejasen de alimentar a esta paciente que caso del RU es una juez la que ordena desconectar de un respirador a un bebe de nueve meses aquejado de una enfermedad metabólica, ahora en contra de la opinión de los padres, en otros casos, de Juana, se alimenta forzadamente a un terrorista en huelga de hambre, porque el Estado, acogiéndose a la jurisprudencia del Tribunal Constitucional y del Reglamento de Prisiones ( 1,2) no puede asumir que un preso bajo su custodia muera en la prisión. En todos los casos el brazo ejecutor de este atropello es un médico, que al igual que los pacientes, es víctima del poder del Estado que le coacciona bajo diverso tipo de amenazas, una de ellas podría ser la pérdida del puesto de trabajo.

***Correspondencia: Enrique Villanueva***
***Dpto. Medicina Legal. Facultad de Medicina de Granada.***

Entendemos que la situación es sumamente grave y que exige que la clase médica este bien informada sobre sus derechos y obligaciones. Según nuestro criterio las soluciones a las cuestiones que aquí se plantean no están en el derecho, sino en la ética y la deontología profesional, de ahí que puedan realizarse formulaciones de índole universal. No todo lo que se presenta como derecho realmente lo es, ni este agota el ideal de justicia. El terreno en el que hay que dilucidar estas cuestiones, el ético, se sitúa más allá del derecho y más acá de la fe, cualquiera que esta sea (3). Se puede teorizar sobre la jerarquización de los principios éticos fundamentales: de autonomía, de justicia y de beneficencia y de hecho Rawls ha hecho una formulación lexicográfica, para aplicarlos automáticamente. Para este autor, primero se aplicaría el principio de autonomía, luego el de justicia y finalmente el de beneficencia (4,5,6). Pero trasladar esta jerarquización al ejercicio de los derechos fundamentales en el caso concreto de una persona, aunque el resultado final sea el mismo, no puede hacerse de modo automático. Fernando Savater, catedrático de ética de la Universidad Complutense de Madrid, ha dicho, que:"todo lo que se hace automáticamente en el terreno de la bioética, acaba estando mal". La jerarquización de los dos derechos fundamentales de las personas: vida versus libertad cuando ambos entran en pugna, sólo lo puede resolver el titular del derecho, es decir, el enfermo, y en este caso, como quiere Rawls, la aplicación del principio de autonomía del paciente se situaría por encima de cualquier otra consideración. Desde hace ya muchos años, la licitud del acto médico reside en el consentimiento del enfermo. La relación médico paciente se tiene que basar necesariamente en el respeto escrupuloso a los deseos de los pacientes cuando estos, tras una información leal, otorgan un consentimiento válido. Cuando el paciente no puede dar un consentimiento válido entra en funcionamiento lo que, desde los tiempos hipocráticos, denominamos el principio de beneficencia, hacer lo mejor por el enfermo, pero sin el enfermo. El médico en el momento en que procede legalmente administrar el principio de beneficencia se sitúa en la posición de garante (7), asumiendo el deber ético de defender los mejores intereses de paciente, porque si bien la ley de Autonomía del paciente (ley 41/2002) establece que el consentimiento por representación corresponde a los familiares, estas decisiones siempre tienen que adecuarse a lo que el código civil establece como principio general para los tutores: La Tutela se aplicará siempre en beneficio del tutelado. El médico, desde su posición de garante, es el que debe velar porque la decisión tomada por los representantes legales, lo sea en realidad en beneficio del representado, si el médico, a su criterio, entendiese que no así, deberá ejercer esa función de garante que le otorga la sociedad. Si por una información privilegiada, o por el documento de voluntad anticipada, (previsto en la ley 41/2002 de Autonomía del paciente) el médico conociese cuales son los deseos del paciente, deberá respetarlos, pero en ausencia de esta información debería actuar según sus dictados profesionales. La función del estado en estos casos debería ser proteger los derechos fundamentales de los ciudadanos, la vida o la libertad, a través de la persona que actúe de garante. En los casos antes mencionados no ha sido así. Los padres han hecho una petición de que se le retire la alimentación y se la deje morir bajo el argumento de que su hija está sufriendo. Dejando aparte si realmente una persona en estado vegetativo persistente sufre o no, el representante legal no puede decidir cual es la calidad de vida que una tercera persona debe llevar o que grado de sufrimiento debe soportar. Un tribunal, por muy alto que sea, no se puede arrogar la potestad de decidir sobre la vida o la muerte de los ciudadanos, basándose en conjeturas, sobre lo que pudo querer o no, o sobre lo que habría decidido hoy si se viese en estas circunstancias. Los médicos tampoco pueden decidir que pacientes deben vivir y cuáles no, en función de parámetros tan materialistas como la carga asistencial o la factura sanitaria, como ha sido denunciado en Holanda. Las cuestiones que aquí se plantean no son jurídicas, son médicas unas, humanas otras y para resolverlas no se puede acudir a los tratados de derecho. Nos parece extraordinariamente peligroso introducir en este debate lo que he calificado de la metáfora del agujero en el muro. Se autoriza a un vecino para que haga un agujero en un muro de su casa para colgar un mueble. Luego el vecino, sin pedir permiso, lo agranda hasta hacer una ventana, luego una puerta y finalmente tira el muro para ampliar la casa, momento en el que este se derrumba y con él el edificio. La humanidad está llena de ejemplos en los que se autorizó un agujero y se acabó derribando a muchas personas. Es a lo que se ha denominado en Holanda, a propósito de la Eutanasia, la pendiente resbaladiza. ¿Quién tiene legitimidad para decidir cuando una vida debe ser vivida o no? ¿Quién traza la línea divisoria entre las vidas que se pueden eliminar por indignas y las otras? ¿Quién expende estos certificados de vidas nobles e innobles, de

vidas dignas e indignas, de humanas o inhumanas?

Es a los médicos a los que les compete decidir si estamos antes medidas excepcionales (distanasia) siempre rechazables o simplemente ante medidas de sostén elementales, como es la alimentación. Es a los médicos a los que les compete decidir si se debe aplicar una sedación terminal o no. En estos casos, como en otros muchos, los familiares les piden a los médicos que alivien el sufrimientos de los pacientes, pero en realidad lo que se nos pide es que actuemos como ansiolíticos para sus propias angustias, acelerando la muerte de los pacientes (8). Ninguna actuación médica puede justificarse en función del sufrimiento de los familiares o de la carga sanitaria de los médicos (9).

Finalmente nos quedaría la objeción de conciencia. Mucho se ha escrito sobre si la objeción de conciencia es un derecho fundamental en pie de igualdad con el derecho de autonomía de los pacientes. Entendemos que la cuestión es más sencilla: el médico tiene derecho a defenderse del Estado y de la familia de paciente cuando se pretende usarlo como el brazo ejecutor de una acción ilícita. Su única arma ética es la objeción de conciencia. En nuestra opinión los médicos del hospital de Madrid se debieron negar a alimentar a De Juana Chaos, como se ha debido negar a dejar de alimentar a la joven Eluana. A ese empeño dedicó su vida Cicely Saunders –la pionera de los Cuidados Paliativos-: “Tú importas porque eres tú, y tú importas hasta el último momento de tu vida. Nosotros haremos todo lo que podamos, no sólo para ayudarte a morir apaciblemente, sino también para ayudarte a vivir hasta que mueras”. Esta es la conducta que nos dignifica a todos.

Estamos ante una nueva amenaza. Las pretensiones de algunos estados en regular la objeción de conciencia de los médicos o de hacer de la excepción la regla: el que en los colegios de médicos exista una lista pública de médicos que son objetores a la práctica de interrupciones voluntarias de embarazos. La mayoría de los médicos están en contra de la práctica de abortos, excepción hecha del autentico aborto terapéutico en el que realmente está en grave riesgo la vida de la madre y el aborto es una consecuencia de la única acción terapéutica posible para resolver el problema; la lógica por tanto, sería que si hay una lista de médicos en las que se explicita su actitud ante el aborto, debería ser la de aquellos que estén dispuestos a esta práctica y no la contraria. No estamos de acuerdo en que el médico tenga que hacer una declaración pública de su actitud ante el aborto, incluyéndose en una lista de objetores. No debe haber ninguna lista, pero si la hubiera debería ser de no objetores, porque la presunción lógica es que la mayoría de los médicos seran objetores. La objeción de conciencia como ejercicio de la libertad debe quedar reservada a lo más íntimo de la persona y sólo en aquellos casos en que nuestra conducta genere daños o conflictos a terceros se tendría que manifestar públicamente De otra parte, se objeta para una situación concreta, que podría cambiar en otras circunstancias. (10).

La historia ha sido testigo, demasiadas veces, del intento totalitario de los gobernantes de cerrar la boca de los disidentes, con los horrores más atroces. Como testimonio valga el del médico español Miguel Servet a manos de Calvino, que hizo exclamar al teólogo Sebastián Castellio (1551): “Buscar y decir la verdad, tal y como se piensa, no puede ser nunca un delito. A nadie se le debe obligar a creer, la conciencia es libre” (11).

En los países que tienen regulada la interrupción voluntaria del embarazo por una ley de plazos, como se pretende hoy en España, se enfrenta a los médicos, que se niegan a realizar esta práctica acogiéndose al derecho, en España Constitucional, de la objeción de conciencia con un pretendido derecho de la mujer a abortar. Ante el fracaso que ha supuesto y supone esta ley en la sanidad pública (En España prácticamente no se realizan abortos en los hospitales públicos) los gobernantes quieren cercenar este derecho natural, el de la objeción, derecho de primera generación que no precisa de regulación legal, con leyes que regulen su ejercicio, leyes que siendo innecesarias, serán siempre restrictivas para los médicos. (11)

Creemos que nos encontramos en momentos difíciles en los que sobre las espaldas de los médicos se echan nuevas responsabilidades. En España se pretende que una niña menor de 18 años y mayor de 16 pueda abortar sin conocimiento, que no permiso, de los padres. Hoy en la cabecera del paciente, además del juicio clínico, siempre difícil, el médico deberá realizar un juicio ético y otro médico-legal. El acto médico no se agota con la prescripción y los cuidados, sino con la toma de decisiones éticas y legales de enorme relevancia. Un caso

paradigmático es el vivido por la joven británica de 13 años Hannah Jones, enferma de leucemia desde los 4 años y con una cardiopatía grave generada por los fármacos. Los médicos del hospital de Herefordshire propusieron un trasplante cardiaco que la joven rechazó. Los médicos insistieron en la necesidad de esta medida y el protector de la infancia amenazó con quitar la custodia a los padres y arrancar una sentencia del Tribunal Supremo para un tratamiento compulsivo. Finalmente Hannah convenció a los médicos y a las autoridades de que su decisión estaba fundamentada y era la que humanamente elegía para lo que le quedase de vida. Tanto los médicos como las autoridades desistieron de forzar una decisión judicial , ya que la paciente la había tomado en pleno ejercicio de su autonomía. Es un ejemplo paradigmático de consentimiento en un menor maduro que debe ser respetado.

Más recientemente la señora Haidar se puso en huelga de hambre en el aeropuerto de Lanzarote, en defensa de los derechos del pueblo saharaui. Por unos días estuvo en el aire una intervención judicial para alimentarla forzadamente. Afortunadamente el caso se resolvió sin necesidad de que la Señora Haidar fuese violentada en su libertad por un estado intervencionista, más atento a velar por sus conveniencias que por los derechos fundamentales de los ciudadanos. (12)

Ni siquiera los muertos podrán escapar a esta orgía estatalizadora de disponer de la vida y la muerte de los demás, sin su consentimiento y a veces contra su consentimiento. En España, la identificación de personas que fueron asesinadas en el bando republicano y enterradas en fosas comunes ( ley de la Memoria Histórica), en algunos casos se está llevando a cabo en contra de los familiares. Caso del poeta Federico García Lorca, en el que un juez había ordenado su exhumación en contra de los criterios de la familia. La oposición de familia se basa en los mismos argumentos utilizados por el Tribunal italiano en el caso de Eluana Englaro, interpretar el hipotético deseo del titular del derecho si viviera. En este caso, los sobrinos de Federico interpretan que a su tío no le gustaría que en torno a su cadáver se organizase un circo. La familia realiza una conjetura, como lo hizo el Tribunal Italiano, a Eluana no le gustaría vivir así, sólo que en este caso no tiene validez jurídica porque no la hace un juez, la hacen los sobrinos. (13)

Otro caso paradigmático es el del poeta José Luis Borges. Borges se exiló a Ginebra tres meses antes de morir. Dejó escrito que no quería volver a Buenos Aires. Está inhumado en el cementerio de personajes ilustres suizos en Plain Palais ( Ginebra). Hoy el gobierno argentino intenta elaborar una ley ad hoc para extraditar el cadáver de Borges por ser una gloria nacional argentina e inhumarlo en el cementerio de la Recoleta en Buenos Aires. Idéntico caso ha ocurrido con Camus. El presidente de la Republica Francesa decidió que el lugar en el que debería reposar el premio Nobel y campeón de la libertad, era el Panteón de hombres ilustres de Paris. Los hijos han frustrado, por ahora, esta pretensión.

Ocupar la posición de garante no es encaramarse a la cima del pedestal de la justicia para desde ahí administrar un principio de beneficencia despótico y arbitrario. Hay tentaciones y casos, en los que el médico cambia su posición de garante por la de justiciero. La medicina no puede dar cobertura a este tipo de personajes, que amparados en la impunidad ,que a veces propicia el acto médico y del enorme poder de una medicina altamente tecnificada y so pretexto de un pseudoprogresismo ideologizado, tiranizar a la humanidad. No pretendemos que el médico sea un héroe, ni tampoco un desobediente civil, (14) solamente el rebelde que propugna Camus, el que es capaz de decir no, el que es capaz de gritarle a los Dioses, aquí transformados en Estado o Administración, ¡soy un Médico y deseo cumplir con mi juramento, aquel que me obliga a salvaguardar la salud y la vida de mis enfermos y no abandonarlos cuando ya nadie vela desinteresadamente por ellos! (15)

Hemos tenido demasiadas muestras en nuestra historia reciente, de Juana Chaos, Inmaculada Echevarría, Aminetu Haidar, para ver que la anfibología se ha instalado en el discurso ético y cuando esto ocurre, la ética deja de ser ética y se trasforma en política.
La ética tendrá que cambiar su objetivo ya que una de las misiones fundamentales de la Ética hoy es la "Defensa del hombre y del ciudadano en un mundo en evolución constante y amenazado por la Ciencia y el Estado", porque el quizás el mal no sea otra cosa que el hombre mismo. Cobran hoy actualidad las palabras de nuestro colega portugués e insigne escritor Miguel Torga cuando dice: “No valgo más que para ser libre. Hay en mí una raíz anarquista que no me deja soportar el poder. Me opongo a él porque degrada a todos a quienes lo ejercen y a quién lo tolera” (16)

## Referencias

1. La Ley 1/1979, Orgánica General Penitenciaria establece el principio de conservación de derechos (Art. 3.1), pero obliga a la Administración a velar "...por la vida, integridad y salud de los internos". (Art. 3.4), y la autoriza a emplear medios coercitivos "Para evitar daños de los internos a sí mismos, a otras personas o cosas". (Art. 45.1.b). Por su parte el Real Decreto 190/1996 de 9 de febrero, del Reglamento Penitenciario, en su Art. 210.1 establece: "El tratamiento médico-sanitario se llevará a cabo siempre con el consentimiento informado del interno. Solo cuando exista peligro ininente para la vida de éste se podrá imponer tratamiento contra la voluntad del interesado, siendo la intervención médica la estrictamente necesaria para salvar la vida del paciente...".

2. La jurisprudencia del Tribunal Constitucional (sentencias 120/90, 137/90 y 11/91), no unánime, discutida y emitida con anterioridad a la promulgación de la ley de Autonomía del Paciente, establece que la preservación del bien vida debe prevalecer en estas circunstancias sobre la autonomía del paciente a la hora de tomar decisiones.

3. Vidal M.: La Bioética. Revista de Occidente, nº 47, 117-127, 1985.

4. Villanueva E. Bioética versus derecho médico. Discurso de Apertura de Curso en la Real Academia de Medicina de Granada 1996. Actualidad Médica

5. Rawls J. A theory of justice. Oxford Universit Press. Londres, 1972.

6. Rawls J. Justicia como Equidad. Tecnos. Madrid, 1986.

7. Entendemos aquí la posición de garante como la obligación deontológica y legal que tiene el médico de velar por sus pacientes cuando estos en se encuentran en una situación desamparada y en peligro grave. Jurídicamente se verían obligados a actuar en aplicación del art.195 Código Penal. La relevancia de esta situación deriva de que el médico podría incurrir en una delito de omisión, bien del deber de socorro o bien de un delito imprudente, si de su conducta omisiva se derivase un daño o perjuicio para el paciente. Perjuicio que se habría podio evitar, sin daño par sí o para tercero, con una simple actuación médica o con la toma de una decisión acorde a la lex artis. Es la configuración legal de la "posición de garante" la que efectúa la conexión entre deber ético y responsabilidad legal. La sociedad, a través de esta figura, permite que en el caso de preverse un evento dañino, ya exista un ciudadano que tenga que velar para impedir tanto el peligro como el resultado perjudicial.

8. Villanueva E. La muerte del otro (a propósito del caso de Eluana Englaro). El Noticiero de las ideas, nº38. Abril-Junio de 2009

9. La OMC ha aprobado en 2009 una Declaración de la Comisión Central de Deontología sobre Ética de la Sedación en la Agonía. ( disponible en la RED)

10. Villanueva E. La objeción de conciencia frente al acto médico: un ejercicio de responsabilidad. Revista OMC, nº 1,2007

11. Zweig. S. Castellio contra Calvino. Conciencia contra violencia. Editorial. Acantilado. 2001

12. La Constitución Española de 1978 recoge dos tipos de Derechos: A) Los fundamentales, del Titulo 1º y que basta su enunciado para que el Estado tenga el deber de respetar y defender su libre ejercicio por el Titular de Derecho. Son los llamados de primera generación. B)Los Derechos legales, que son aquellos que enunciados en la Constitución exige que una ley posterior los desarrolle y regule.

13. Villanueva E. ¿Por qué un juez? Periódico Ideal. 17 de Diciembre de 2009.

14. Desobediencia civil. No se debe confundir la objeción de conciencia con la desobediencia civil, como ha ocurrido con una alta jerarquía del Gobierno. Lo primero es dejar claro que es la objeción a la luz de la definición: Desobediencia al derecho incumpliendo un deber jurídico por razones de conciencia. Es necesario que exista, por tanto, un deber para el médico. No siempre todo derecho genera un deber. Si no existe el deber el problema se podría resolver sin necesidad de acudir a la objeción. ¿El derecho de la mujer a abortar genera un deber para el médico de realizar el aborto? No. La segunda cuestión es que la desobediencia sea por razones de conflicto ético, sin otra pretensión más que resolver un problema de conciencia. Por tanto se excluye la desobediencia civil propia y la resistencia, cuya pretensión va más allá de la objeción y tiene una carga política. El desobediente pretende, con su conducta, bien derogar la ley, bien crear un problema político.

15. Camus A. El hombre rebelde. Biblioteca Camus. Alianza Editorial. 2002

16. Torga M. Diario. Editorial Alfaguara. 1988

Actual. Med. (2009) Vol. 94/2009/nº778 · Septiembre / Diciembre 2009 · Pág.045 - 049

# La reacción inmunológica tardía y la infección crónica del injerto vascular. Un diagnóstico controvertido

## LATE IMMUNE RESPONSE AND CHRONIC INFECTION OF VASCULAR GRAFT. A CONTROVERSIAL DIAGNOSIS

A. Rodríguez Morata (1), J. Azcona Fabón (1), I. Viciana Ramos (2), R. Gómez Medialdea (1)

*1) Departamento de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Universitario Clínico Virgen de la Victoria, Málaga, España.*
*2) Departamento de Microbiología, Hospital Universitario Clínico Virgen de la Victoria, Málaga, España.*

## Resumen

La prevalencia de reacciones periprotésicas estériles en injertos vasculares es de aproximadamente un 0,8%. Son situaciones clínicas donde resulta difícil determinar si su origen reside en una infección por gérmenes de crecimiento lento o es secundario a un rechazo inmunológico al material o por una desestructuración del mismo. Revisamos y comentamos las principales características para distinguir ambas situaciones clínicas. Se aporta un ejemplo clínico que trata de un paciente con injerto vascular de Dacron y una colección de 6 años de evolución, estéril, que rodea el total de la prótesis y requiere su explante y sustitución por un nuevo injerto. En conclusión, ante los casos de reacciones periprotésicas tardías es obligado excluir la presencia de infecciones latentes, pero se recomienda profundizar en el estudio de la respuesta inmunológica frente a los materiales del injerto vascular.

Palabras clave: biofilm bacteriano, infección protésica, injerto vascular, rechazo inmune.

## Abstract

The prevalence of sterile perigraft reaction is approximately 0.8% in vascular grafts. To diagnose between an infection by germs of slow growth or a secondary reaction to an immune rejection of the material is difficult in this clinical situation. We review and discuss the main features to distinguish these two clinical possibilities. We report a patient case report with dacron vascular graft and a perigraft collection, sterile, around the total prosthesis which required explantation and replacement by a new graft. In conclusion, to cases of late periprosthetic reactions is required to exclude the presence of latent infections, but recommended further study of the immune response against vascular graft materials.

La colección de una masa líquida tardía alrededor de un injerto vascular representa una entidad clínica afortunadamente infrecuente. No obstante, desde hace décadas y aún en nuestros días sigue presentando algunas sombras no bien clarificadas en su enfoque diagnóstico, que dificultan por tanto su tratamiento. La etiología más frecuente, con mucho, es la infección crónica del injerto, pero también existe una posibilidad de rechazo inmunológico o la degeneración protésica progresiva. En este trabajo hemos querido revisar estas posibilidades, ilustrando con ejemplos alguna de estas situaciones.

## El injerto vascular protésico

La revascularización de una extremidad isquémica se lleva a cabo habitualmente mediante un by-pass o injerto vascular. Cuando esta derivación une arterias de un calibre superior a los 6 mm de diámetro, como es el caso de las derivaciones arteriales aorto-femorales o axilo-femorales, se utiliza material sintético para la construcción del injerto. Los materiales sintéticos que mejores propiedades aportan son el politetrafluoroetileno expandido (PTFEe) y un tipo de poliéster –polietilentereftalato- denominado cotidianamente Dacron.

***Correspondencia: A. Rodríguez Morata.***
***Dpto. de Angiología y Cirugía Vascular.***
***Hospital Universitario Clínico Virgen de la Victoria, Málaga. España.***

A partir de los estudios de Wesolowsky y la Universidad de Baylor (1), estos injertos protésicos se empezaron a implantar en 1951 y hasta nuestros días han ido modificándose en sus propiedades, pero no en su estructura química.

A pesar de sus excelentes propiedades de durabilidad, integración y porosidad, por inertes que sean estos materiales, generan una reacción compleja y predecible por parte del huésped que en algunos casos –afortunadamente muy inusuales- pueden conducir a su desestructuración y rechazo inmunológico (2).

## Respuesta fisiológica injerto vascular - tejido huésped

La respuesta habitual del huésped al implante de una prótesis vascular es un fenómeno de una notable complejidad, con amplia participación de sustancias (TABLA 1) en la que intervienen agentes vasoactivos (oxido nítrico, endotelina, prostaciclina, tromboxano, etc) proteasas plasmáticas (activador del plasminógeno tisular, proteínas del complemento, etc) leucotrienos, metaloproteasas, interleukinas (Il1, TNF) y factores de crecimiento (PDGF, FGF, TGF, EGF, VEGF) (3). Sistematizar las rutas de biosíntesis y acción de estas moléculas excede a nuestros objetivos en este trabajo, por lo que resumidamente nos centraremos en sus efectos biológicos.

La etapa inicial se caracteriza por una inflamación aguda reactiva a la lesión del tejido conjuntivo que ocasiona el acto quirúrgico y el propio material implantado. Este implante se acompaña de una hemorragia capilar difusa que facilita la adsorción de proteínas en la superficie de la prótesis (efecto Vroman). Se constituye así una matriz extracelular proteica de carácter provisional. En el transcurso de las primeras semanas se organiza un tejido conjuntivo bien vascularizado y una reacción de cuerpo extraño. La angiogénesis que infiltra este tejido se extiende a través de la porosidad del injerto vascular y permite la endotelización parcial en algunas zonas del mismo, aunque ésto es más bien objeto de otra estirpe celular indiferenciada, células endoteliales progenitoras circulantes (3, 4).

Las superficies rugosas que presentan las prótesis vasculares condicionan una reacción de cuerpo extraño con abundantes macrófagos y células gigantes. Esta reacción suele perdurar en la interfase prótesis-tejido huésped durante toda la vida del injerto, aunque no queda dilucidado si residen en un estado quiescente o son activos metabólicamente y liberan enzimas lisosómicas que puedan afectar a su estructura. Habitualmente, la integración del injerto se completa con la organización de una cápsula de tejido fibroso que rodea a su vez tanto a la prótesis como a la reacción de cuerpo extraño (5).

Desde el punto de vista quirúrgico, en casos de reintervención donde se implantó un injerto vascular protésico, se reconoce bien su integración por la firmeza con que queda unido al tejido circundante. Se trata de un verdadero bloque encapsulado, inseparable y de difícil disección quirúrgica. Por el contrario, en casos de infección protésica no hay asimilación por el tejido huésped, quedando la prótesis inmersa en una colección serosa o seropurulenta

| Agentes | Ejemplos |
|---|---|
| Agentes vasoactivos | Histamina, serotonina, adenosina, óxido nítrico, prostaciclina, endotelina, tromboxano $A^2$ |
| Proteasas plasmáticas | Sistema del Complemento, activador del plasminógeno tisular, productos de la degradación de la fibrina (PDF) |
| Leucotrienos | $LTB^4$ |
| Metaloproteasas | Colagenasa, elastasa |
| Radicales libres | $H^2O^2$, anión superóxido |
| Citoquinas | $IL^1$, TNF |
| Fact. de crecimiento | Platelet derived growth factor (PDGF), fibroblast growth factor (FGF), transforming growth factor (TGF-α or TGF-ß), epithelial growth factor (EGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) |

Tabla 1. Mediadores inflamatorios que intervienen en el implante de un injerto vascular. Modificado de Anderson JM, 2008 (3).

con la posibilidad de dehiscencia en la sutura o rotura del material. Esta situación clínica ocurre solo en un 2% aproximadamente de los implantes (6), pero reviste una morbimortalidad muy alta, pues habitualmente requiere del explante del injerto y nuevo intento de revascularización, habida cuenta de que el lecho quirúrgico puede colonizar e infectar el nuevo injerto y debe por ello obviarse en virtud de una nueva zona de tunelización no siempre adecuada.

## Infección protésica vascular

Atendiendo al tiempo de aparición se pueden distinguir en primer lugar la infección protésica precoz, cuando se presenta en los primeros cuatro meses. Está relacionada con la contaminación de la herida quirúrgica y asociada fundamentalmente con S. aureus, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Proteus mirabilis y Enterobacter spp, pudiendo presentarse con frecuencia como sepsis grave con hemocultivos positivos (7).

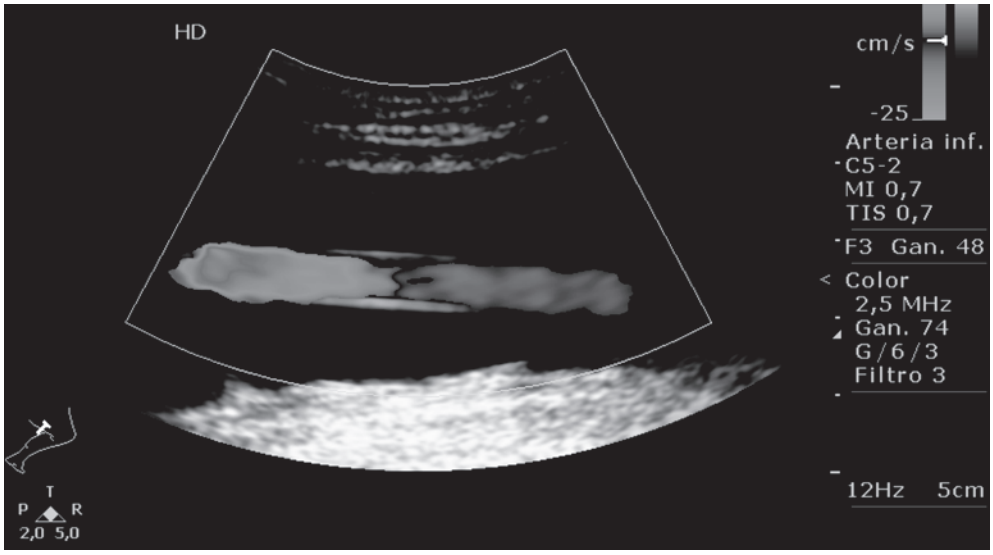



Fig 1. Imagen con ecografía doppler color de prótesis vascular permeable, no integrada, rodeada de una gran masa líquida hipoecogeníca.

En el otro caso, caso de la infección protésica tardía, más allá del cuarto mes del implante, el diagnóstico se complica. A menudo, desde el punto de vista clínico se presenta como un cuadro pauci-sintomático, aunque depende de la localización del injerto. Se asocia con microorganismos poco virulentos como, como el S. epidermidis, Propionibacterium acnes, Streptococcus viridans y bacterias del grupo HACEK, que pueden cursar de forma asintomática ó con síntomas inespecíficos.

Estas infecciones sólo en el 50% de casos muestran localmente hemorragias, formaciones pseudoaneurismáticas por rotura del injerto o presencia de fístulas a órganos vecinos (7).

El diagnóstico de imagen con TC, RMN o ecografía puede demostrar con sencillez la existencia de una colección y falta de integración del injerto, como dato relevante (Fig. 1).

Estas pruebas aportan diagnósticos con una sensibilidad y especificidad superiores al 85%. Es posible que exista formación de gas periprotésico en pequeñas cantidades, lo cual es patognomónico de infección protésica por encima de los tres meses, cuando los cambios postquirúrgicos ya no pueden explicar ese hallazgo. Sin embargo, una colección periprotésica exenta de gas debe intentar aspirarse con aguja fina guiada con TAC oecografía para cultivo microbiológico. El rendimiento diagnóstico de estos cultivos puede ser bajo, ya que las infecciones protésicas tardías son frecuentemente ocasionadas por microorganismos de crecimiento lento (biofilms de S. aureus y S. epidermidis) (8, 9) que impiden su detección salvo que se apliquen técnicas de ultrasonidos en la metodología de cultivo (sonicación) (10), no siempre disponibles en los centros.

En este sentido, sabemos que la prevalencia de reacciones periprotésicas estériles en injertos vasculares se cifra en torno a un 0,8 % de las derivaciones (6).

## Biofilms bacterianos

Tras la colonización de la prótesis vascular se produce la adherencia de dichos microorganismos a la superficie de estos cuerpos extraños, segregando gran cantidad de sustancias ricas en polisacáridos. Estos junto con las proteínas del huésped, llegan a formar una estructura compacta que

constituye un microsistema específico a través del cual circulan los nutrientes y sustancias de desecho (biopelícula o biofilm) (9).

Las biopelículas explican la falta de repuesta de estas infecciones debido a que protegen a las bacterias cubiertas por la matriz de polisacáridos de agresiones externas como la inmunidad del huésped, adquieren tolerancia a los antibióticos y provocan la necesidad de retirar estos cuerpos extraños para lograr su curación. La gammagrafía con leucocitos marcados aporta un alto rendimiento diagnóstico en la infección protésica tardía. En nuestro hospital de referencia se utiliza actualmente el radiotrazador 99mTc-HMPAO (Technetium-99m hexamethypropylene amine oxime), por su alta sensibilidad (93%) y especificidad (91%) en la infección de prótesis vascular (11).

A pesar del potencial diagnóstico que suman las distintas técnicas de imagen y los resultados microbiológicos, podemos encontrarnos con casos donde es razonable descartar un proceso infeccioso, como el que comentamos a continuación: se trata de una paciente de 82 años, nacionalidad inglesa, fumadora activa e hipertensa; portadora de un aneurisma torácico descartado para cirugía abierta e imposible de tratar de forma endovascular por una acusada oclusión arterial aortobi-ilíaca, que la llevó 6 años atrás a la realización de un by-pass axilounifemoral izquierdo, con material sintético Dacron, por isquemia crónica invalidante. Consulta en nuestro Hospital por enorme masa líquida coleccionada lentamente durante 6 años (Fig. 2) a lo largo de todo el trayecto, aceptando así la exéresis y recambio quirúrgico protésico.

Fig 2. Enorme colección periprotésica de 6 años evolución.

La RMN y TAC son demostrativos de dilatación de la prótesis y colección periprotésica (Fig. 3). Leucocitos marcados con el radiotrazador 99mTc-HMPAO, que no revelan datos concluyentes (Fig. 4) y cultivos microbianos negativos.

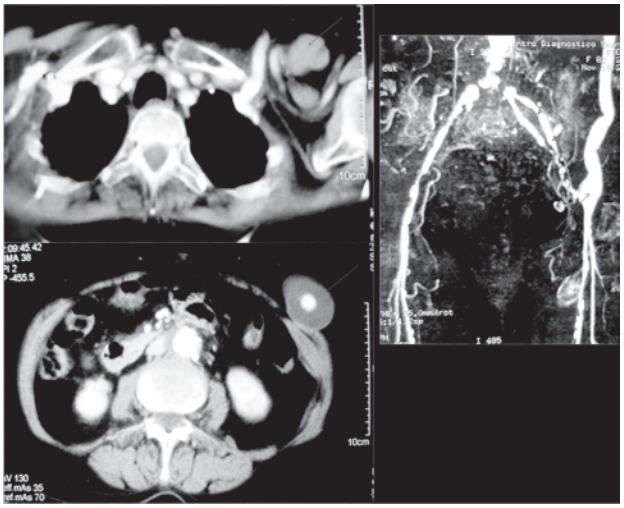


Fig 3. Colección en la anastomosis superior y cuerpo del injerto en TAC (izquierda). Dilatación de la prótesis en parte de su trayecto y anastomosis inferior en angioRMN (derecha).

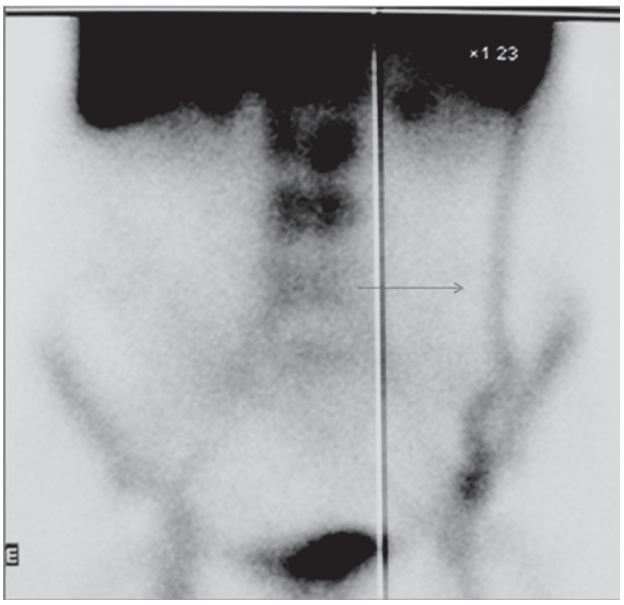



Fig 4. Leucocitos marcados con el radiotrazador 99mTc-HMPAO, con resultado inespecífico y no compatibles con actividad séptica.

Se procedió a la resección total del injerto e implante de nuevo by-pass áxilo-unifemoral cruzado (desde la arteria axilar derecha hasta la femoral izquierda) con un material sintético diferente, PTFEe. Hallazgos intraoperatorios no sugestivos de sepsis. Cultivos de líquido seroso y del propio injerto, negativos. Postoperatorio sin incidencias.

Los polímeros que constituyen los biomateriales utilizados en injertos vasculares son considerados inertes a largo plazo, sin embargo hay complicaciones en las que podemos encontrar colecciones periprotésicas que no pueden atribuirse a una etiología infecciosa silente. En modelos animales está descrita la respuesta inmune humoral hacia el poliéster en forma de anticuerpos IgG, así como la presencia de anticuerpos anticolágeno o antigelatina en los casos de prótesis impregnadas (12, 13). También está descrita la dilatación del Dacron en prótesis explantadas de humanos, por desestructuración o ruptura del tejido (14-16). Esta desestructuración también puede comportar la aparición de colecciones estériles e indistinguibles de una infección silente con cultivos negativos. Reconocer un rechazo inmune a un tipo de prótesis es relevante para el tratamiento quirúrgico consecutivo, ya que debe implantarse un material diferente, por el peligro de una potenciación de la respuesta inmune en un material bioincompatible y fracaso precoz del injerto con el riesgo vital asociado.

En resumen, la prevalencia de reacciones periprotésicas estériles en injertos vasculares es muy baja, pero se trata de situaciones donde resulta difícil determinar si el origen reside en una infección por gérmenes de crecimiento lento, o que realmente se deban a un rechazo inmune humoral tardío al material protésico o a su impregnación o a la destructuración del propio material sin relación con ambas posibilidades. Para esclarecer estas dudas diagnósticas son necesarios métodos dirigidos a la detección de la flora microbiana de crecimiento lento y en biofilms. También es necesario poner en marcha mecanismos de análisis rutinario en laboratorio de inmunoglobulinas frente a los materiales sintéticos que utilizamos, para describir en principio cuál sería la respuesta inmune normal de biocompatibilidad o incompatibilidad frente al implante de prótesis vasculares.

## Referencias

1. Samaniego A, E. Historia de la Angiología y Cirugía Vascular. En: Tratado de las Enfermedades Vasculares, vol I. Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular. Barcelona: Viguera; 2006;1-20

2. Zippel R, Wilhelm L, Marusch F, Koch A, Urban G, Schlosser M. Antigenicity of Polyester (Dacron) Vascular Prostheses in an Animal Model. Eur J Vasc Endovasc Surg 2001; 21: 202–7.

3. Anderson, James M., Biocompatibility and Bioresponse to Biomaterials, in Principles of Regenerative Medicine, A. Atala, R. Lanza, J.A. Thomson, R.M. Nerem, Eds., Elsevier/Academic Press, 2008, pp. 704-723.

4. Xu Q. Progenitor cells in vascular repair. Curr Opin Lipidol. 2007;18(5):534-9.

5. Hagerty RD, Salzmann DL, Kleinert LB, Williams SK. Cellular proliferation and macrophage populations associated with implanted expanded polytetrafluoroethylene and polyethyleneterephthalate. J Biomed Mater Res 2000; 15;49(4):489-97

6. Caeiro Quinteiro, S; Segura Iglesias, R.J.; Cachaldora del Río, J.A. Infección protésica. Diagnóstico. En: Tratado de las Enfermedades Vasculares, vol I. Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular ed, Barcelona 2006;933-941

7. Gómez-Medialdea R, Azcona-Fabón J, Rodríguez-Morata A, Gallegos-Vidal M, Reyes-Ortega JP, Lara-Villoslada MJ et al. Infección de prótesis y endoprótesis del sector aortoilíaco: fístula aortoentérica. En Urgencias Vasculares. Barcelona: Glosa; 2009; 137-186.

8. Bellón JM, G-Honduvilla N, Jurado F, G-Carranza A, Buján J. In vitro interaction of bacteria with polypropylene/ePTFE prostheses. Biomaterials 2001; 22:2021-24.

9. Almirante B, Fernández Guerrero ML, de Alarcón A, Fortín J, Linares P. Infecciones de las prótesis vasculares. En: Aguado JM, Fortún J, eds. Protocolos clínicos en enfermedades infecciosas. Madrid: Adalia; 2007; 219-21.

10. Diagnóstico microbiológico de las infecciones asociadas a catéteres intravasculares. Procedimientos en Microbiología Clínica 2004. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Editores Emilia Cercenado y Rafael Cantón.

11. Gardeta E, Addasa R, Monteilb J, Le Guyadera A. Comparison of detection of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and 99mTc-hexamethylpropylene amine oxime labelled leukocyte scintigraphy for an aortic graft infection. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 2010; 10:142–143.

12. Schlosser M, Zippel R, Hoene A, Urban G, Ueberrueck T, Marusch F et al. Antibody response to collagen after functional implantation of different polyester vascular prostheses in pigs. J Biomed Mater Res A. 2005 Mar 1;72(3):317-25.

13. Schlosser M, Wilhelm L, Urban G, Ziegler B, Ziegler M, Zippel R. Immunogenicity of polymeric implants: long-term antibody response against polyester (Dacron) following the implantation of vascular prostheses into LEW.1A rats. J Biomed Mater Res 2002; 5;61(3):450-7.

14. Shingu Y, Aoki H, Ebuoka N, Eya K, Takigami K, Oba J. Late rupture of knitted Dacron graft. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2005;11(5):343-5.

15. Chakfe N, Dieval F, Wang L, Thaveau F,

Rinckenbach S, Edah-Tally S, et al. In vitro approach to the dilative behavior of knitted vascular prosthetic grafts. Ann Vasc Surg 2008; 22(3):402-11.

16. Dieval F, Chakfé N, Wang L, Riepe G, Thaveau F, Heintz C et al. Mechanisms of rupture of knitted polyester vascular prostheses: an in vitro analysis of virgin prostheses. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2003; 26(4):429-36.

Actual. Med. (2009) Vol. 94/2009/nº778 · Septiembre / Diciembre 2009 · Pág.051 - 060

# Clásicos de la medicina

Hace 50 años

ARCHIVES FRANÇAISES

DE

PÉDIATRIE

Organe de la

SOCIÉTÉ DE PÉDIATRIE DE PARIS

et de l'Association des Pédiatres de Langue Française

MARCEL LELONG

Rédacteur en Chef

*TOME XVI*

1959

G. DOIN & Cie
8, Place de l'Odéon, Paris VIe

MASSON & Cie
120, Bd St-Germain, Paris VIe

**Démonstration dans le sérum du fœtus humain d'une nouvelle fraction protéique au moyen de l'électrophorèse sur papier**

par A. Galdo *, J.-P. Casado ** et R. Talavera ***

Ayant remarqué une communication préliminaire des docteurs Bergstrand et Czar, de l'Université de Stockholm, en 1956 (1), sur l'existence d'une diversité du schéma protéique du plasma dans la vie fœtale, nous avons réalisé une recherche sur ce point, le jugeant d'un intérêt extraordinaire en rapport aux procédés métaboliques de la période de formation intra-utérine.

* Professeur de Pédiatrie.
** Directeur du Laboratoire Central de l'Hôpital Clinique.
*** Professeur A. à la Chaire.

Bien que des recherches de ce genre aient été réalisées, en petit nombre, chez des animaux, par des procédés d'ultracentrifugation, nous avons choisi les déterminations électrophorétiques sur papier-filtre, procédé dont la technique est à notre portée, et parce que ces résultats sont plus susceptibles d'être rapportés, grâce à la plus grande généralisation actuelle de cette méthode pour telle sorte d'expériences.

*Matériel et technique :* Nous avons utilisé pour nos expériences du sérum du sang obtenu par ponction ventriculaire de fœtus de divers âges ; du sang périphérique de prématurés et nouveau-nés ; du sang de cordon ombilical aux cas où cela a été possible, et du sang périphérique maternel.

Les fœtus étaient ceux de la Clinique d'Obstétrique et Gynécologie et du Service de la Maternité Provinciale. Les causes des avortements ont été très variées. Nous avons écarté les cas pathologiques — anencéphales, hydrocéphales, fœtus macérés, etc. — ainsi que ces cas où le sang ne s'obtint pas dans de bonnes conditions.

On a essayé d'extraire le sang immédiatement après l'expulsion du fœtus, et cela a été fait dans les cas d'avortement avec fœtus mort, au moyen de la ponction ventriculaire gauche, et chez les prématurés et nouveau-nés par ponction du sinus longitudinal supérieur. En même temps nous avons obtenu le sang de la mère quelques moments après l'accouchement par ponction veineuse ordinaire, afin d'établir un contrôle et un rapport du diagramme électrophorétique entre la mère et l'enfant.

Nous avons de même quelques cas où le fœtus naquit vivant malgré son âge très court, et nous attendîmes pendant quelques heures pour faire la ponction aussitôt après la mort — laquelle nous soupçonnions, étant donné les faibles possibilités de viabilité. Ces cas sont d'une grande valeur parce qu'ils contrôlent les résultats des autres quant à la possibilité d'altérations protéolytiques.

L'âge des fœtus varia de 2 à 9 mois, tous deux inclus ; il n'a pas été possible de réunir aucun cas au-dessous de cet âge, du fait des difficultés d'obtenir du sang d'un produit si petit avec les conditions minimes pour vérifier la détermination. L'âge des mères a varié de 20 à 42 ans, avec un chiffre moyen de 30,5 ans : leur santé était toujours normale.

En plus des difficultés inhérentes à la petitesse du produit, il en existe d'autres, comme celles dues au nombre d'avortements utilisables, c'est-à-dire ceux qui étaient suivis entièrement à la Clinique, qui sont d'ailleurs plus restreints, car d'entre eux nous avons tiré profit seulement de ceux-là où le fœtus était encore bien conservé, du fait de la mort récente. Notre travail comprend la présentation de 24 cas, complétés avec le protidogramme des mères correspondantes, et d'un âge qui va de deux mois jusqu'à la naissance à terme.

La technique suivie a été celle de l'électrophorèse sur papier-filtre. Nous avons employé l'appareil de Grassmann et Hannig, et le papier Whatman numéro 1 de la W. & R. Balston Ltd., en bandes d'une longueur de 30 cm. et d'une largeur de 3,8 cm.

Comme solution tampon nous utilisons le puffer de véronal/acétate de Michaelis. Le temps d'exposition à l'électrophorèse a varié de 12 à 14 heures, avec un courant électrique de 110 v. et 14 mA.

Le révélé des bandes a été fait avec du bleu de bromophénol; et l'évaluation des résultats par la méthode de photométrie directe du papier, une fois devenu transparent dans une solution de bromonaphtaline en paraffine

à 17 %, ainsi que par planimétrie, avec le tracé préalable des courbes de Gauss.

Avec la technique suivie nous avons obtenu une séparation la plus absolue et définie possible entre les diverses fractions de protéines.

La détermination de la protéinémie totale a été réalisée par photocolorimétrie, en dosant le nitrogène au moyen de la microméthode de Kjeldahl.

*Résultats.* — Notre travail comprend la présentation de 51 diagrammes électrophorétiques. 24 d'entre eux sont fœtaux ; autant d'autres correspondent aux mères, et trois au sang du cordon ombilical à plusieurs âges.

Les bandes avec le sérum de la mère et du fœtus ont été soumises simultanément à l'électrophorèse pour comparer ainsi les résultats.

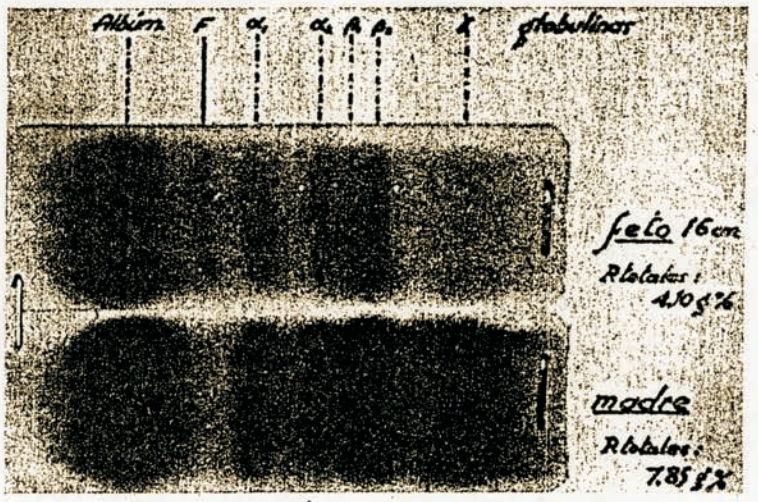



FIG. 1

Une étude des protéines sériques et de ses diverses fractions en rapport à celles de la mère sera le sujet d'une autre publication. De l'analyse des diagrammes obtenus découle comme fait très remarquable et important l'existence d'une nouvelle fraction protéique du protidogramme fœtal.

Cette nouvelle fraction protéique qui apparaît au spectre protéinique du sérum du fœtus humain se trouve située entre les bandes de l'albumine et de la globuline-$\alpha_1$ ; elle possède donc une migration électrophorétique intermédiaire entre les deux, comme l'on peut voir à la figure 1, correspondante à un fœtus de quatre mois et de 16 cm. de longueur. Cette nouvelle fraction n'apparaît pas dans l'électrophorégramme obtenu simultanément du sérum de la mère.

D'après ce qu'on déduit des expériences réalisées, cette protéine, à laquelle nous avons donné le nom provisoire de protéine F (fœtale), apparaît aux premiers mois du développement fœtal. Dans notre cas le plus jeune — il s'agit d'un fœtus de deux mois et de 7 cm. de longueur — apparaît au spectre protéique une bande très nette et large près de la fraction

albumine, qui ne se présente pas au diagramme de la mère réalisé en même temps (v. fig. 2). De ce cas nous n'avons pas pu réaliser les déterminations quantitatives, ne disposant pas du sérum nécessaire ; la bande qui apparaît près de la fraction bêta est due au fait que le sérum était légèrement hémolysé, malgré toutes nos précautions. Il s'agit du cas le plus petit enregistré jusqu'à maintenant dans cette sorte de recherches. De cela nous déduisons que ladite protéine F existe dès les premiers moments de la période de vie intra-utérine.

Elle continue d'apparaître aux mois suivants, avec des valeurs moyennes de 5,94 % et de 0,26 g. % pour les fœtus de 3 et 4 mois, et de 6,51 % et 0,31 g. % pour ceux de 5 à 6 mois, en diminuant progressivement à partir

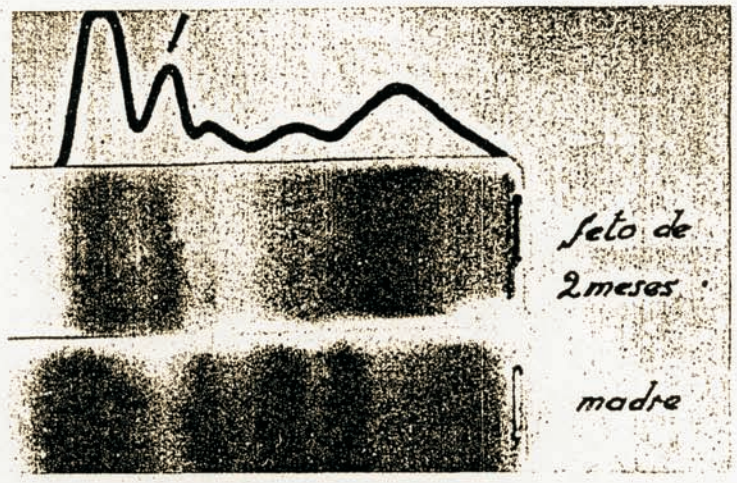



FIG. 2

du 6e mois, pour ne plus apparaître à l'époque de la vie fœtale où le fœtus est viable, c'est-à-dire à sept mois et nouveau-né à terme. Elle n'existe donc pas chez le fœtus prématuré et le nouveau-né.

De toutes ces données obtenues nous avons réalisé une étude statistique en calculant la moyenne arithmétique ($M^1$) et la déviation standard ($\sigma$), que nous montrons aux tableaux I et II.

Dans les figures 3 et 4 l'on peut voir ces résultats d'une façon graphique.

Du sang du cordon ombilical nous avons obtenu des diagrammes électrophorétiques à trois âges différents. La nouvelle fraction protéique n'apparaît nettement que dans l'un d'entre eux, correspondant à un fœtus de 15 semaines, avec une valeur de 4,6 % en face de 5,4 % dans le sang fœtal.

Dans un autre cas, un fœtus de près de cinq mois, elle apparaît sous forme de véritables indices juxtaposés à l'albumine ; et dans le troisième cas, de plus de six mois, elle n'apparaît pas.

TABLEAU I

*Protéine F : Résultats*

| AGE | % | g./100 |
|---|---|---|
| 3 mois..... | 5,73 | 0,22 |
| 4 mois..... | 6 09 | 0,29 |
| 5 mois..... | 7,94 | 0,37 |
| 6 mois..... | 3,10 | 0,19 |
| 7-9 mois . | — | — |

*Moyenne arithmétique : valeurs absolues et relatives*

TABLEAU II

*Protéine F : Résultats*

| AGE | VALEUR % | | g /100 | |
|---|---|---|---|---|
| | $M_1$ | $\sigma$ | $M_1$ | $\sigma$ |
| 3 à 4 mois. | 5 94 | 1,35 | 0,26 | 0,036 |
| 5 à 6 mois. | 6,51 | 1,10 | 0,31 | 0,029 |
| 7 à 9 mois. | - | — | — | — |

$M_1$ : *Moyenne arithmétique.*

$\sigma$ : *Déviation standard.*

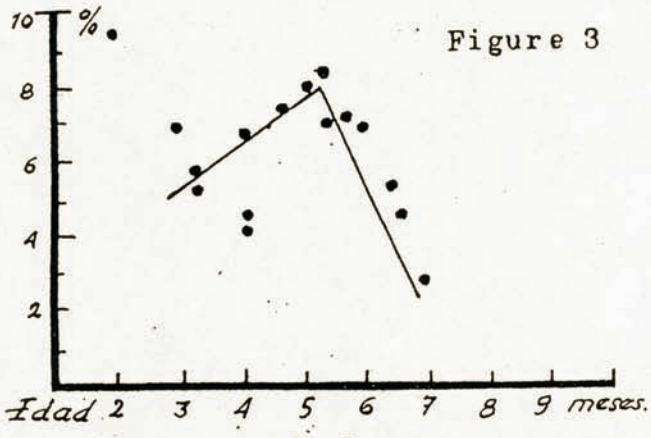



FIG. 3

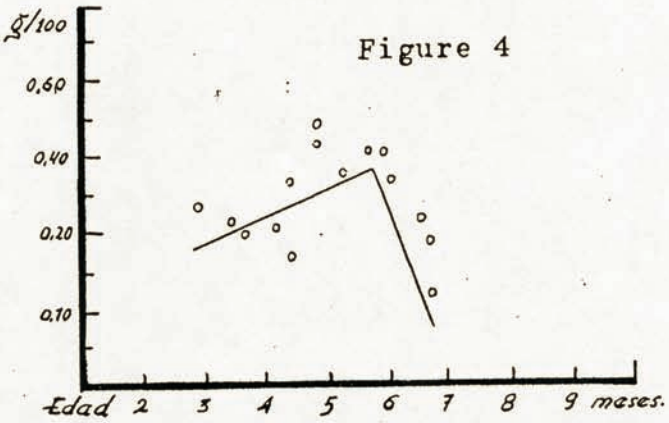



FIG. 4

*Discussion.* — Nos expériences comprennent l'étude des protéines sériques et ses différentes fractions chez le fœtus humain, mais en nous limitant aux premiers âges de la vie embryonnaire, observant les changements du spectre protéique en rapport avec les procédés métaboliques de cette époque, d'après la technique de l'électrophorèse sur papier.

De l'analyse des résultats obtenus dans notre recherche, nous passons ensuite à commenter et à considérer l'un des points les plus intéressants de celle-ci : la démonstration d'une nouvelle fraction protéique du spectre protéinique du sérum du fœtus humain.

Comme nous avons dit plus haut, cette nouvelle fraction protéique — protéine F — se trouve située entre les bandes de l'albumine et de la globuline-$\alpha_1$.

Les points sur lesquels nous fondons l'existence de la protéine F sont les suivants :

Nous considérons comme preuve évidente de sa présence le fait qu'elle est apparue dans ces électrophorégrammes-là, où par des circonstances les meilleures, nous avons obtenu toutes les bandes classiques décrites comme normales au sérum humain, et qui, selon son déplacement électrophorétique plus grand, sont respectivement : l'albumine, l'alpha$_1$, l'alpha$_2$, la bêta$_1$, la bêta$_2$ et la gamma-globulines.

Cependant, non pas dans tous les diagrammes de nos cas, la fraction bêta$_2$ apparaît individualisée, se montrant englobée dans la bêta$_1$ ; et cela pourrait nous faire penser que la nouvelle fraction, que nous décrivons, n'était que l'une des classiques. À cet égard, nous allons faire les considérations suivantes :

Dans nos recherches nous avons opéré dans des conditions de temps, intensité du courant et force électronique du puffer les meilleures pour obtenir la séparation la plus nette des diverses bandes entre elles, et surtout de l'albumine et de l'alpha$_1$, entre lesquelles elle est apparue, généralement peu séparée de l'albumine, ce que nous attribuons au fait d'avoir un poids moléculaire semblable à celle-ci (Pedersen, Deutsh) (6) (3).

D'un autre côté, la protéine F va en diminuant dans ses valeurs à mesure qu'avance la période embryonnaire, tandis que la globuline-alpha$_1$ fait juste le contraire.

En 1956 déjà, Bergstrand et Czar (1) dans sa communication préliminaire démontrent la trouvaille de cette nouvelle fraction, et justement ces auteurs suivent aussi la technique de l'électrophorèse sur papier.

De même, Pedersen (5) (6), dans des sérums de fœtus de veaux, soupçonna la présence de quelque facteur propre de cette époque, en trouvant dans ses expériences d'ultracentrifugation une coupe qui n'était pas d'accord dans sa vitesse avec les fractions classiques.

Une autre objection sérieuse, qui peut être posée sur son existence, est celle qu'il peut bien s'agir d'un produit d'autolyse en employant du sérum de fœtus morts et retenus à l'intérieur du sein maternel. Cependant nous croyons que c'est une substance vitale, et cela pour les raisons suivantes :

Malgré le nombre d'avortements qui est enregistré dans les Cliniques d'Obstétrique et de Maternité et qui d'habitude est assez haut, nous n'avons utilisé que les fœtus provenant des avortements suivis entièrement au service et dans lesquels le produit était bien conservé du fait de la mort récente, sans y avoir d'autres altérations protéolytiques.

Dans quelques cas le fœtus naquit vivant malgré son âge très court (5 et 6 mois) et on obtint le sang, quelques moments après la mort, par ponction ventriculaire. Or, dans le sérum de ces fœtus est apparue aussi la protéine que nous décrivons.

Au contraire, nous avons également l'expérience de fœtus au-dessus de sept mois — dans lesquels cette fraction n'apparaît pas — qui étaient morts depuis quelques heures à l'intérieur de l'utérus et dont l'électrophorégramme ne montre pas la présence de telle protéine, bien que des modifications protéolytiques de ses tissus étaient produites.

Une fois démontrée son existence d'après les données obtenues, considérons qu'elle apparaît aux premiers mois de la vie fœtale, n'étant plus présente à partir de sept mois ; donc, elle apparaît dans la période de la vie intra-utérine où la structuration fœtale est plus grande.

D'un autre côté, on peut se poser la question de la possibilité de l'origine maternelle de cette protéine F, produite par une spéciale constitution protéique du sérum pendant la grossesse, et qui, par voie placentaire, atteignait le fœtus. Pour éclaircir ce point nous avons réalisé simultanément les électrophorégrammes dans le sérum sanguin de la mère, obtenu au moment de l'avortement. Comme on peut voir à la figure 1, et en tous nos cas, elle n'apparaît pas, ni en aucune autre époque de la gestation à laquelle l'avortement eut lieu. N'étant donc pas cette fraction importée de la mère, il reste la possibilité d'une origine placentaire.

Pour décider cette question nous avons vérifié les électrophorégrammes du sang du cordon ombilical. Il aurait été préférable de déterminer son existence indépendamment au sang de l'artère et de la veine ombilicale ; mais cela exige la possibilité technique d'obtenir séparément le sang de ces vaisseaux, ce qui a été impossible avec les moyens ordinaires.

Cependant, nous présentons des cas de détermination simultanée dans le sang fœtal, cordonal et maternel. Dans l'un d'eux, l'âge du fœtus était de 15 semaines : la protéine F était négative au sang maternel, elle existait au sang cordonal, apparaissant plus nette et en plus grande proportion au sang fœtal. Dans le second cas, un fœtus de près de cinq mois, elle n'existait pas dans le sang maternel ; elle se présentait sous forme de véritables traces et en situation juxta-albuminoïde au spectre du cordon, et elle s'observait nettement au diagramme du sérum fœtal. Dans le troisième cas, il s'agit d'un fœtus de plus de six mois, auquel on la remarque à peine à l'électrophorégramme fœtal et elle est absente aux diagrammes de la mère et du cordon ombilical.

Dans des âges postérieurs, prématurés et nouveau-nés, la fraction F n'apparaît ni dans le sang du fœtus ni dans celui du cordon.

De cela nous déduisons que cette protéine F est proprement d'origine fœtale.

Un problème reste à résoudre : celui de déterminer la nature de la protéine F : s'agit-il d'une albumine ou d'une globuline ?

Comme on a fait remarquer ci-dessus, nous avons seulement le précédent de sa démonstration par la communication donnée par Bergstrand et Czar, qui n'ont pas déterminé sa nature. Mais Pedersen (5), en 1944, avait réalisé des expériences au moyen de l'ultracentrifugation dans le sérum de fœtus de veaux. Elles démontrèrent l'existence d'une plus grande quantité d'une fraction, nommée par cet auteur globuline, avec un facteur de sédimentation constant de $S_{20}$ : 3 S (1 S : 1 $\times$ $10^{-13}$ u.c.g.s.), pouvant être préci-

pitée par le sulfate ammoniaque entre les limites de 0,37 et 0,45, révélant un poids moléculaire de 50.000 ; s'inclinant plutôt pour sa nature globulinique, il l'appela fœtuine (d'après la racine latine).

De ses études chez des veaux il conclut que cette nouvelle globuline apparaît seulement chez le fœtus, et qu'elle est de quelque façon en rapport avec la période où la structuration et le développement de l'animal ont lieu.

De même, ils examinèrent le sérum provenant du cordon ombilical de ces animaux, en trouvant un contenu de fœtuine en petite proportion. Ils obtinrent des résultats semblables au sérum de fœtus d'autres animaux : lapins, etc.

Nous voyons donc que les résultats trouvés par cet auteur chez des animaux coïncident avec ceux obtenus par nous au fœtus humain.

Il resterait à résoudre si cette protéine est présente au sérum de l'embryon. A cet égard, Pedersen (5) rapporte qu'Andersson et Svellberg, il y a plusieurs années, dans une recherche non publiée, trouvèrent que dans l'embryon du poussin n'apparaissait par ultracentrifugation aucun composant avec une vitesse de sédimentation considérée normale à d'autres âges, mais plus basse ; ce qui est expliqué par Pedersen par la possible présence de la fœtuine au sérum embryonnaire, bien que tel point reste encore à démontrer dans l'être humain.

Tous ces résultats, donc, nous montrent les remarquables différences qui existent dans le spectre protéique du sérum sanguin durant l'état embryonnaire et adulte.

## Conclusions

1. — On démontre au moyen de l'électrophorèse l'existence d'une nouvelle fraction protéique spécifique dans le sérum du fœtus humain, que nous appelons protéine F.
2. — Cette fraction apparaît dans l'électrophorégramme entre l'albumine et la globuline-alpha$_1$.
3. — Son intensité décroît avec le développement fœtal, en disparaissant totalement au septième mois de la gestation.
4. — Sa présence est constante et donc indépendante du sexe du fœtus.
5. — La nature de cette fraction n'a pas été identifiée, mais nous croyons qu'elle est plutôt du type globulinique.
6. — Cette fraction n'est pas démontrable au protidogramme maternel vérifié à la même époque de la grossesse, d'où nous déduisons son origine fœtale.
7. — Elle peut être démontrée au sang du cordon ombilical, mais avec moins d'intensité.

**Bibliographie**

1. Bergstrand (C. G.) and Czar (B.). — Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. *Scandinav. J. Clinic. and Lab. Invest.*, 8/2, 174, 1956.
2. Bergstrand (C. G.) and Czar (B.). — Communication personnelle, mars 1957.
3. Deutsh (H. F.). — Réf. en Gras, p. 156. *J. Biol. Chem.*, 208, 669, 1954.
4. Gras (J.). — *Proteinas plasmáticas*. Ed. Jims, Barcelona, 1956.
5. Pedersen (K. O.). — Fetuin, a new globulin isolated from serum. *Nature*, 154, 575, 1944.
6. Pedersen (K. O.). — *Ultracentrifugal studies on serum and serum fractions*. Almqvist & Wiksell, Uppsala, 1945.
7. Talavera (R.). — *Tesis doctoral*, Junio, 1957.

*Chaire de Pédiatrie et Puériculture de la Faculté de Médecine de Grenade*
*(Directeur :* Pr A. Galdo).

Actual. Med. (2009) Vol. 94/2009/nº778 · Septiembre / Diciembre 2009 · Pág.061 - 062

# Crítica de libros

## Enfermedad de Ménière: desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica

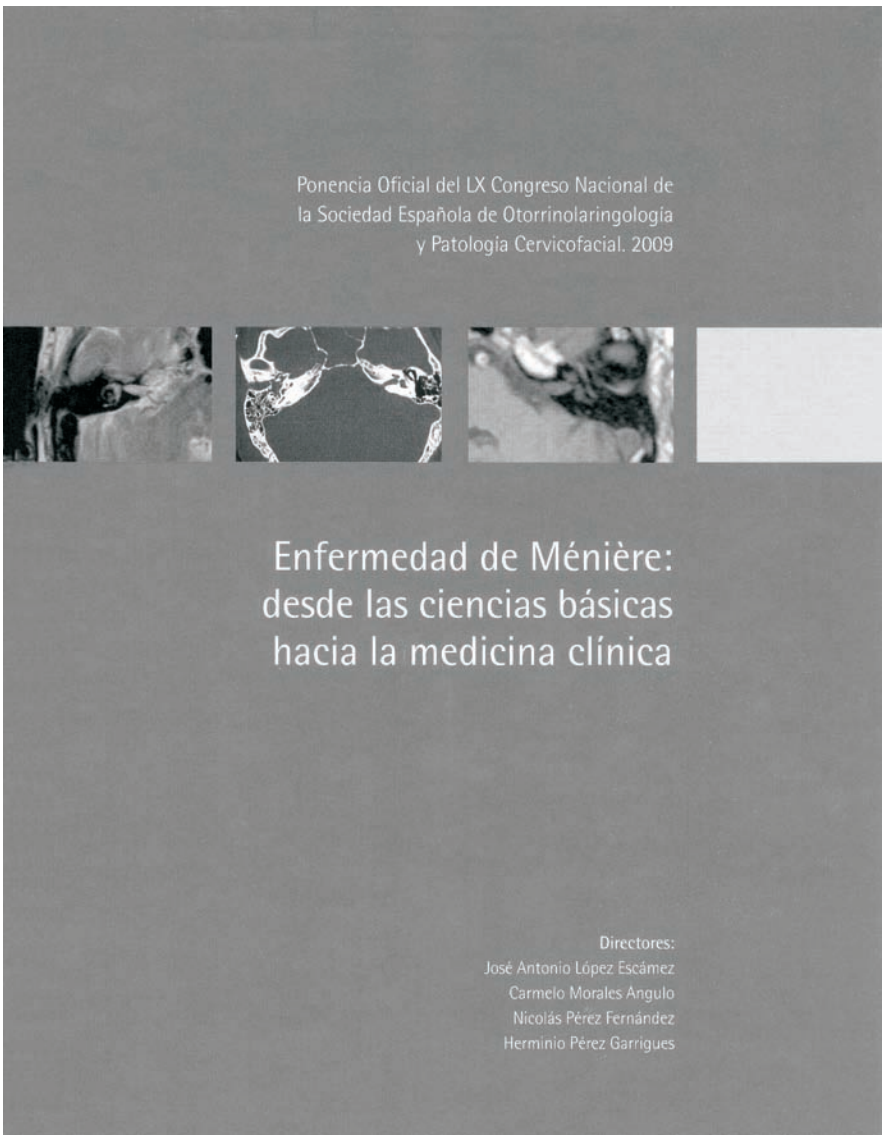
**Dr. José Antonio López Escamez.**
**Dr. Carmelo Morales Angulo.**
**Dr. Nicolás Pérez Fernández.**
**Dr. Herminio Pérez Garrigues.**

Fco. Javier Cañizares García. Facultad de Medicina de Granada.

El libro que nos ocupa, "Enfermedad de Ménière: desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica", dirigido y coordinado por los Drs. José Antonio López Escamez, Carmelo Morales Angulo, Nicolás Pérez Fernández y Herminio Pérez Garrigues, constituye sin duda alguna, una referencia obligada, en el momento actual, para aquellos estudiantes y profesionales que deseen realizar una amplia revisión y puesta al día sobre esta patología otológica; un proceso vertiginoso que ha sido ampliamente estudiado pero del que se desconocen muchos aspectos de su mecanismo patogénico y para el que incluso, aún, se necesita establecer criterios diagnósticos y terapéuticos realmente precisos.

El libro presenta un enfoque multidisciplinar de la enfermedad que permite, al lector, acercarse a la misma de un modo perfectamente estructurado desde la perspectiva de las ciencias básicas y clínicas. En este sentido, el texto está dividido en cuatro partes.

En la primera, "Enfermedad de Ménière: Ciencias Básicas", en ocho capítulos, se abordan los aspectos histológicos, histofisiológicos y farmacológicos del sistema vestibular, junto a los procesos homeostáticos de los fluidos en el oído interno. Así mismo se estudia la histopatología, las alteraciones moleculares, las bases genéticas, el papel de la inmunidad y la fisiopatología de la enfermedad. Este primer apartado y sus diferentes capítulos constituyen un punto de partida fundamental para situar la enfermedad y comprender claramente los aspectos clínicos y terapéuticos que se exponen en los apartados siguientes.



En la segunda parte “Enfermedad de Ménière: Aspectos clínicos”, en nueve capítulos, se abordan, junto a una interesante revisión histórica, los aspectos epidemiológicos, la semiología clínica de la enfermedad, la problemática de la bilateralidad de la misma, su presentación diferida y su relación con la migraña. De igual modo, se analizan las perturbaciones psicológicas derivadas de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes.

En la tercera parte “Diagnostico de la Enfermedad de Ménière, se presenta en ocho capítulos un detallado enfoque de los criterios diagnósticos de la enfermedad y su seguimiento. Se tratan los aspectos relacionados con la exploración clínica, la valoración auditiva y vestibular, las pruebas de laboratorio, el diagnóstico radiológico y su diagnóstico diferencial. En este apartado también se expone en uno de los capítulos la utilidad de la aplicación de programas informáticos específicos, para la valoración y seguimiento de la enfermedad.

Finalmente, en el cuarto apartado “Tratamiento de la Enfermedad de Ménière”, en siete capítulos, se describen los diferentes tratamientos médicos y quirúrgicos de la enfermedad. Se presenta una amplia revisión de la farmacoterapia relacionada con esta patología tanto en las crisis vertiginosas como en las intercrisis, los fundamentos y los aspectos prácticos del tratamiento intratimpánico, el abordaje quirúrgico, así como la rehabilitación vestibular y las posibilidades de la medicina alternativa y complementaria; entendiendo que el tratamiento de esta enfermedad sigue manteniendo un campo de actuación no acotado definitivamente, en el que ha de tenerse en cuenta la variabilidad en la respuesta individual a las diferentes terapias.

Los distintos capítulos del libro tratan en profundidad cada uno de los temas objeto de estudio, desde una perspectiva crítica y científica con un soporte bibliográfico extenso y actualizado que facilita al lector, profundizar fácilmente en aspectos concretos de la enfermedad. Además del elevado interés científico de los contenidos, destaca la cuidada iconografía utilizada en diferentes capítulos, como se puede apreciar en los de histología e histofisiología de los Profs. Campos y López Cepero, homeostasis de Prof. Wanngemann, histopatología del Prof. Merchant y los relacionados con el tratamiento quirúrgico del Dr. Aristegui, entre otros.

El Prof. Honrubia, en el prólogo del libro, afirma que esta publicación será un hito en la historia de la Otología Médica. Ésta aparece en un momento que él califica como “momento mágico de la medicina”, en el que miles de pacientes con esta enfermedad pueden esperar una vida productiva y agradable.

La comunidad científica valorará, sin duda alguna, el interés y la importante contribución de esta obra al campo de la Otología, por lo que debemos felicitar a sus autores.

edición online

www.actualidadmedica.es

ACTUALIDAD MÉDICA

Revista online
www.actualidadmedica.es