

Revist@

Actualidad Médica

Actual. Med. (2010) Vol. 95/2010/nº781 · Septiembre / Diciembre 2010

La enfermedad isquémica cerebrovascular

Caracterización histológica en uretroplastias experimentales

Sistemas adhesivos dentales en fibroblastos gingivales

Utilización de estancias en el Sistema Sanitario

Priorización motivacional en la enseñanza práctica

Angioedema: diagnóstico y tratamiento

Reflexiones sobre la genética

Nuevas opciones terapéuticas en el Síndrome Sapho

Hace 50 años

Crítica de libros. Animal models of pain

Comité Rector

Prof^a. María del Carmen Maroto Vela
Presidenta de la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental

Prof^o. Indalecio Sánchez-Montesinos García
Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada

Prof^o. Manuel García Morillas
Presidente de la Asociación de Antiguos Alumnos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada

Comité Editorial

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

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 de 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.ramoa.es

ACTUALIDAD MÉDICA

ÍNDICE

Editorial

La residencia de estudiantes y la medicina.	004
--	-----

Originales

Caracterización histológica en uretroplastias experimentales de mucosa oral. <i>Fátima Martín Cano et ál.</i>	005
---	-----

Estudio descriptivo de la enfermedad isquémica cerebrovascular: zona del poniente almeriense. <i>Blas Gil Extremera et ál.</i>	010
--	-----

Control de calidad de sistemas adhesivos dentales en un modelo experimental "in vitro" de fibroblastos gingivales humanos. <i>Ismael Ángel Rodríguez et ál.</i>	014
---	-----

La obtención del índice de utilización de estancias en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. <i>Francisco Javier Moreno Rodríguez.</i>	019
---	-----

Revisiones

Angioedema: diagnóstico y tratamiento. <i>Jacinto Orgaz Molina et ál.</i>	025
---	-----

Docencia

Estudio del modelo de priorización motivacional en la enseñanza práctica de la histología en estudiantes de España y Argentina. <i>Ismael Rodríguez et ál.</i>	035
--	-----

Pensamiento Médico

Tres reflexiones sobre la genética. <i>Antonio Campos.</i>	041
--	-----

Práctica Clínica

Nuevas opciones terapéuticas en el Síndrome SAPHO: Fármacos anti-TNF- α . <i>Salvador Arias Santiago et ál.</i>	046
--	-----

Otras secciones

Hace 50 años.	050
--------------------	-----

Crítica de libros. Animals Models of Pain. Chao Ma, Jun-Ming Zhang. <i>José Manuel García López.</i>	056
--	-----

La residencia de estudiantes y la medicina

THE RESIDENCIA DE ESTUDIANTES AND THE MEDICINE

El día 1 de Octubre de 1910, hace ahora cien años, se inaugura en Madrid la Residencia de estudiantes por iniciativa de la Junta de Ampliación de Estudios. Durante sus veintiséis años de vida la Residencia sigue el modelo de las universidades de Oxford y Cambridge instaurando la enseñanza tutorial, convocando a sus actividades a los intelectuales, científicos escritores y artistas más relevantes de la época e instalando laboratorios para la investigación científica en espacios anejos a la misma. Todo ello hace posible que España disfrute en esa época de uno de los periodos más fecundos en la creación de arte y de ciencia original y, sobre todo, en la formación de científicos y creadores competentes y capaces.

Por la Residencia pasaron, y dejaron a los residentes la huella de su saber y de su personalidad, algunas de las figuras más influyentes de la cultura española y universal de la primera mitad del siglo XX. Bergson, Einstein, Howard Carter, Chesterton, Paul Valery, Marie Curie, Stravinsky, Paul Claudel, De Broglie, Wells, Max Jacob, Le Corbusier o Keynes, entre los extranjeros y Santiago Ramón y Cajal, Achucarro, Pardo Bazán, Zulueta, Falla, Unamuno, Ortega, Blas Cabrera, Valle-Inclán o los Machado entre los españoles fueron visitantes, a veces asiduos, de la Institución entre 1910 y 1936. Pero junto a conferencias o actividades culturales concretas en la Residencia se realiza también una importante actividad investigadora en sus distintos laboratorios. En esta última actividad destacan sobre todo los tres laboratorios vinculados a la investigación médica, el de Histología Normal y Patológica que dirigía don Pío del Río Hortega, el de Fisiología General que dirigía don Juan Negrín y el de Serología y Bacteriología que dirigía don Paulino Suárez. Por la trascendencia de sus aportaciones destaca la contribución de don Pío del Río Hortega, propuesto hasta tres veces para el Premio Nóbel, que en los laboratorios de la Residencia descubre dos nuevos tipos de células del tejido nervioso a las que denomina oligodendroglia y microglia respectivamente. Los laboratorios de la residencia alcanzaron tal prestigio que se convirtieron en poco tiempo en centros de visita y estancia de

numerosos investigadores extranjeros entre ellos Wilder Penfield o Howard Florey, este último Premio Nobel de Medicina en 1945.

En el ambiente de la Residencia algunos de los alumnos que nacieron para cultura artística, literaria y científica española fueron Federico García Lorca, Luís Buñuel, Salvador Dalí, Severo Ochoa -Premio Nobel en 1959-, Francisco García Valdecasas, Francisco Grande Covián y tantos otros sin los cuales sería imposible escribir hoy la historia del siglo XX. El secreto del éxito de la Residencia hay que buscarlo en el carácter en apariencia antiutilitario de los fines propuestos que a la postre resultan ser los más útiles y fecundos. En la conversación interdisciplinar, en la dialéctica inteligente de los saberes y en la voluntad firme de colaboración esta, sin duda, el fermento de toda obra creativa. Y es importante decir que la investigación médica se beneficia siempre, como la experiencia de la Residencia demuestra, de un contexto cultural rico y creativo que contribuye sin duda a que las ideas nuevas germinen y a que se materialicen en proyectos lógicos y viables.

Actualidad Médica quiere aprovechar el centenario de la Residencia para hacer una llamada a la necesidad de articular una investigación médica que no esté aislada del contexto cultural de su tiempo si en verdad queremos que, al igual que sigue ocurriendo por ejemplo en Oxford y Cambridge, la investigación este preñada de ideas originales y de proyectos viables y no sea una mera repetición de lo ya hecho y ensayado en otros laboratorios y centros de investigación. Algunas de las secciones de la Revista tienen por objeto situar la actualidad médica en el contexto cultural de su tiempo especialmente la sección de pensamiento. Es sin duda este un modesto servicio en relación el propósito arriba señalado pero nuestra revista ha adoptado como lema de trabajo el que hiciera famoso en su día el pensador Julián Marías “por mí que no quede” Y por eso “por nosotros no va quedar” que la investigación medica y la cultura formen parte de nuestro presente y de nuestras aspiraciones y ambiciones de futuro.

Caracterización histológica en uretroplastias experimentales de mucosa oral

HISTOLOGICAL CHARACTERIZATION OF EXPERIMENTAL URETHROPLASTIES WITH ORAL MUCOSA

F. Martín Cano (1), C. Maraños Gálvez (1), E. Liceras Liceras (1), M. García Gómez (1), E. Díaz Moreno (1), A.M. Ruiz Montes (1), I. Garzón Bello (2), R. Fernández Valadés (1)

1) Servicio de cirugía pediátrica. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

2) Departamento de histología. Facultad de Medicina, Universidad de Granada.

Resumen

Introducción: Diferentes técnicas quirúrgicas se han utilizado para la reconstrucción uretral, entre ellas la utilización de injertos de mucosa oral. El objetivo del trabajo es estudiar las modificaciones estructurales y ultraestructurales en los tejidos injertados sometidos a condiciones ambientales diferentes a las del tejido original.

Material y métodos: 20 ratas Wistar macho de 300 g sometidas a anestesia general. Al grupo control se seccionó longitudinalmente la uretra peneana suturándola posteriormente. Grupos estudio, se realizó uretroplastia con injertos de mucosa oral autóloga y análisis (fijación con formaldehído y tinción H&E) tras sacrificio a los 7, 14 y 30 días.

Resultados: La técnica empleada fue factible. El análisis de los tejidos orales implantados mostró adecuada integración, que fue completa a los 30 días presentando 5-6 capas de células planas estructura semejante al epitelio uretral.

Conclusiones: La mucosa oral como injerto heterotópico se diferencia de forma adecuada generando un tejido estructuralmente similar a la uretra nativa.

Palabras Clave: Uretroplastia, injerto mucosa oral, cirugía experimental, análisis histológico, rata.

Abstract

Introduction: Several surgical techniques have been used for urethral reconstruction. In this context, oral mucosa grafts are currently required. The aim of this study was to analyze the structural and ultrastructural modifications of grafted tissues exposed to different environmental conditions.

Material and methods: 20 male Wistar rats under general anesthesia were used. Control group was set, and groups of study were set, and underwent an urethroplasty with oral mucosa graft analyzed at 7, 14 and 30 days.

Results: The technique used was feasible. The analysis in oral grafted tissues showed an adequate integration level, with a shrinking interphase formation between the oral and urethral mucosa. At 30 days, the integration was completed and the oral mucosa showed 5-6 flat cell layers, with a similar structure to the urethral epithelium.

Conclusions: The oral mucosa used as heterologous graft was able to differentiate in an adequate way to generate a structurally similar tissue to the native urethra.

Key words: Urethroplasty, oral mucosa graft, experimental surgery, histological analysis, rat.

1. Introducción

La uretra es el conducto por el que se elimina hacia el exterior la orina almacenada en la vejiga urinaria. Además de su función excretora en ambos sexos, la uretra cumple

una función reproductiva en el hombre, al permitir el paso del contenido seminal desde las vesículas seminales durante la eyaculación.

Son múltiples las afecciones congénitas (hipospadias y epispadias principalmente) o adquiridas (traumatismos, estenosis, etc.) que afectan a su integridad funcional y que precisan que sea sustituida en mayor o menor extensión, para conseguir restablecer su función normal (1,2). Histológicamente, la uretra está revestida internamente por un epitelio estratificado columnar y no queratinizado que se transforma en un epitelio transicional a nivel de la uretra membranosa y prostática. En el espesor de este epitelio se localizan numerosas glándulas productoras de moco que protegen a la uretra de los efectos perniciosos del paso de la orina. El tejido submucoso consiste en una capa vascular eréctil rodeada de una capa de fibras musculares lisas, dispuestas en una capa longitudinal interna y otra capa circular externa, mucho más aparentes en las secciones uretrales a nivel prostático y membranoso (3).

La mucosa oral ha sido utilizada para la reparación de diferentes tipos de defectos anatómicos congénitos y adquiridos (4). En concreto, la utilización de injertos de mucosa oral es una técnica descrita en la literatura para la reconstrucción de la uretra (5,6), así como y para el cierre de distintos tipos de defectos de la lengua, la mejilla y la conjuntiva ocular (7). La primera técnica descrita para la reconstrucción uretral mediante injertos de mucosa oral fue la uretroplastia de Humby (1941). Esta técnica presentó numerosos problemas y complicaciones, por lo que dejó de utilizarse. Posteriormente, en 1986, el grupo de Duckett utiliza de nuevo la mucosa oral para reemplazar la porción media de la uretra en el tiempo peneano de la cirugía del complejo extrofia vesical – epispadias, con resultados prometedores. Unos años más tarde, Burger recurre a los injertos orales para la reparación uretral en niños afectados de hipospadias, tanto para la reconstrucción de la uretra completa como para la ampliación uretral mediante parches de mucosa oral (8). Sin embargo, sería a partir de los trabajos de Dessanti cuando se extendería el uso de la mucosa oral en el tratamiento del hipospadias medio y proximal, así como en el manejo de sus complicaciones (9,10).

Desde un punto de vista quirúrgico, la zona donante más frecuentemente utilizada para la obtención de la mucosa oral es la cara interna de los labios. Por un lado, es más fácil de extraer que la mucosa de la mejilla, es más fina y, por tanto, más elástica. La zona

donante suele reepitelizar fácilmente sin precisar ningún tipo de sutura, mientras que el injerto, al tener menor grosor, tiende a integrarse en la zona receptora de forma adecuada. La mucosa labial está probado que sirve para reemplazar la uretra, es elástica, resistente y técnicamente fácil de resecar, constituyendo un material adecuado para la reparación de estenosis o fístulas rebeldes al tratamiento, sustitución parcial de la uretra (11) y para efectuar uretroplastias (8) de forma completa o parcial asociada a otros materiales como la bandeleta uretral. En este contexto, es bien sabido que la implantación heterotópica de tejidos se asocia a modificaciones histológicas y moleculares a nivel de los tejidos implantados, incluyendo metaplasias, epitelización heterotópica, litiasis e incluso displasias y neoplasias. Sin embargo, las modificaciones estructurales que aparecen en los injertos orales implantados a nivel uretral aún no han sido descritas.

2. Materiales y métodos

1. Animales de laboratorio. Las muestras de tejido oral se obtuvieron a partir de ratas Wistar macho de aproximadamente 300 gramos de peso. La obtención de los tejidos se realizó en ratas preanestesiadas con vapor de éter y anestesiadas mediante inyección intraperitoneal de ketamina, acepromacina y atropina. Se extrajo el injerto de la mucosa oral de la mejilla de la rata suturando el defecto con sutura continua de ácido poliglicólico de 7/0. Los animales fueron mantenidos en la Unidad de Experimentación del Hospital Universitario Virgen de las nieves (FIBAO), en cuyos quirófanos se llevaron a cabo las intervenciones y los cuidados pre y postoperatorios de los ejemplares del estudio. Los análisis histológicos se realizaron en el Departamento de Histología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.

2. Implante del injerto en la uretra de la rata. Durante el mismo acto quirúrgico en el que se extrajo la mucosa oral, se procedió a su implante en la uretra del animal. Para ello, se desnudó el pene de la rata y se expuso la uretra. A continuación, fue realizada una incisión longitudinal en la uretra, donde se implantó el injerto, suturándola con ácido poliglicólico de 7/0, los cuatro extremos del injerto se marcaron con puntos de prolene de 7/0 para identificar la zona en los análisis histológicos. Posteriormente, se cubrió de

nuevo el pene con la piel y se suturó con ácido poliglicólico de 7/0. Tras la intervención los animales permanecieron 48 horas en una jaula metabólica, y recibieron tratamiento antibiótico oral con gentamicina.

Los animales intervenidos se sacrificaron a los 7, 14 y 30 días para análisis de las variables que se muestran a continuación.

3. Evaluación clínico-funcional en los animales de laboratorio. En este trabajo, se recogieron los siguientes datos y variables:

Supervivencia de los animales después de la cirugía y después del implante tisular.

Presencia de necrosis, infección u otros signos de rechazo de los injertos implantados. Viabilidad in vivo de los injertos. Anatomía estructural de los tejidos implantados.

Integridad de los tejidos implantados. Para ello, se observaron los tejidos con microscopía tras el sacrificio del animal, valorándose la aparición de micronecrosis, reacciones de cuerpo extraño, inflamación o infección. Microvascularización. Examen histológico de la cicatriz.

Aparición de estenosis y/o fístulas.

4. Evaluación histológica de los injertos implantados en los animales de laboratorio. Los tejidos a estudiar se fijaron en formaldehído 4% tamponado, fueron fijadas en parafina y cortadas en microtomo. Para el examen óptico de las muestras, éstas se tiñeron con hematoxilina-eosina y se analizaron utilizando un microscopio Leica Laborlux 12.

3. Resultados

1. Evaluación clínico-funcional. Todos los animales evolucionaron satisfactoriamente después de la cirugía. En el momento del sacrificio se realizó sondaje uretral y disección de la uretra peneana, comprobando que no aparecieron fístulas ni estenosis. La zona donante oral cicatrizó sin presentar alteraciones funcionales bucales ni cicatrices retráctiles, permitiendo alimentación normal de los animales.

2. Evaluación histológica. El análisis histológico de los injertos de mucosa oral realizados a nivel de la uretra demostró la adecuada biointegración del tejido oral en la uretra. En primer lugar, las muestras analizadas a la semana del injerto revelaron

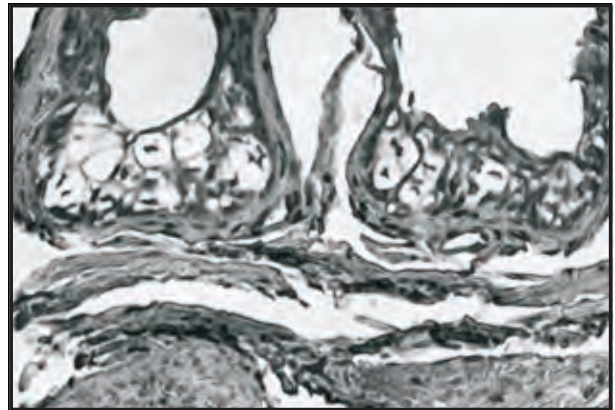


Figura 1.

la adecuada integración del mismo, con un pequeño porcentaje de células epiteliales en diferentes estadios apoptóticos (Figura 1), con leves signos inflamatorios en el estroma y pérdida de algunas capas celulares en el epitelio.

En segundo lugar, las muestras analizadas a las dos semanas mostraron adecuados niveles de integración en todas sus capas, con un estroma rico en fibras de colágeno y fibroblastos y abundantes vasos sanguíneos y un epitelio escamoso estratificado histológicamente similar a la mucosa oral (Figura 2). No existían signos de apoptosis o muerte celular en este estadio.

Finalmente, las muestras analizadas a los 30 días mostraron la adecuada integración de los injertos, con un estroma bien estructurado y un epitelio cúbico estratificado similar al existente en la uretra control (Figura 3).

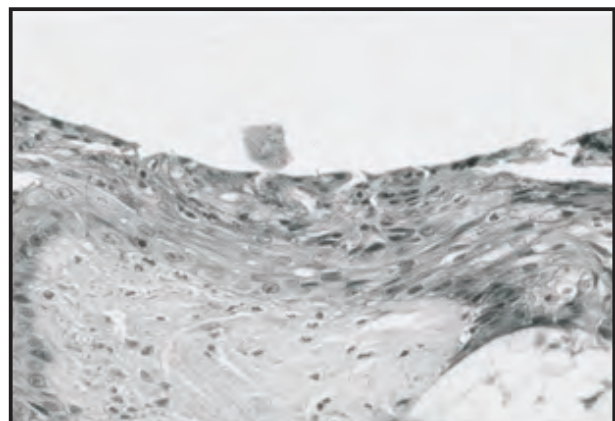


Figura 2.

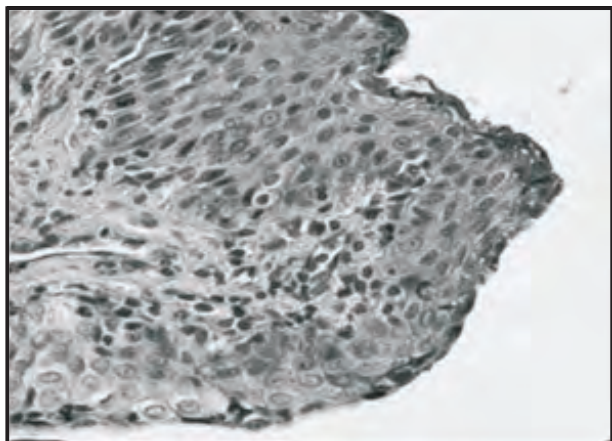


Figura 3.

4. Discusión

Diferentes técnicas se han descrito hasta el momento para el tratamiento de la patología uretral. Desde hace tiempo, el injerto de mucosa oral se ha propuesto como alternativa a la reparación de lesiones uretrales, especialmente hipospadias proximales, con resultados variables. Aunque los resultados funcionales suelen ser positivos y la micción suele ser normal, las modificaciones estructurales que ocurren en estos injertos orales una vez implantados en la uretra receptora son desconocidas. Tras analizar los resultados de este trabajo, hemos comprobado los cambios que ocurren en el tejido injertado, demostrando que la mucosa oral presenta adecuados niveles de biointegración en la zona receptora, con una adaptación progresiva a la uretra. Inicialmente, el análisis a corto plazo mostró la presencia de un leve infiltrado inflamatorio en el estroma de la mucosa oral injertada. Este hecho probablemente se debe al trauma quirúrgico al que se somete a la uretra durante la intervención, y al proceso de integración y revascularización de la mucosa oral implantada en la uretra, y no es de esperar que influya negativamente sobre la integración de la misma. Al mismo tiempo, el análisis reveló la pérdida inicial de algunas capas de epitelio oral tras el implante, con signos de apoptosis en algunas de las células del mismo, aunque todo ello se recupera posteriormente a las dos semanas. Estos resultados sugieren que el injerto implantado en la vía urinaria presenta adecuada viabilidad, lo cual le

permite integrarse y regenerarse tras unos días de la intervención. Existen trabajos que analizan la inmunohistoquímica de la mucosa oral tras ser implantada en vejiga, comparada con la inserción de injertos libres de piel (12); en este trabajo concluyen que los injertos de mucosa oral mostraron menores hallazgos patológicos que los injertos de piel tras largo tiempo expuestos a la orina.

Cuando los injertos se mantuvieron durante dos semanas en la vía urinaria, se pudo apreciar una integración total de los tejidos, con cambios morfológicos que conducen a la adecuada cicatrización de la mucosa oral. De igual modo, el epitelio se regeneró de forma adecuada, aunque las células epiteliales continuaron mostrando un fenotipo similar al existente en la mucosa oral, con queratinocitos en varias capas formando un epitelio escamoso estratificado. Finalmente, el análisis a medio/largo plazo (30 días) mostró una uretra cuya integración con la mucosa oral implantada es completa, presentando un número de capas celulares similar al de la uretra nativa y cuya estructura se asemeja a la del epitelio uretral, siendo difícil apreciar la interfase injerto-uretra receptora. No se apreció ningún signo de degeneración, transformación maligna o litiasis. Hallazgos similares se han encontrado en otros trabajos (13), aunque no se han realizado en uretra, sino con injertos de mucosa oral en vejiga.

Por otra parte, respecto a la zona donante, en nuestro caso no encontramos alteración funcional, ni se presentó ningún proceso cicatricial patológico. Pero están descritos diversos problemas derivados de la extracción del injerto, como son defectos neurosensoriales periorales, anomalía estética del labio o cambios en la salivación (14). Todos estos resultados sugieren que los tejidos orales implantados a nivel uretral son histocompatibles con la uretra nativa, y confirman la utilidad de estos tejidos para el tratamiento de los problemas congénitos o adquiridos de la uretra, sin que se puedan esperar alteraciones estructurales a largo plazo que contraindiquen su utilización. Será necesario comprobar estos resultados

a más largo plazo aún para determinar la persistencia en el tiempo de la estabilidad del tejido injertado; también sería necesario hacer estudios con técnicas de inmunohistoquímica para determinar mejor la viabilidad de los injertos.

Financiado por: FIS expediente P 1070619

Referencias

1. Baird, A.D., R.I. Mathews, and J.P. Gearhart, The use of combined bladder and epispadias repair in boys with classic bladder exstrophy: outcomes, complications and consequences. *J Urol*, 2005. 174(4 Pt 1): p. 1421-4.
2. Persichetti, P., et al., Triple intercalated flaps in perineal urethral replacement: an efficient technique to prevent circumferential urethral stenosis. *Plast Reconstr Surg*, 2006. 117(2): p. 708-10.
3. Michael H. Ross, W.P., Aparato urinario, in *Histología. Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular* M. Panamericana, Editor. 2004. p. 724-725.
4. Castañón M., G.C., Muñoz ME., García A., Morales L., Tratamiento de los hipospadias escrotales graves mediante uretroplastia tipo onlay con mucosa oral. *Cir Pediatr* 1999. 12: p. 90-93.
5. Belman AB, E.-K.A., Noweir AM, El-Halaby MR, Zakaria W, El-Beialy MH, The use of buccal mucosa patch graft in the management of anterior urethral structures. *J Urol* 1993. 149: p. 276-278.
6. Xu, Y.M., et al., Oral mucosal grafts urethroplasty for the treatment of long segmented anterior urethral strictures. *World J Urol*, 2009.
7. Ito, R., M. Fujiwara, and R. Nagasako, Hard palate mucoperiosteal graft for posterior lamellar reconstruction of the upper eyelid: histologic rationale. *J Craniofac Surg*, 2007. 18(3): p. 684-90.
8. Ahmed Sand Guugh, D., Buccal mucosal graft for secondary hypospadias repair and urethral replacement. 1997. 80(2): p. 328-330.
9. Dessanti, A., et al., Autologous buccal mucosa graft for hypospadias repair: an initial report. *J Urol*, 1992. 147(4): p. 1081-3; discussion 1083-4.
10. Dessanti, A., et al., Labial mucosa and combined labial/bladder mucosa free graft for urethral reconstruction. *J Pediatr Surg*, 1995. 30(11): p. 1554-6.
11. Nahas, B.W. and W.B. Nahas, The use of a buccal mucosa patch graft in the management of a large urethrocuteaneous fistula. *Br J Urol*, 1994. 74(5): p. 679-81. Filipas, D., et al., The histology and immunohistochemistry of free buccal mucosa and full-skin grafts after exposure to urine. *BJU Int*, 1999. 84(1): p. 108-11.
13. Xu, Y.M., et al., Histopathological changes of free buccal mucosa and colonic mucosa grafts after translation to dog bladder. *Chin Med J (Engl)*, 2005. 118(4): p. 337-9.
14. Markiewicz, M.R., et al., Morbidity associated with oral mucosa harvest for urological reconstruction: an overview. *J Oral Maxillofac Surg*, 2008. 66(4): p. 739-44.

Estudio descriptivo de la enfermedad isquémica cerebrovascular: zona del poniente almeriense

DESCRIPTIVE STUDY OF THE CEREBROVASCULAR ISCHEMIC DISEASE IN THE WESTERN AREA OF ALMERIA

J. V. Gómez González (1), Blas Gil Extremuera (2)

1) Hospital de Poniente El Ejido, Almería.

2) Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

Resumen

Objetivos: Analizar las características etiológicas, clínicoevolutivas y terapéuticas de la enfermedad cerebrovascular (ECV) aguda isquémica en el Poniente Almeriense.

Pacientes y Métodos: Diseño: estudio descriptivo transversal. Período: junio 2005 junio 2006. Ámbito: Hospital de Poniente. Almería. Casuística: Pacientes ingresados en Medicina Interna con diagnóstico de ictus isquémico. Metodología: revisión de historias clínicas con variables sociodemográficas, clínicas, diagnósticas y terapéuticas. Método estadístico: análisis descriptivo de variables mediante paquete SPSS.V 10.1.

Resultados: Revisamos 243 pacientes, ingresaron 172 (70.7%). Tiempo evolutivo inferior a 6 horas 40.6% ; edad media: 73 años; 50% varones. 94% autóctonos, 6% inmigrantes. 72% hipertensos, 35% ictus previo. Síntoma más común disartria (59%). A todos se les realizó TAC craneal antes de las 6 horas y antiagregación antes de las 48 horas. El 30% recibieron rehabilitación precoz y 12% fallecieron en las primeras semanas.

Conclusiones: Características clínico-epidemiológicas similares a literatura nacional e internacional; si bien, hay una menor incidencia de enfermedad cerebrovascular y tiempo evolutivo mayor a la media nacional.

Palabras clave: ictus, epidemiología, prevención

Abstract

Objectives: To analyze the etiology, clinical evolutive and therapeutic features in ischemic cerebrovascular disease at the western region of Almería (Spain).

Patients and methods: Design: a transversal study. Period of the study: June 2005 –June 2006. Setting-up: Hospital de Poniente, Almería. Subjects: Inpatients at the Department of Internal Medicine with the diagnosis of ischemic stroke. Measurements: After reviewing clinical records and complimentary tests, a descriptive analysis of sociodemographic, clinical, diagnostic and therapeutic. Statistical analysis: A descriptive analysis of all variables was performed by the software SPSS.V 10.1.

Results: 243 patients with acute cerebrovascular disease were evaluated, and 172 (70.8%) remain inpatients at the Internal Medicine Department. Mean time-course for symptoms was < 6h in 40.6% cases; mean age was 73 years old and 50% were men. Ninety-four percent were autochthonous and only 6% were immigrants. Previous history revealed that 72% individuals had high blood pressure levels and 35% a previous stroke. The most frequent symptom observed was dysarthria (59%). All patients were evaluated by a cranial CT scan before 6 h and antiagregant therapy was administered in the first 48 h. Thirty percent of cases received early rehabilitation and 12% died in the first week during their stay at the hospital.

Conclusions: Epidemiologic features of cerebrovascular disease (CVD) were comparable to those described in the national and international literature, although in our cases there is a lower incidence of CVD and duration of disease, until contact with the health system, higher than the national average.

Key words: Stroke, epidemiology, prevention

1. Introducción

La enfermedad cerebrovascular (ECV) es la alteración aguda del encéfalo provocada de forma transitoria ó permanente a través de un mecanismo isquémico ó hemorrágico, estableciéndose una terminología y clasificación, en función de diversas circunstancias que definen su naturaleza(1). Son términos comunes los de enfermedad cerebrovascular asintomática, ictus isquémico transitorio, ictus isquémico ó infarto cerebral, infarto cerebral estable, ictus en evolución y déficit neurológico isquémico reversible. Merecen reseñarse también los términos de hemorragia cerebral; isquemia cerebral global focal (ictus isquémico transitorio e infarto cerebral); hemorragia cerebral: -intracerebral, subaracnoidea o intraventricular-; y hematoma subdural o extradural.

El análisis epidemiológico ha establecido una cuantificación del riesgo por diversos factores/marcadores, cuya presencia pueden favorecer una mayor incidencia de ECV (2). Entre estos factores de riesgo hay que destacar: la edad, sexo, hipertensión y enfermedades cardíacas previas.

En España, el ictus representa la primera causa de muerte en la mujer y la segunda de muerte global, tras la cardiopatía isquémica; así mismo, es el principal responsable de discapacidad grave en el adulto seguido de demencia (3). En Europa el coste medio por paciente y año fue de casi 5.400 euros; si bien, hay que añadir otros costes sociales más importantes, tal vez, que los estrictamente sanitarios, derivados de la discapacidad, rehabilitación y necesidad de cuidados(4).

La prevención primaria mediante el control de los factores de riesgo modificables es una de las medidas mas eficaces para disminuir la incidencia y prevalencia de la ECV(5). Especial importancia adquiere el diagnóstico precoz de la ECV aguda, por el hecho de aprovechar la "ventana" terapéutica (3-6 horas iniciales) durante el período de penumbra isquémica(6),(7), reduciéndose así las secuelas funcionales y el elevado impacto socioeconómico que el ictus representa(8),(9).

El objetivo de nuestro estudio es conocer las características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas de la ECV aguda isquémica en la zona del Poniente Almeriense, dado que se trata de una zona con un perfil poblacional

peculiar: predominio de jóvenes y presencia pujante de inmigrantes de otros países.

2. Pacientes y métodos

Diseño: Estudio observacional descriptivo transversal de incidencia.

Período de reclutamiento: junio de 2005 hasta junio de 2006.

Ámbito del estudio: Hospital del Poniente. El Ejido. Almería.

Sujetos: Respecto de una población de referencia de 250.000 habitantes de la zona de poniente almeriense, se estudiaron 172 pacientes ingresados en la Unidad de Medicina Interna diagnosticados de ictus isquémico.

Criterios de inclusión/exclusión: Se desestimaron todos aquellos que mostraban ictus isquémico transitorio (duración menor de 24 horas y no ingresados) y los episodios hemorrágicos (que son trasladados al centro de referencia para su valoración por el servicio de Neurocirugía).

Metodología: revisión de las historias clínicas y pruebas complementarias, tomándose datos de filiación, variables sociodemográficas (edad, sexo, nacionalidad), clínicas (antecedentes patológicos, ictus previos, síntomas manifestados y tiempo de evolución), diagnósticas (analítica, E.C.G. y pruebas de imagen), terapéuticas (antiagregación, rehabilitación) y de pronóstico (comorbilidad, recuperación funcional, éxitus) de todos y cada uno de los casos estudiados.

Método estadístico: análisis descriptivo de todas las variables cuantitativas (media, mediana, desviación típica, máximo y mínimo) y cualitativas (frecuencias absolutas y relativas) mediante el programa SPSS. V10.1.

3. Resultados

Se evaluaron 243 pacientes con ictus cerebrovascular agudo atendidos en el Área de Cuidados Críticos y Urgencias (1% de la población), quedando ingresados en la Unidad de Medicina Interna por ECV isquémica (déficit neurológico de duración superior a 24 horas y generado por mecanismo isquémico)

172 pacientes (70.78%); El tiempo medio de evolución sintomática fue menor de 6 horas (ventana terapéutica) en 69 pacientes (40.6%), la edad media de 73 años con desviación estándar de ± 11.19 y un rango recogido entre 18 y 99 años; 86 (50%) eran varones y 162 (94%) autóctonos. Ciento veinticuatro (72%) presentaban hipertensión como factor de riesgo más frecuente y 61 (35%) presentaban antecedentes de ictus previo.

4. Discusión

El plazo terapéutico apropiado para un paciente de ictus, de menos de 6 horas de evolución, ofrece un grado de cumplimiento en la población española alrededor del 50% de los casos ingresados(10). No obstante es menor en nuestra zona, sólo el 40 % estaban dentro de la "ventana terapéutica". Se observa en la serie una distribución homogénea respecto a hombres y mujeres,

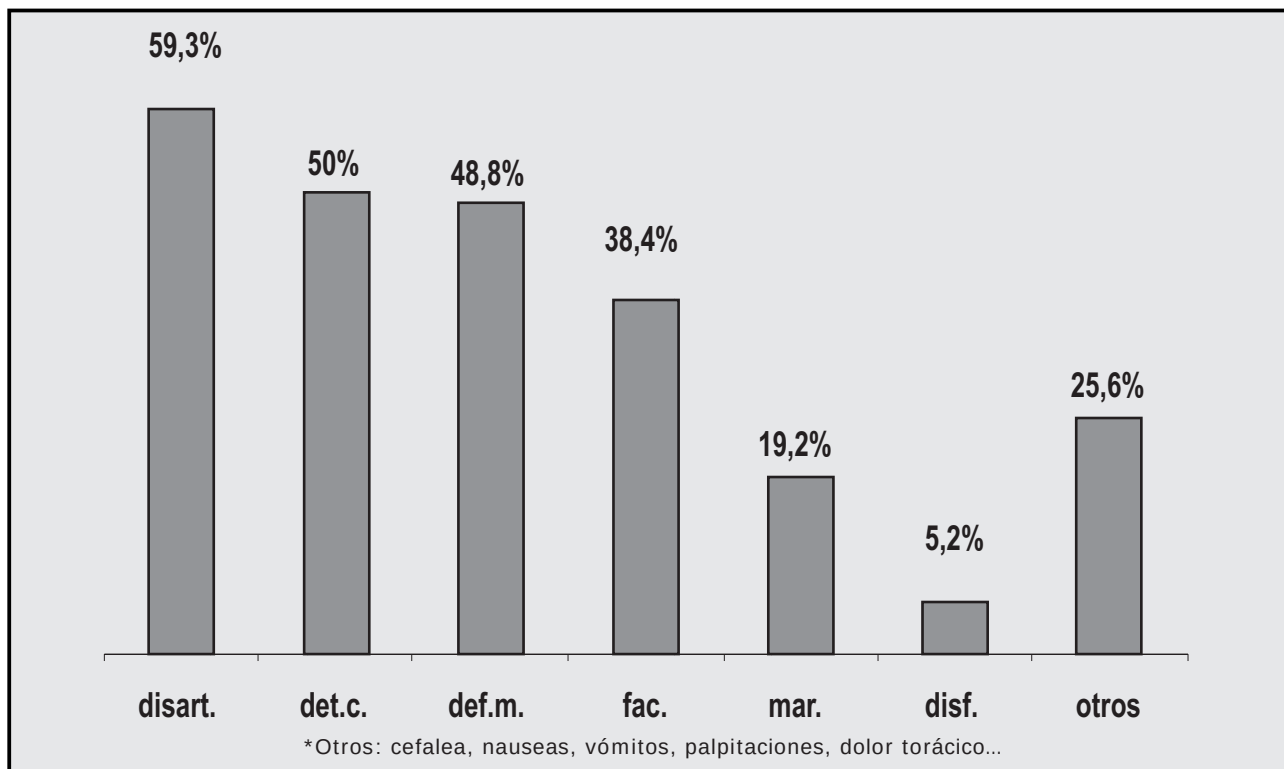


Figura 1. Manifestaciones clínicas que presentan los pacientes ingresados con ECV isquémica aguda: Disartria, deterioro cognitivo, déficit motor, parálisis facial, mareo y disfagia.

Un elevado número (59%) presentaron disartria (Figura 1). A todos se les realizó TAC craneal antes de las 6 horas y se les administró medicación antiagregante antes de las 48 horas. En 52 casos (30%) se aplicó rehabilitación precoz y 22 (12%) fallecieron en un periodo inferior a 4 semanas de evolución, principalmente por presencia de comorbilidad. La incidencia estimada de ictus en la zona del Poniente Almeriense (98/100.000 habitantes/año) es menor de la reflejada en la literatura científica (250-500/100.000 habitantes/año)(3), hecho atribuible (sabiendo que la edad avanzada es un factor de riesgo exponencial afectando a la gran mayoría de ictus a personas mayores de 65 años) a la presencia de una importante población joven en nuestro entorno dedicada a la agricultura.

hecho que no coincide con la literatura científica, al presuponer mayor incidencia en los hombres. Este hallazgo podría explicarse por el elevado número de jóvenes varones inmigrantes, desplazando el peso esta patología hacia la población de mujeres seniles autóctonas. En cuanto a la edad, es conocido que el riesgo aumenta con ésta, tanto en hombres como en mujeres, como resultado del progresivo aumento de la aterosclerosis.

Entre los factores de riesgo de mayor relevancia y avalados por numerosos estudios destaca la hipertensión, junto a diabetes, dislipemia, arritmias, tabaco, alcohol y obesidad (2). La calidad de vida previa al proceso, así como los antecedentes de ictus previos condicionan

la actitud terapéutica y posterior evolución, tal y como queda reflejado en otros estudios (3),(11),(12). En nuestra casuística se ha observado un cortejo sintomático similar al descrito por otros autores (13).

La realización de TAC craneal antes de las 6 horas desde su ingreso en urgencias, se hace de manera sistemática en nuestra Unidad, dando así cumplimiento a esta norma de calidad (14). Igual sucede con la antiagregación a todo paciente ingresado, antes de las 48 horas de evolución. La rehabilitación precoz aplicada a nuestros casos (30.2%) es algo menor que la indicada en la literatura científica (40%); aunque tal vez se deba a no estar adecuadamente documentada en el historial clínico. La recuperación funcional tras el ictus es similar a estudios previos (43.6% con recuperación parcial); en cuanto a la mortalidad asociada la cifra alcanza el 12.8% (15).

En conclusión, si bien las características epidemiológicas de la ECV en nuestra zona son similares a las descritas en la literatura nacional e internacional, se hace destacar la menor incidencia en el Poniente Almeriense y un tiempo de evolución sintomática hasta consultar con el sistema sanitario, mayor que el registrado en la media nacional. Las limitaciones del estudio estriban, por un lado, en la comparación de los ictus isquémicos y hemorragias respectivamente; así como la no valoración de otros factores de riesgo como dislipemia y diabetes.

Referencias

1. Ay H, Furic KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2005; 58:688-697
2. San Clemente Ansó C, Pedregosa Vall A, Rovira Pujol E. El ictus en manos del internista. Factores de riesgo cardiovascular. *Rev Clin Esp* 2008; 208:339-346
3. Arboix A. Registros de enfermedades vasculares cerebrales. *Med Clin (Barc)* 2008;130:623-625
4. Epstein D, Mason A, Manca A. The hospital cost of care for stroke in nine European countries. *Health Econ* 2008; 17:S21-S31
5. Rigau Comas D, Álvarez-Sabin J, Gil Núñez A. Guía de práctica clínica sobre prevención primaria y secundaria del ictus. *Med Clin (Barc)* 2009; 133:754-762
6. Castillo J. Fisiopatología de la isquemia cerebral. *Rev Neurol* 2000; 30: 459-464
7. Bose A, Henkes H, Allike K, et al. Penumbra Phase 1 Stroke Trial Investigator. The Penumbra System: a mechanical device for the treatment of acute stroke due to thromboembolism. *AJNR An J Neuroradiol* 2008; 29:1409-1413
8. Hervás A, Cabasés J, Forcén T. Coste del cuidado informal del ictus en una población general no institucionalizada. *Gac Sanit* 2007; 21:444-445
9. Fuentes B, Díez Tejedor E. Stroke unit: a cost-effective care need. *Neurología* 2008; 22: 456-466
10. Alvarez-Sabin J, Molina CA, Abilleira S, Montaner J, Garcia Alfranca F, Jiménez Fábrega X y cols. Impacto de la activación del Código ictus en la eficacia del tratamiento trombolítico. *Med Clin (Barc)* 2003; 120:47-51
11. Lloyd-Hones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics 2009 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119:480-486
12. Xavier Ustrell-Roig, Joaquín Serena-Leal. Ictus. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cerebrovasculares. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60:753-769
13. Vila N. Síndromes Neurovasculares. En: Castillo J, editor. *Ictus. Plan de formación en neurología*. Madrid: Ergon; 2000.p.23-31
14. Alvarez Sabin J, Mostacero E, Molina C, Moltó JM. Guía para la utilización de los métodos y técnicas diagnósticas en el ictus. *Neurología* 2002;17 (Supl 3):13-29
15. Murie-Fernández M, Irimia P, Martínez-Vila E, Meller John Meller M, Teasell R. Neuror rehabilitación tras el ictus. *Neurología* 2010; 25:189-196

AGRADECIMIENTOS

Al personal del Área Integrada de Gestión de Cuidados Críticos y Urgencias, Unidad de Medicina Interna, Unidad de Archivos, Unidad de informática, al Dr. López Escámez.

Control del calidad de sistemas adhesivos dentales en un modelo experimental "in vitro" de fibroblastos gingivales humanos

QUALITY CONTROL OF DENTAL ADHESIVE SYSTEM IN AN "IN VITRO" EXPERIMENTAL MODEL OF HUMAN GINGIVAL FIBROBLASTS

Ismael Ángel Rodríguez (1), Mario Anibal Rodríguez (1), Carlos Alfredo Rozas (2), Ana Celeste Ximenes Oliveira (4), Miguel Ángel Martín Priedra (4), Ingrid Garzón (4), Jorge Uribe Echevarría (3)

1) Cátedra de Histología "B". Facultad Odontología, Universidad Nacional de Córdoba, República Argentina.

2) Cátedra de Operatoria I "A". Facultad Odontología, Universidad Nacional de Córdoba, República Argentina.

3) Secretaría de Ciencia. Facultad Odontología, Universidad Nacional de Córdoba, República Argentina.

4) Departamento de Histología, Facultad de Odontología y Medicina, Universidad de Granada, España.

Resumen

En este trabajo se evaluó la viabilidad de fibroblastos gingivales humanos en contacto con distintos sistemas adhesivos dentales mediante la utilización del método de cuantificación de LDH libre y de un análisis morfológico. Se utilizaron fibroblastos gingivales humanos cultivados en placas de 24 pocillos a una concentración de 20000 células/500 μ l de medio de cultivo DMEM con 10% FBS y antibióticos. Los materiales evaluados fueron: Adper SE Plus (ADSE), Adper Single Bond (SB) y One Coat (OC). A las 24 horas se realizó la cuantificación de la liberación de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) en un lector de placas ELX-800. Para el análisis morfológico las células adheridas en los pocillos fueron observadas con un microscopio óptico de luz invertida Nikon Japan Optifhot-2. Las células controles no recibieron tratamiento. Al evaluar LDH los valores fueron: ADSE 42,1%, SB 46,5%, OC 39,6%. A nivel morfológico las células en contacto con los distintos materiales usados en la experiencia mostraron alteraciones caracterizadas por células que toman formas esféricas y que presentan ruptura de sus membranas plasmáticas. En conclusión, los distintos sistemas adhesivos dentales utilizados generarían alteraciones irreversibles en la viabilidad celular de los fibroblastos gingivales humanos por la ruptura de sus membranas plasmáticas.

Palabras Clave: Citotoxicidad, Sistemas Adhesivos Dentales, Fibroblastos Gingivales Humanos.

Abstract

The objective of this study was to evaluate human gingival fibroblast viability in contact with different dental adhesive systems by means of both free LDH quantification method and morphological analyses. Human gingival fibroblast grow to in 24 wells plates to 20.000cells/500ul concentration DMEM culture medium with 10% and antibiotics were used. Materials assessed were: Adper SE Plus (ADSE), Adper Single Bond (SB), One Coat (OC). After 24 hours deshidrogenasa lactate enzyme releasing quantification was performed. The analysis was carried out through ELX- 800 (Biotek) plates reader. For morphologic analysis cells adhered in the wells were observed by light microscopy Nikon Japan Optifhot-2. Control cells were not treated. When evaluating LDH, results were: ADSE 42,1%, SB 46,5%, OC 39,6%. At morphological level cells in contact to different experimental materials showed some alterations characterized by cells which become spherical and present plasmatic membrane disruption. These results allow us to conclude that different dental adhesive systems used do create or possibility cellular viability irreversible alterations in human gingival fibroblast due to plasmatic membrane disruption.

Keywords: Citotoxicity, Dental Adhesive System, Human Gingival Fibroblast

1. Introducción

Los sistemas adhesivos dentales son materiales que se utilizan en la clínica odontológica ya que los mismo han mejorado

la adhesión de los materiales de obturación a las preparaciones cavitarias y específicamente a las estructuras dentarias como el esmalte, la dentina y el cemento, adhesión que antes sólo se obtenía utilizando diferentes

Correspondencia: Ismael Ángel Rodríguez

Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba. Argentina.

Avda. Haya de la Torre S/N, Ala Izquierda, Pabellón Argentina. 5000, Ciudad Universitaria, Córdoba, Argentina.

Email: ismaelrodriguez18@hotmail.com

retenciones mecánicas(1). Pero el uso de los sistemas adhesivos dentales debe buscar no sólo el resultado clínico de las restauraciones, sino también la preservación del complejo dentino pulpar.

En este sentido Costa y Hebling (2) destacan que todavía son escasas las investigaciones desarrolladas en el área de la biología pulpar, y la literatura odontológica, actualmente, no ofrece datos significativos en cuanto a la compatibilidad biológica de los distintos materiales que se utilizan en la práctica clínica. Se ha demostrado que componentes de los sistemas adhesivos dentales como los monómeros resinosos HEMA (2-hidroxietilmetacrilato), BISGMA (bis-glicidil-metacrilato), TEGDMA (triethylenglicoldimetacrilato), y UDMA (uretan-dimetacrilato), son citotóxicos, al analizarlos por separado o bien en forma combinada, en dosis y tiempos diferentes sobre distintas líneas celulares (3, 4, 5, 6).

Existe por tanto hoy, la necesidad de continuar en el estudio de estos materiales con la finalidad de profundizar en el conocimiento de sus mecanismos de acción y así poder aportar al desarrollo de nuevos biomateriales que guarden mayor equilibrio entre sus propiedades físicas y biológicas.

En la actualidad distintos métodos están siendo utilizados para el control de calidad de los biomateriales utilizados en odontología, entre ellos destacan los modelos experimentales "in vitro" a través de los cuales se valora la viabilidad celular teniendo en cuenta criterios morfológicos, bioquímicos y metabólicos (5, 6).

En este trabajo nuestro objetivo ha sido analizar la toxicidad de distintos sistemas adhesivos dentales en un modelo experimental "in vitro" de fibroblastos gingivales humanos utilizando criterios morfológicos y bioquímicos.

2. Materiales y métodos

Cultivo celular y tratamiento.

Fibroblastos gingivales humanos fueron cultivados en un medio de cultivo DMEM rico en glucosa (Sigma-Aldrich Ref. D5796) suplementado con antibióticos-antimicóticos

(100 U/ml de penicilina G, 100 mg/ml de estreptomycin y 0.25 mg/ml de anfotericina B; Sigma-Aldrich Ref. A5955) y suero bovino fetal (SBF) (Sigma-Aldrich Ref. F9665) al 10%. Las células luego fueron cultivadas en placas de 24 pocillos a una concentración de 20000 células/500 μ l de medio de cultivo DMEM, con 10% SBF y antibióticos y se incubaron a 37° Celsius con un 5% de dióxido de carbono durante 24 horas. Cumplido este tiempo y obtenida la adhesión de las células a la base de cada uno de los pocillos, fueron lavados con PBS y recibieron 500 μ l de medio de cultivo DMEM (suplementado con glutamina) sin rojo fenol y en ausencia de antibióticos.

Los sistemas adhesivos Adper SE Plus (ADSE) (3M-ESPE, St Paul, MN, USA), Adper Single Bond (SB) (3M-ESPE, St Paul, MN, USA), One Coat (OC) (Coltène/Whaledent, Suiza) se manipularon según las indicaciones del fabricante y se colocaron dosis de 10 μ l sobre insertos de membrana Transwell (Costar, Corning Inc., Corning, NY, USA) y se fotopolimerizaron con lámpara Coltolux LED (Coltène/Whaledent, Suiza) durante 20 segundos después de cada aplicación.

Para la realización de los ensayos experimentales se procedió a la colocación de los insertos, con los sistemas adhesivos ya fotopolimerizados, en cada pocillo. Para que los mismos tomarán contacto con los fibroblastos en la base de los pocillos se añadió 1500 μ l de medio. Las células sometidas a la acción de los distintos sistemas adhesivos fueron analizadas a las 24 horas. Como control positivo (100% citotóxico) se utilizó Control Tritón X al 2 % (Sigma-Aldrich) (CT) y como control negativo (no citotóxico) se utilizó medio de cultivo DMEM (CM).

Estudio de la citotoxicidad mediante la Cuantificación de LDH libre.

Para determinar el porcentaje de citotoxicidad mediante la liberación de la enzima citosólica Lactato Deshidrogenasa (LDH), utilizamos un Kit de la casa Roche Cat. No. 1 644 793. Para ello tomamos 100 μ l de sobrenadante de cada grupo experimental y le añadimos 100 μ l de la solución Kit en una placa de 96 pocillos. La medición de la enzima LDH liberada al medio, se realizó en un aparato lector de placas ELX – 800 (Biotek, Winooski, VT, USA)(6). Como controles realizamos mediciones de liberación de LDH, de fibroblastos cultivados con medio de

cultivo DMEM (CM) y de fibroblastos con solución de Tritón X-100 (2% en medio de cultivo DMEM) (CT).

Análisis Morfológico.

Con el objetivo de analizar las posibles alteraciones morfológicas de los fibroblastos gingivales humanos tras la exposición a los diferentes sistemas adhesivos dentales las células adheridas a la superficie de los pocillos fueron observadas con un microscopio óptico de luz invertida Nikon Japan Optifhot-2.

3. Resultados

Cuantificación de LDH libre.

Los resultados obtenidos muestran a las 24 horas de exponer los fibroblastos gingivales humanos a los distintos sistemas adhesivos dentales, un aumento de la liberación de LDH de ADSE: 42,1%, SB: 46,5%, OC: 39,6% con respecto a su control negativo (CM) (Figura 1).

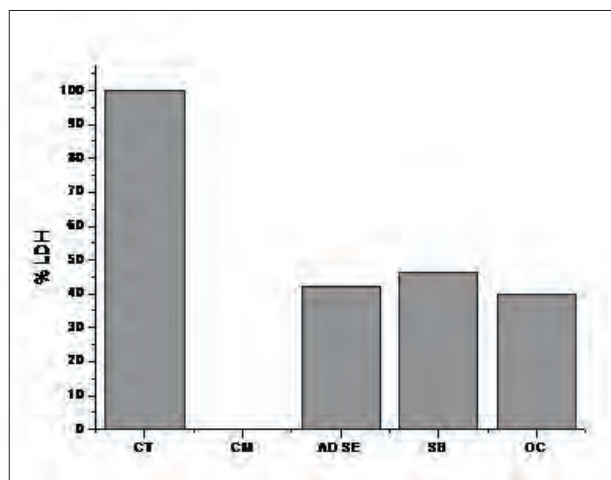


Figura 1. Se expresa el porcentaje de liberación de LDH de fibroblastos gingivales humanos a las 24 horas de expuestos a los sistemas adhesivos dentales, Adper SE Plus (ADSE), Adper Single Bond (SB), One Coat (OC), con respecto a su control negativo (CM) y positivo (CT).

Análisis morfológico.

Nuestros resultados permiten describir que los fibroblastos gingivales humanos pertenecientes al control negativo (CM) poseen una morfología ortotípica que se caracteriza como finas prolongaciones alargadas y en ocasiones ligeramente estrelladas (Figura 2a). Sin embargo cuando estas células toman contacto con los distintos sistemas adhesivos dentales, se observa un menor número de células con respecto a su control negativo (CM)

y alteraciones morfológicas que muestran a células con formas esféricas y con ruptura de sus membranas celulares en todos los casos evaluados (Figuras 2b, 2c, 2d) similar a lo que ocurre con el control positivo (Figura 2e).

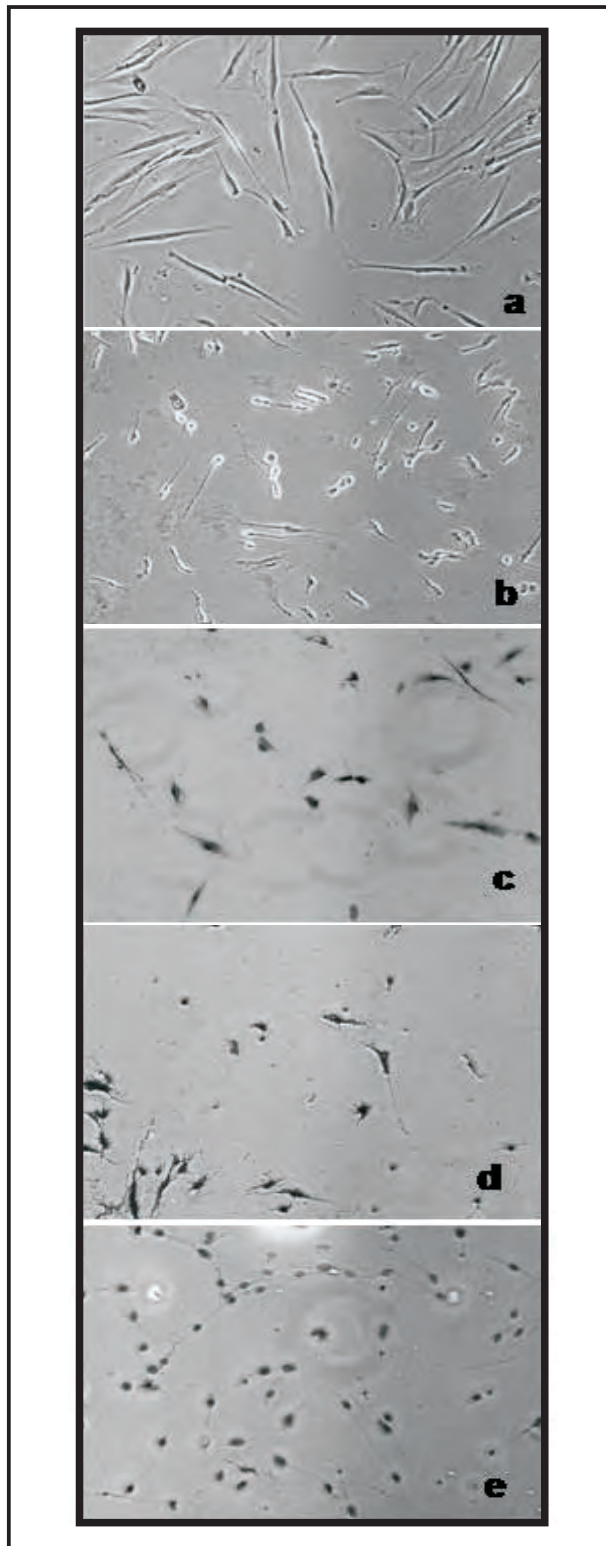


Figura 2. Se observa con microscopía óptica (10X) las características morfológicas de los fibroblastos gingivales humanos expuestos a los sistemas adhesivos dentales Adper SE Plus (2.b), Adper Single Bond (2.c), One Coat (2.d), durante 24 horas, y de los controles negativos (2.a) y positivos (2.e).

4. Discusión

Los resultados de nuestro trabajo han permitido corroborar, en un modelo experimental "in vitro" de fibroblastos gingivales humanos, que los sistemas adhesivos dentales provocan alteraciones morfológicas y bioquímicas sobre las mismas. Si bien los efectos citotóxicos "in vitro" no son extrapolables a la clínica (7, 8), Craig (9) informa que estos test iniciales son recomendados por ANSI/ADA para evaluar los efectos causados sobre los cultivos celulares por biomateriales experimentales.

Las líneas celulares que se han utilizado en estudios experimentales de citotoxicidad de sistemas adhesivos dentales han sido de distinta naturaleza y origen, destacando entre ellos los fibroblastos de ratón 3T3 (3) las células odontoblastoides MDPC-23 (7), los monocitos-macrófagos humano THP-1 (4), las células de pulpa humana (10) y los fibroblastos humanos (11). En nuestro trabajo seleccionamos a los fibroblastos gingivales humanos porque constituyen un modelo experimental idóneo para evaluar citotoxicidad de distintos sistemas adhesivos dentales ya que permite, tal como lo ha demostrado Issa (12) y Rodríguez et al. (6), realizar determinaciones morfológicas y bioquímicas con un importante grado de fiabilidad. Uno de los indicadores para evaluar citotoxicidad de sistemas adhesivos dentales en nuestro trabajo de investigación ha sido la liberación de LDH en el medio de cultivo. La Lactato Deshidrogenasa es una enzima citoplasmática estable que se almacena en células viables. Un aumento en los niveles de LDH en el medio de cultivo indica que la estabilidad de las membranas se ha visto se ha visto dañada posiblemente por alteraciones oxidativas (13). En nuestro trabajo observamos que la liberación de LDH a las 24 horas de expuestos los fibroblastos gingivales humanos a los distintos sistemas adhesivos dentales, mostraron una liberación de LDH entre el 39% y el 46% con respecto a su control negativo (CM). En este sentido, Rodríguez et al. (6) valoraron la liberación de LDH al medio de cultivo cuando fibroblastos gingivales humanos eran sometidos a la acción de HEMA y demostraron que existe una liberación progresiva de esta enzima que estaría vinculada significativamente al incremento en las concentraciones de HEMA. Los autores mostraron que al utilizar una concentración de 10 µl de HEMA en las primeras 24 horas se observaba una liberación de LDH que no superaba el 10%. En nuestro trabajo, si bien utilizamos la misma dosis, el mayor porcentaje de liberación de LDH a las 24 horas se fundamenta en que los sistemas adhesivos dentales están constituidos por una combinación de monómeros resinosos y

agentes ácidos que hacen que estos materiales posean un bajo pH. En este sentido Costa et al. (7) en estudios "in vitro" de citotoxicidad de los sistemas adhesivos dentales sobre células odontoblastoides MDPC-23, mostraron como estos materiales a las 2 horas generan mayores niveles de citotoxicidad en estado fluido que cuando están polimerizados. Los autores destacan que la responsabilidad de los efectos citotóxicos tempranos se deben a los agentes ácidos incorporados en estos materiales y que dicha acidez disminuye cuando estos productos son polimerizados.

Cuando analizamos las alteraciones morfológicas mediante la microscopía óptica observamos que en las células expuestas a los distintos sistemas adhesivos dentales se producían alteraciones que se caracterizaban por una disminución en el número como así también en sus formas ya que las mismas tomaban formas esféricas. Por otra parte, Costa et al. (7) describen mediante la microscopía electrónica de barrido en células odontoblastoides expuestas durante 2 horas a distintos sistemas adhesivos dentales, una disminución del número de células que quedan adheridas al soporte y de alteraciones morfológicas que se caracterizan por mostrar células con formas esféricas y con una pérdida de las prolongaciones citoplasmáticas de las mismas.

Los resultados de nuestro trabajo corroboran el efecto citotóxico de los sistemas adhesivos dentales, que es generado tanto por sus componentes ácidos y no ácidos, y contribuyen a seguir advirtiendo sobre las limitaciones biológicas que significa utilizar estos materiales en zonas como la pulpa expuesta o en cavidades profundas con alta permeabilidad. Además se expone un modelo "in vitro" de valoración de viabilidad celular que profundiza en el conocimiento de los mecanismos de acción de estos biomateriales y contribuye al control de calidad de los mismos.

Referencias

1. Van Merbeck B. Enamel and Dentin Adhesion. In: Summitt JB, Robins WJ, Schwartz RS, 2th eds. Fundamentals of Operative Dentistry: A contemporary approach. Chicago. Quintessence 2001; 8:178-235.
2. Costa CAS, Hebling J. Biología del Complejo Dentino Pulpar en relación a su protección mediante adhesivos. En: Gilberto Henostroza H Editor. Adhesión en Odontología. Editora MAIO 2003; 7:163-193.
3. Ratanasathien S, Wataha JC, Hanks CT, Dennison JB. Cytotoxic interactive effects of dentin bonding components on mouse fibroblasts. J Dent Res 1995;

74:1602-1606.

4. Bouillaguet S, Wataha JC, Virgillito M, Gonzalez L, Rakich DR, Meyer JM. Effect of sub-lethal concentrations of HEMA (2-hydroxyethylmethacrylate) on THP-1 human monocyte-macrophages, in vitro. *Dent Mater* 2000; 16:213-217.

5. Rodriguez IA, Fernandez-Segura E, Ceballos G, Arrebola F, Sanchez-Quevedo MC, Campos A. Hybrid cell death induced by exposure to 2-Hydroxyethyl- methacrylate (HEMA): An ultrastructural and X-ray microanalytical study. *J Adhes Dent* 2008; 10(2):105-111.

6. Rodriguez IA, Gonzalez López G, Rodriguez MA, Campos Sanchez F, Alaminos M. Biological evaluation of the 2-Hydroxyethylmethacrylate (HEMA) toxicity in human gingival fibroblast. *J Adhes Dent* 2011; 13:(pre-print).

7. Costa CAS, Vaerten MA, Edwards CA, Hanks CT. Cytotoxic effects of current dental adhesive systems on immortalized odontoblast cell line MDPC-23. *Dent Mater* 1999; 15:434-441.

8. Costa CA. Pulp response to direct capping with an adhesive system. *Am J Dent* 2000; 13:81-87.

9. Craig RG. *Restorative Dental Materials*. 10 Edition, C V Mosby, St. Louis 1997; 137-171.

10. Spagnuolo G, Galler K, Schmalz G, Cosentino C, Rengo S, Schweikl H. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase amplifies TEGDMA-induced apoptosis in primary human pulp cells. *J Dent Res* 2004; 83:703-704.

11. Spagnuolo G, Mauro C, Leonardi A, Santillo M, Paterno R, Schweikl H, Awedimento EV, Rengo S. NF- κ B protection against apoptosis induced by HEMA. *J Dent Res* 2004; 83:837-842.

12. Issa Y, Watts DC, Bruton PA, Waters CM, Duxbury AJ. Resin composite monomers alter MTT and LDH activity of human gingival fibroblast in vitro. *Dent Mater* 2004; 20:12-20.

13. Yildiz D, Liu YS, Ercal N, Armstrong DW. Comparison of pure nicotine – and smokeless tobacco extract–induced toxicities and oxidative stress. *Arch Environ Contam Toxicol* 1999; 37:434–439.

La obtención del índice de utilización de estancias en el Sistema Sanitario Público de Andalucía

RATIO OF OBSERVED TO EXPECTED LENGTH OF STAY IN THE ANDALUSIAN PUBLIC HEALTH SERVICE

Francisco Javier Moreno Rodríguez

Complejo Hospitalario de Jaén. Servicio de Atención al Ciudadano.

Resumen

Objetivo: Mostrar las insuficiencias metodológicas de los dos procesos de obtención del índice de utilización de estancias (IUE) en el Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA), realizados por el Servicio Andaluz de Salud (SAS) y por la Escuela Andaluza de Salud Pública (EASP), y proponer un método teórico válido.

Material y métodos: Ambas instituciones han aplicado el procedimiento de comparación sobre la media a las altas producidas en el SSPA durante el año 2008. El SAS expresa los valores del IUE con datos puntuales y establece una clasificación de cinco categorías. La EASP no muestra los valores de forma numérica, sino mediante la asignación de símbolos a los tres grados de una escala obtenida con un nivel de confianza del 99,9%.

Resultados: La EASP no muestra los valores esperados de estancia media de cada hospital. En 15 de los 33 hospitales del SSPA, el IUE no es distinto de la unidad.

Discusión: La metodología empleada por el SAS no es válida porque no responde a criterios estadísticos y la aplicada por la EASP es inadecuada por la escasa información que aporta. Alternativamente, se ha propuesto el método epidemiológico-estadístico mediante la formulación de un contraste de hipótesis y la estimación del IUE por intervalo de confianza.

Palabras clave: Gestión, grupos diagnósticos relacionados (GDR), calidad de la atención de salud, eficiencia.

Abstract

Objective: To demonstrate the methodological shortcomings of the two processes used to calculate the ratio of observed to expected length of stay (OLOS/ELOS) in the Andalusian Public Health Service by the Andalusian Health Service (AHS) and the Andalusian School of Public Health (ASPH), and to propose a theoretical valid method.

Material and methods: Both institutions used comparison of mean discharge figures in the Andalusian Public Health Service during 2008. The AHS expresses OLOS/ELOS data as single values without confidence intervals and establishes a five-category classification. The ASPH does not report values in numerical form but with a set of symbols on a scale of three levels, with 99.9% confidence.

Results: The ASPH does not report the expected mean length of stay values for each hospital. At 15 of the 33 hospitals in the Andalusian Public Health Service, the OLOS/ELOS does not differ from unity.

Discussion: The method used by the AHS is not valid because it does not reflect statistical criteria and that used by the ASPH is inadequate because of limitations in the information it provides. As an alternative I propose the epidemiological-statistical method, based on hypothesis-testing, to obtain single-figure values for OLOS/ELOS with confidence intervals for each hospital.

Key words: Management, diagnosis-related groups (DRG), quality of health care, efficiency.

1. Introducción

En el Contrato Programa suscrito por la Consejería de Salud con el Servicio Andaluz de Salud (SAS) para hacer efectivos los

compromisos que en materia de atención sanitaria ha establecido la Junta de Andalucía para el año 2009, consta fehacientemente, en el apartado de actividad asistencial correspondiente a los objetivos comunes a

todos los hospitales, que “el hospital ajustará su índice de utilización de estancias a la unidad en el caso de que se encuentre por encima de ésta” (1).

Al margen de que, dado que el cálculo de este índice se realiza mediante una comparación sobre la media, el cumplimiento de tal objetivo sea técnicamente imposible para un gran número de hospitales (a no ser que simultáneamente converjan también hacia la unidad aquellos hospitales que tengan su índice por debajo de la misma), es de interés destacar la importancia de los indicadores de gestión para la evaluación correcta de la eficiencia sanitaria.

De otro lado, la Escuela Andaluza de Salud Pública (EASP), empresa pública dependiente de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía que presta servicios de formación y de consultoría al SAS, es el organismo concertado para la elaboración de los cinco indicadores de calidad correspondientes al área de actividad asistencial, entre los que figura en primer lugar el índice de utilización de estancias (IUE), aun sin ser denominado de tal modo, sino meramente como “estancia media” (2,3). Se pretende poner de manifiesto las insuficiencias metodológicas de los dos procesos de obtención del IUE en el Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA), ya sea como indicador de gestión por parte del SAS o como indicador de calidad por parte de la EASP, y proponer un nuevo modelo teórico.

2. Materiales y métodos

En el SSPA, el IUE correspondiente al año 2008 se ha obtenido mediante la explotación del conjunto mínimo básico de datos (CMBD), utilizando el sistema de clasificación de pacientes de los grupos diagnósticos relacionados (GDR) en la versión 23.0 de All Patients.

Los diagnósticos y procedimientos se han codificado siguiendo la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión, Modificación Clínica (CIE-9-MC), 6ª edición, publicada en castellano por el Ministerio de Sanidad. Se han excluido de todos los análisis los GDR 468, 469, 470, 476 y 477, por su

inespecificidad. Finalmente, las altas válidas han sido 562.041 (3,4,5).

El primer paso del análisis es la exclusión de los outliers o valores extremos. En el SSPA “se consideran registros outliers aquellos cuya estancia está por encima del denominado punto de corte que se establece para cada GDR mediante la siguiente fórmula:

Percentil 75 + 1,5 (Percentil 75 - Percentil 25)” (5). Para cada GDR, la estancia media (EM) sin valores extremos es la EM estándar que se utiliza para el cálculo de la EM esperada según la casuística propia de cada hospital. El IUE compara el consumo real de estancias del hospital con el esperado para su casuística ($IUE = EM \text{ observada} / EM \text{ esperada}$). En el SAS, los valores del IUE se expresan mediante estimadores puntuales y se muestran acompañados de las denominadas “alertas cromáticas”, estableciéndose cinco categorías con las siguientes equivalencias: azul oscuro: $IUE < 0,85$; azul claro: $0,85 \leq IUE < 0,95$; verde: $0,95 \leq IUE < 1,05$; naranja: $1,05 \leq IUE < 1,15$; rojo: $IUE \geq 1,15$ (4,6).

El indicador de calidad es definido por la EASP como “estancia media de los pacientes hospitalizados” y se calcula mediante la “comparación de los intervalos de confianza al 99,9 % del valor observado para cada hospital respecto al valor esperado teniendo en cuenta la casuística atendida y el grupo de hospital al que pertenece”. El IUE no se muestra de forma numérica, sino mediante la asignación de un símbolo a cada uno de los tres valores de una escala (●, ◐, ○), obtenida en función de que “la estancia media en el hospital sea menor, similar o mayor que la esperada” (2,3).

3. Resultados

En el año 2008, el número total de altas analizadas en el SSPA fue de 562.041. A estas altas correspondieron 4.247.605 estancias, obteniéndose una EM global de 7,56. El número de estancias esperadas que consta fue asimismo de 4.247.605 y la EM esperada fue igualmente de 7,56. En el conjunto de todos los hospitales el IUE adquiere el valor de la unidad, tanto cuando el análisis se realiza para la totalidad de las altas como cuando se limita a cada uno de los cuatro grupos de hospitales (4). Tabla 1.

HOSPITAL	ALTAS	ESTANCIAS	ESTANCIA MEDIA	ESTANCIAS ESPERADAS	ESTANCIA MEDIA ESPERADA	I U E GLOBAL	I U E GRUPO
HOSPITALES REGIONALES							
Virgen del Rocío (Sevilla)	51.527	393.656	7,64	409.156	7,94	0,96	0,92
Virgen Macarena (Sevilla)	34.699	301.786	8,70	280.775	8,09	1,07	1,02
Virgen de las Nieves (Granada)	32.141	273.600	8,51	260.338	8,10	1,05	1,00
Reina Sofía (Córdoba)	41.527	351.356	8,46	332.516	8,01	1,06	1,01
Regional de Málaga	37.087	326.236	8,80	292.167	7,88	1,12	1,07
Complejo Hospitalario de Jaén	24.236	206.321	8,51	191.341	7,89	1,08	1,02
HOSPITALES de ESPECIALIDADES							
Señora de Valme (Sevilla)	23.442	167.995	7,17	173.141	7,39	0,97	0,95
Puerta del Mar (Cádiz)	21.096	194.664	9,23	172.405	8,17	1,13	1,11
Campo de Gibraltar - Algeciras (Cádiz)	17.596	132.795	7,55	122.399	6,96	1,08	1,07
Jerez de la Frontera (Cádiz)	20.820	155.018	7,45	153.053	7,35	1,01	1,00
Puerto Real (Cádiz)	15.745	107.896	6,85	111.033	7,05	0,97	0,97
San Cecilio (Granada)	21.023	162.087	7,71	152.773	7,27	1,06	1,04
Virgen de la Victoria (Málaga)	20.688	185.035	8,94	179.100	8,66	1,03	1,02
Costa del Sol - Marbella (Málaga)	19.052	104.919	5,51	129.426	6,79	0,81	0,80
Juan Ramón Jiménez (Huelva)	22.203	177.535	8,00	169.681	7,64	1,05	1,04
Torrecaídas (Almería)	26.888	203.479	7,57	205.594	7,65	0,99	0,98
HOSPITALES COMARCALES I							
Infanta Margarita - Cabra (Córdoba)	10.313	64.870	6,29	73.830	7,16	0,88	0,98
Infanta Elena (Huelva)	12.167	69.861	5,74	78.426	6,45	0,89	0,97
San Agustín - Linares (Jaén)	9.468	52.255	5,52	57.797	6,10	0,90	0,99
San Juan de la Cruz - Ubeda (Jaén)	9.690	62.618	6,46	66.937	6,91	0,94	1,01
Poniente - El Ejido (Almería)	12.805	83.769	6,54	87.393	6,82	0,96	1,04
HOSPITALES COMARCALES II							
La Merced - Osuna (Sevilla)	9.504	60.742	6,39	63.377	6,67	0,96	1,12
Baza (Granada)	5.444	33.877	6,22	38.627	7,10	0,88	1,03
Santa Ana - Motril (Granada)	8.906	47.618	5,35	59.749	6,71	0,80	0,94
Pozoblanco (Córdoba)	5.590	37.660	6,74	42.154	7,54	0,89	1,04
Antequera (Málaga)	7.024	44.021	6,27	48.686	6,93	0,90	1,05
Ronda (Málaga)	5.515	36.006	6,53	38.708	7,02	0,93	1,09
La Axarquía - Vélez-Málaga (Málaga)	7.834	53.315	6,81	52.628	6,72	1,01	1,18
Riotinto (Huelva)	4.276	26.714	6,25	28.882	6,75	0,92	1,06
Andújar (Jaén)	4.564	20.287	4,45	32.964	7,22	0,62	0,72
Huercal-Overa (Almería)	7.598	45.545	5,99	49.981	6,58	0,91	1,06
Aljarafe (Sevilla)	8.095	50.825	6,28	67.736	8,37	0,75	0,87
Montilla (Córdoba)	3.478	13.244	3,81	24.832	7,14	0,53	0,63
TOTAL ANDALUCÍA	562.041	4.247.605	7,56	4.247.605	7,56	1,00	1,00

Tabla 1. El IUE global y por grupo de hospital del SSPA en el año 2008, según el SAS (4).

En la tabla de resultados del indicador de calidad no figura la EM esperada de cada hospital, referencia de comparación para el cálculo del IUE. Los símbolos asignados a los 33 hospitales del SSPA informan de que la EM esperada está incluida en el intervalo de

confianza de la EM observada en 15 de ellos, es inferior en 10 y está por encima en 8 hospitales. Los dos tipos de hospitales comarcales no se han diferenciado en el análisis y aparecen con la misma EM grupal de 6,15 (3). Tabla 2.

La inclusión de los hospitales en los diferentes grupos difiere según uno u otro organismo público y así, por ejemplo, el Complejo Hospitalario de Jaén consta para el SAS de forma correcta como un hospital regional, mientras que la EASP lo incluye en el grupo de hospitales de especialidades (3,4).

muestra, eligiendo aquélla que más diste de la media" (7), y así, con ese doble sentido simétrico, viene recogido en la publicación oficial del Ministerio de Sanidad "Indicadores clave del Sistema Nacional de Salud", en la cual, dentro del apartado de estándares comparativos del Sistema Sanitario, se

especifica que "los valores extremos son las altas superiores o inferiores a un determinado valor, denominado punto de corte, el cual se establece para cada GDR mediante el siguiente cálculo: Punto de corte inferior: Estancia del GDR por debajo de la cual se considera caso extremo, mediante la fórmula: Percentil 25 - 1,5 (Percentil 75 - Percentil 25). Punto de corte superior: Estancia del GDR por encima de la cual se considera caso extremo, mediante la fórmula: Percentil 75 + 1,5 (Percentil 75 - Percentil 25)" (8). No obstante, quizás porque la fórmula del punto de corte inferior da lugar generalmente a valores de estancia negativos, en el SSPA sólo se aplica el punto de corte superior para la detección de los valores extremos. Como consecuencia, quedan excluidas del análisis las altas con estancias más

GRUPO DE HOSPITAL	EM GRUPO	EM (INTERVALO DE CONFIANZA)	SÍMBOLO
HOSPITALES REGIONALES			
Virgen del Rocío (Sevilla)	8,34	7,43 - 7,78	●
Virgen Macarena (Sevilla)	8,34	8,50 - 8,88	○
Virgen de las Nieves (Granada)	8,34	8,29 - 8,75	◐
Reina Sofía (Córdoba)	8,34	8,23 - 8,65	◐
Regional de Málaga	8,34	8,56 - 9,01	○
HOSPITALES DE ESPECIALIDADES			
Señora de Valme (Sevilla)	7,93	6,96 - 7,34	●
Puerta del Mar (Cádiz)	7,93	8,84 - 9,56	○
Jerez de la Frontera (Cádiz)	7,93	7,24 - 7,63	◐
Puerto Real (Cádiz)	7,93	6,58 - 7,07	●
San Cecilio (Granada)	7,93	7,44 - 7,92	◐
Virgen de la Victoria (Málaga)	7,93	8,62 - 9,19	◐
Juan Ramón Jiménez (Huelva)	7,93	7,72 - 8,21	◐
Complejo Hospitalario de Jaén	7,93	8,22 - 8,78	○
Torrecaídas (Almería)	7,93	7,32 - 7,79	●
HOSPITALES COMARCALES I			
Punta de Europa - Algeciras (Cádiz)	6,15	7,44 - 8,19	○
Infanta Margarita - Cabra (Córdoba)	6,15	6,07 - 6,50	◐
Costa del Sol - Marbella (Málaga)	6,15	5,33 - 5,68	●
Infanta Elena (Huelva)	6,15	5,45 - 6,01	◐
San Agustín - Linares (Jaén)	6,15	5,30 - 5,73	◐
San Juan de la Cruz - Úbeda (Jaén)	6,15	6,17 - 6,75	◐
HOSPITALES COMARCALES II			
La Merced - Osuna (Sevilla)	6,15	6,13 - 6,65	○
La Línea de la Concepción (Cádiz)	6,15	6,64 - 7,31	○
Baza (Granada)	6,15	5,83 - 6,60	◐
Santa Ana - Motril (Granada)	6,15	5,10 - 5,58	●
Pozoblanco (Córdoba)	6,15	6,24 - 7,18	◐
Antequera (Málaga)	6,15	5,97 - 6,52	◐
Ronda (Málaga)	6,15	6,18 - 6,80	○
La Axarquía - Vélez-Málaga (Málaga)	6,15	6,47 - 7,11	○
Riotinto (Huelva)	6,15	5,88 - 6,61	◐
Andújar (Jaén)	6,15	3,97 - 4,34	●
Huercal-Overa (Almería)	6,15	5,70 - 6,23	◐
Poniente - El Ejido (Almería)	6,15	6,28 - 6,77	○
Aljarafe (Sevilla)	6,15	5,99 - 6,53	●

Tabla 2. El IUE por grupo de hospital del SSPA en el año 2008, según la EASP (3).

4. Discusión

El valor extremo es un concepto estadístico que se define a través de una prueba de hipótesis propia, aplicada "a la observación sospechosa más grande o más pequeña de la

prolongadas, por lo que para cada GDR la EM sin outliers es siempre igual (en el caso de que no hubiera ningún valor extremo) o menor que la EM inicial. Una vez realizado el proceso de eliminación de los valores extremos, el número de altas debería ser necesariamente

menor que las 562.041 primeras y el número de estancias sería asimismo inferior a las 4.247.605 con que se contaba de inicio. A este respecto, llama la atención que en la relación de datos y estadísticos que se incluyen para cada GDR (peso, número de altas, estancia media, mediana, percentil 25, percentil 75, percentil 95, desviación típica, coeficiente de variación, punto de corte y estancia media sin outliers) no figure, después del punto de corte, el número de altas resultante para el que se obtiene la estancia media sin outliers (5). En cambio, en las estadísticas elaboradas por el Ministerio de Sanidad, que constituyen los datos de referencia para el análisis comparativo de la casuística y del funcionamiento de los hospitales del Sistema Nacional de Salud, se hace constar, cumpliendo la norma estatal, no solamente el número de altas válidas, sino también el de valores extremos de estancia y el de altas depuradas, bajo la relación matemática siguiente: Altas válidas – valores extremos = Altas depuradas (9).

La obtención del IUE exige un proceso diferenciado de estandarización de los datos en función del ámbito de estudio, global o por grupo de hospital, ya que la EM estándar de cada GDR puede variar según el número de altas que se incluyan en el análisis. Teniendo en cuenta que el indicador se calcula “comparando los centros entre sí (benchmarking sobre la media)” (2,3), la EM real y la esperada coinciden necesariamente en el ámbito de análisis. Es correcto, por tanto, que el IUE sea la unidad para el conjunto de los hospitales cuando el análisis incluye la totalidad de las altas del SSPA, pero ese dato global deja de ser pertinente cuando el estudio se realiza por grupos de hospitales. En el SAS, la notación del IUE mediante un dato puntual sin intervalo de confianza obedece a la idea de que no es un estimador lo que se ha calculado, sino el parámetro mismo de la población del hospital, pues es de la totalidad de ésta y no de una muestra de la que se ha obtenido el indicador. Por el contrario, la EASP presenta los datos de la EM de cada hospital sin el estimador puntual y con un intervalo de confianza al 99,9%, por cuanto “el valor observado para cada hospital no necesariamente puede considerarse como un valor determinista” (2,3). De la comparación del intervalo de confianza de la EM observada con el valor de la EM esperada del hospital, que no aparece en la tabla de resultados, se obtiene el símbolo correspondiente a uno de los tres valores con que puede concluir el test de hipótesis que

tácitamente se lleva a efecto para cada hospital. Pero el planteamiento debe ser general, con una perspectiva epidemiológica, basándose en el hecho de que el total de altas de un hospital es una muestra del universo de altas hospitalarias del SSPA. Se formularía entonces una prueba de hipótesis en la que, si el IUE es la unidad para el conjunto de los hospitales objeto de análisis, la hipótesis nula de igualdad sería $H_0 \equiv IUE=1$ y la hipótesis alternativa $H_1 \equiv IUE \neq 1$. Dado que la prueba es bilateral, habría tres posibles resultados: $IUE < 1$; $IUE = 1$; $IUE > 1$. Además, la conclusión obtenida a partir de la realización de un test de hipótesis a un nivel de significación determinado debe ser complementada con la estimación puntual y del intervalo de confianza del indicador (7). Sin embargo, en la EASP “se ha huido de la agregación de los indicadores en un valor de posición global, proponiendo la visualización del perfil del hospital”, ya que no es su intención establecer “ningún ranking global” (2,3). No es por ello casualidad que la EM observada se exprese sin el estimador puntual ni que la EM esperada no se muestre, pues el cociente de ambos datos representa justamente la estimación puntual del IUE de cada hospital. Cuando se dispone de una muestra desmesurada, como es el caso de las miles de altas producidas anualmente en cada hospital del SSPA, la potencia estadística es tan alta que casi cualquier resultado puede llegar a ser significativo. Para evitar este efecto, la EASP ha optado por aumentar el nivel de confianza convencional del 95% hasta el nivel límite del 99,9%. Este valor, extremadamente conservador, da lugar, pese a la amplitud de la muestra, a intervalos de confianza tan grandes que casi la mitad de los hospitales del SSPA no han obtenido resultados estadísticamente significativos y han sido clasificados en la categoría central, esto es, en la que no se aprecian diferencias en ningún sentido entre la EM observada y la esperada. En última instancia, cuando la muestra es muy grande, es preciso decidir cuál es la primera alternativa relevante del estadístico de contraste, es decir, la mínima diferencia de interés $IUE - 1$ que debe ser detectada como significativa por el test y, en función de la misma, con objeto de que el resultado del contraste de hipótesis responda al interés de la gestión, establecer el nivel de confianza correspondiente (7). Así pues, aun sin tener en cuenta las altas con valores extremos de estancia hospitalaria, ninguna de las dos metodologías empleadas en el SSPA para la obtención del IUE es adecuada, por

diferentes motivos. El método utilizado por el SAS no es válido porque no atiende a un criterio estadístico. La EASP, por su parte, aunque no plantea el problema en los términos apropiados, sí lleva a cabo la preceptiva prueba de hipótesis, si bien no acompaña las conclusiones de ésta con los valores del IUE. Alternativamente, se ha propuesto el método epidemiológico-estadístico mediante la formulación de un contraste de hipótesis al nivel de significación conveniente y la estimación puntual del IUE y de su intervalo de confianza.

Referencias

1. Servicio Andaluz de Salud. Contrato Programa 2009. Servicio Andaluz de Salud, Consejería de Salud, Junta de Andalucía. Sevilla, 2009.
2. Servicio Andaluz de Salud, Escuela Andaluza de Salud Pública, Instituto de Estudios Sociales de Andalucía / CSIC. Información sobre actividad y calidad de los hospitales del Sistema Sanitario Público de Andalucía 2004. Documento general de características técnicas. Disponible en <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud>.
3. Servicio Andaluz de Salud, Escuela Andaluza de Salud Pública, Instituto de Estudios Sociales de Andalucía / CSIC. Información sobre actividad y calidad de los hospitales del Sistema Sanitario Público de Andalucía 2008. Disponible en <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud>.
4. Servicio Andaluz de Salud. Conjunto Mínimo Básico de Datos: Grupos Relacionados por el Diagnóstico. Andalucía 2008. Servicio Andaluz de Salud, Consejería de Salud, Junta de Andalucía. Sevilla, 2009.
5. Servicio Andaluz de Salud. Estadísticos Andaluces de los Grupos Relacionados por el Diagnóstico. CMBDA 2008. Servicio Andaluz de Salud, Consejería de Salud, Junta de Andalucía. Sevilla, 2009.
6. Servicio Andaluz de Salud. Indicadores por Servicio / Unidad y Hospital. CMBD 2008. Servicio Andaluz de Salud, Consejería de Salud, Junta de Andalucía. Sevilla, 2009.
7. Martín Andrés A, Luna del Castillo JD. Bioestadística para las ciencias de la salud. Ediciones Norma-Capitel. Madrid, 2004.
8. Instituto de Información Sanitaria. Indicadores clave del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 2007.
9. Ministerio de Sanidad y Consumo. Registro de Altas de los Hospitales Generales del Sistema Nacional de Salud. CMBD. Norma Estatal 2007. Disponible en <http://www.msc.es/estadEstudios/estadísticas/cmbd>.

Angioedema: diagnóstico y tratamiento

ANGIOEDEMA: DIAGNOSIS AND TREATMENT

J. Orgaz Molina (1), M. I. Soriano Hernández (1), H. Husein El Ahmed (1), M. J. Espiñeira Carmona (1), S. Arias Santiago (1)

1) Departamento de Dermatología. Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

Resumen

El angioedema es una tumefacción de dermis de la piel y tejido conjuntivo de mucosas debido a vasodilatación y edema. El hecho de que el angioedema interese al tejido conjuntivo de distintas mucosas tiene el riesgo vital de afectar a la vía aérea superior. Por tanto, nos encontramos con un síndrome de máximo interés como objeto de estudio por parte del clínico. Por una parte, es una entidad que puede tener consecuencias fatales, por otra, su exploración clínica es altamente inespecífica para orientar su etiología. De esta manera, en esta revisión se propone exponer las diferentes causas que pueden conducir a un angioedema para ayudar en la orientación diagnóstica al clínico en su práctica habitual y el manejo terapéutico del mismo.

Palabras clave: angioedema, diagnóstico, tratamiento.

Abstract

Angioedema is a swelling of the dermis and connective tissue of mucous due to vasodilatation and edema. The fact that angioedema interests mucosal tissues is a risk of affecting the upper airway. Therefore we have a syndrome of great interest as study object by the clinician. On the one hand, it is an entity that can have fatal consequences, on the other, the clinician examination is highly unspecific to guide its etiology. Thus, in this review we try to expose the main different causes that can lead to angioedema to help clinician in diagnostic practice and management thereof.

Key words: angioedema, diagnosis, treatment.

1. Patofisiología

El edema del cuadro clínico viene determinado por un aumento de la permeabilidad secundario a la acción de distintas sustancias vasoactivas. Pueden derivar del mastocito (tanto moléculas preformadas, histamina o proteasas, como moléculas sintetizadas de novo, derivados del ácido araquidónico –PGD₂, cisteinil leucotrienos...-), de células migradas desde la sangre (macrófagos, linfocitos, eosinófilos...) o agentes procedentes del plasma y fluido tisular como la bradiquinina. El mastocito es la célula diana en el caso de algunas formas de angioedema. Así, en el angioedema agudo alérgico, a través de los receptores de alta afinidad de IgE –FcεRI-, un antígeno reacciona con una IgE sensibilizada al mismo y activan reacciones intracelulares conducentes a la liberación de

sustancias vasoactivas del mastocito. También esta es la célula principal en el desarrollo de angioedema inducido por AINE, tanto en la forma inmunológica (que es un angioedema alérgico agudo) como en la forma no inmunológica. En esta última, la farmacodinamia del fármaco genera una desviación metabólica orientada hacia los productos derivados de la leucotrieno oxigenasa. En otras formas de angioedema se ha visto que la bradiquinina es la molécula determinante del cuadro de angioedema. En este punto sería importante, si no un exhaustivo repaso fisiopatológico, al menos señalar algunas de las principales enzimas y productos metabólicos que interaccionan con la bradiquinina con objeto de entender mejor la naturaleza del angioedema y el por qué de algunos tratamientos.

Inhibidor de C1 (Inh C1):

- Inhibe la actividad de la calicreína
- Inhibe el factor XIIa

Factor XIIa: da lugar a la formación de Calicreína a partir de precalicreína.

Calicreína: permite la activación del factor XII (cerrando el círculo de retroalimentación positiva entre calicreína y factor XII) y da lugar a la bradiquinina a partir de quinínógenos de alto peso molecular. Consecuentemente, se puede comprender que la falta de inhibidor C1 conduzca a la formación de bradiquinina. Este es el núcleo principal de la fisiopatología del angioedema, esencial para la comprensión del cuadro. En el desarrollo de las distintas causas de angioedema se darán los apuntes pertinentes para comprender aspectos concretos de cada entidad.

2. Clínica

Viene derivada del edema generado tanto en dermis como a nivel del tejido conectivo de distintas mucosas. Por tratarse de un edema de dermis profundo, da lugar a una tumefacción de la piel de bordes mal definidos sin prurito asociado que lo diferencia clínicamente de la urticaria (Tabla 1).

El edema de aparato digestivo puede provocar dolor abdominal, incluso obstrucción; el edema de vías respiratorias puede generar dificultad respiratoria con consecuencias potenciales fatales; otras manifestaciones menos comunes son el edema cerebral o el derrame pleural.

3. Clasificación del angioedema

Clásicamente diferenciados en función de la fisiopatología en aquellos mediados por bradiquinina, los derivados de la degranulación del mastocito, también existen formas idiopáticas. Los angioedemas adquiridos suelen asociarse a urticaria, con la excepción de los generados por inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECA), por antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II) y por déficit adquirido de Inh C1. A continuación expondremos las particularidades de las principales causas (Figura 1).

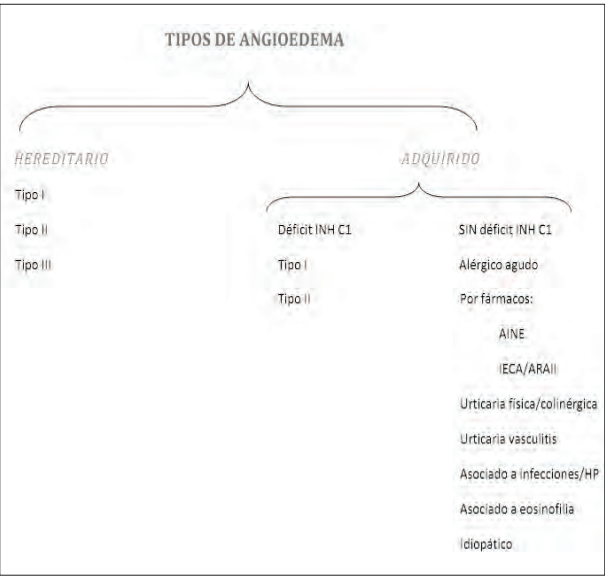


Figura 1.

ANGIOEDEMA POR DÉFICIT INHC1

Angioedema hereditario.

Presenta una herencia autosómica dominante, con una incidencia documentada que varía entre 1:10000(1) a 1:150000

	URTICARIA	ANGIOEDEMA
ANATOMÍA PATOLÓGICA	Afectación dermis PAPILAR: - Vasodilatación - Edema - Infiltrado perivascular	Afectación dermis RETICULAR y TEJIDO SUBCUTÁNEO - Vasodilatación - Edema - Escaso infiltrado perivascular, salvo en origen alérgico (aumento eosinófilos)
LOCALIZACIÓN	Piel	Piel y mucosas
DURACIÓN	< 24 horas	48 - 72 horas (a veces más tiempo)
COLOR DE LA LESIÓN	Rojo	Rosado / Color piel
CONTORNO	Definido	Mal definido
SÍNTOMAS	Prurito	Quemazón (Dolor en zonas poco distensibles)

Tabla 1.

personas(2). Afecta a todas las razas y no hay diferencias entre sexos. El 75% de los pacientes presentan angioedema de localización en una extremidad como primer signo, en lugar de la cara.

El elemento clave en esta forma de angioedema es el déficit del inhibidor del primer elemento del complejo del complemento (Inh C1). Su déficit se puede explicar por una falta cuantitativa del mismo (AEH tipo I, constituyendo aproximadamente el 85% de los AEH) o falta de función del mismo, incapaz de inhibir la C1 esterasa (AEH tipo II, que constituye aproximadamente el 15% de los AEH). Las alteraciones genéticas son distintas y heterogéneas en ambos casos(3). En el tipo II las mutaciones suelen ocurrir en el sitio activo del enzima (aminoácido 444), mientras que en el tipo I las mutaciones son más variables. En cualquier caso, el resultado final es la falta de inhibición de la calicreína, la cual conduce a una sobreproducción de bradiquinina.

Angioedema adquirido.

Es una forma muy poco frecuente, cuya prevalencia, difícil de calcular, ha sido estimado por Cicardi y Zanichelli en 1:100000 a 1:500000(4).

Como en el caso del angioedema hereditario, el problema radica a nivel del Inh C1. No obstante, en este caso el problema no es una alteración en la síntesis determinada por una mutación. En el caso del AEA el Inh C1 se sintetiza como un producto normal tanto cuantitativa como funcionalmente. Fue descrito por primera vez por Caldwell en 1972(5), en el contexto de un linfoma. De forma similar al AEH, se distinguen dos subtipos: Tipo I: el inh C1 se cataboliza de forma acelerada en comparación con personas sanas y con AEH(6). Se produce una respuesta anti-idiotipo frente a inmunoglobulinas en suero o en membrana de superficie celular; la unión antiidiotipo-idiotipo da lugar a un inmunocomplejo que activa en exceso el C1, generando consumo de C2 y C4. El catabolismo excesivo del inh C1 da lugar a bajos niveles en suero(7). Tipo II: el inh C1 puede presentar un nivel normal o incluso aumentado pero se encuentra inactivado. Clínicamente no hay diferencias significativas entre las formas hereditarias y adquiridas. Aquellos datos diferenciales que merecen ser comentados son: Edad de inicio: ocurre en más del 90% en las primeras 2 décadas de vida en el caso del AEH; lógicamente, en el caso del AEA, en virtud de la patología a la que se asocia suele manifestarse a partir de los 40 años(4).

Localización angioedema cutáneo: mientras que es típica la afección de las extremidades en el AEH, en el AEA parece ser más frecuente a nivel de la cara(8). Dolor abdominal: es un síntoma altamente referido en los pacientes con AEH (cerca del 80% de los pacientes(4)), mientras que se registra en un 30%(8) y menos de un 50%(4).

ANGIOEDEMA HEREDITARIO TIPO III

Fue descrito por primera vez en el 2000 de forma independiente por un grupo de investigadores norteamericano y europeo(9,10). Se ha descrito una familia en la que los individuos sufrían angioedema exclusivamente en caso de embarazo, contracepción hormonal oral o terapia hormonal sustitutiva(9). Sin embargo, patrones diferentes y más variables se han descrito en otras familias(10). Algunos individuos sufren angioedema antes de la menarquía con exacerbación en la pubertad y/o con altos niveles estrogénicos; en algunos casos sufren angioedema incluso con niveles bajos o normales de estrógenos. Generalmente afecta a mujeres; no obstante, últimamente se han descrito casos familiares con hombres afectados(11,12,13). En cuanto a las características genéticas no se han demostrado mutaciones a nivel del gen que codifica el Inh C1 (a diferencia de las formas clásicas de AEH). Sí se han mostrado diferentes mutaciones a nivel de factor XII de Hageman y polimorfismos a nivel de las enzimas aminopeptidasa o la enzima convertidora de angiotensina, relacionadas con la degradación de la bradiquinina(14,15). Estas mutaciones, de una forma u otra, tienen como consecuencia final el aumento de la bradiquinina y su metabolito activo (des-Arg9-bradiquinina), claves en el desarrollo final del angioedema. Por tanto, se puede definir como un grupo heterogéneo desde el punto de vista genético y clínico que tienen en común el aparecer o exacerbarse de forma dependiente a estados estrogénicos, el tener un carácter familiar y presentar un nivel de C3, C4 y Inh C1 normal (incluso durante el ataque agudo).

ANGIOEDEMA ALÉRGICO AGUDO

Es una reacción mediada por IgE en respuesta a múltiples antígenos diferentes. Los principales alérgenos asociados son alimentos, derivados de penicilina, picadura insectos, radiocontraste. Suelen

manifestarse tras 1-2 horas tras la exposición al alérgeno responsable.

ANGIOEDEMA DE CAUSA FARMACOLÓGICA

Angioedema por aine.

Los AINE parece ser que producen angioedema debido a su farmacodinamia y no tanto por motivos de hipersensibilidad tipo I. La inhibición de la ciclooxigenasa 1 (COX-1) hace que el ácido araquidónico derive su metabolismo hacia la vía de la lipooxigenasa, produciendo una sobreproducción de leucotrienos. Sin embargo, los inhibidores selectivos de la COX-2 son bien tolerados(16).

Angioedema inducido por ieca/ara-II.

La incidencia de angioedema por IECA se estima entre un 0,1-0,7%(17,18). La enzima convertidora de angiotensina (ECA) se encarga de la degradación de la bradiquinina(19,20). De este modo, al inhibir su función se produce como resultado un acúmulo de bradiquinina. Nótese que mientras en las formas de angioedema por déficit de Inh C1 y AEH tipo III el aumento de bradiquinina se debe a un aumento en su producción, aquí el problema es un déficit catabólico. La aparición de angioedema se describen típicamente en las primeras semanas de la toma del IECA(17). No obstante, que aparezca angioedema tras meses del inicio de su toma no descarta que pueda ser el agente responsable(21).

Es bien sabido que entre los efectos adversos más molestos de los IECA se encuentran la tos y el angioedema, derivados de su mecanismo de acción, en el que se elevan los niveles de bradiquinina. Como alternativa surgieron los ARA-II, que concebidos como fármaco que actúa como antagonista de los receptores tipo II de angiotensina II, evitando la interferencia en la citada acción de la ECA. No obstante, en 1995 se describió por primera vez un caso de angioedema por losartán(22).

Posteriormente se describieron múltiples casos más en la literatura sin conocerse el motivo que conducía al angioedema. En los últimos años, sin embargo, se ha comprobado que los ARA-II pueden elevar también los niveles de bradiquinina(23), siendo seguramente esta también la causa del angioedema.

ANGIOEDEMAS ASOCIADOS A TRASTORNO DE CITOQUINAS

Las citoquinas, sustancias segregadas por distintas células en respuesta a un estímulo inmune, son capaces de estimular a su vez la secreción de otras citoquinas. Algunas de las funciones que pueden desempeñar, como la quimiotaxis específica de células inflamatorias o el aumento de la permeabilidad, podrían justificar parte de la patogenia de los cuadros descritos seguidamente.

Angioedema episódico asociado a eosinofilia (Síndrome de Gleich).

Es una rara entidad descrita por Gleich en 1984(24). Es un cuadro que se define clínicamente por episodios recurrentes de angioedema, urticaria, prurito, fiebre y ganancia de peso. Además se caracteriza por presentar una marcada hipereosinofilia (tanto como 108000 leucocitos por microlitro con 88% de eosinófilos en uno de los 4 casos descritos originalmente por Gleich) y aumento de la IgM(25,26). También se ha descrito un aumento de la IgE(27). Su pronóstico es bueno, sin afectación visceral de otros órganos, a diferencia del síndrome hipereosinofílico. Un dato clínico a tener en cuenta es la buena respuesta de los episodios a dosis bajas de corticoides sistémicos(28,29).

Su etiopatogenia no está aún aclarada. No obstante, la mayoría de los investigadores lo asocian a un trastorno en el que se involucran los linfocitos T helper y los eosinófilos. La hipereosinofilia y la presencia de eosinófilos en el infiltrado perivascular de la dermis parece un indicio del papel de estas células en la patogenia. No obstante, el mecanismo primero es desconocido. La hipótesis que apoyan mayor número de investigadores defiende una estimulación de los linfocitos T helper que secretarían citoquinas, entre ellas la IL-5 y 6, con quimiotaxis y activación de los eosinófilos (30-33). En esta activación el eosinófilo produce proteína básica mayor y proteína eosinófila catiónica, responsables de la reacción inflamatoria y de la extravasación de líquido (manifestada como angioedema y pérdida de peso)(24,29).

En su diagnóstico hay que descartar ausencia de atopia, infestación parasitaria,

enfermedades malignas u otras enfermedades enmarcadas en el contexto de la hipereosinofilia (síndrome hipereosinofílico, filariasis tipo Loa Loa en zonas tropicales, síndrome de NERDS, síndrome eosinofilia-mialgias, fascitis eosinofílica o síndrome de Churg-Strauss).

Angioedema no episódico con eosinofilia.

Caracterizado por angioedema y eosinofilia fue diferenciado del cuadro anterior por Chikama y colaboradores(34). Es un cuadro de mayor incidencia en Japón, donde se ha descrito mayoritariamente en mujeres jóvenes de entre 20-40 años(34). Se diferencia clínicamente del síndrome de Gleich en la ausencia de fiebre elevada, una eosinofilia mucho menos marcada(35), además de no presentar recurrencia de episodios y siendo en ocasiones innecesario el tratamiento por su carácter autorresolutivo(36).

URTICARIA VASCULITIS

La urticaria vasculitis se presenta frecuentemente con aspecto de angioedema (42% según Mehregan et al(37). Esto ocurre cuando el proceso vasculítico afecta a los capilares y vénulas postcapilares de la dermis profunda o el tejido subcutáneo(38).

Puede presentar síntomas sistémicos y lesiones extracutáneas como consecuencia de afectación vasculítica fuera de la piel o manifestaciones comunes de otras entidades asociadas a la urticaria vasculitis (lupus sistémico, síndrome de Sjögren, leucemia, infecciones....(39). En caso de sospecha de urticaria vasculitis el diagnóstico requiere biopsia.

ANGIOEDEMA IDIOPÁTICO.

Se define un cuadro como idiopático cuando no se sabe la razón primera que lo causa. Así, en el caso del angioedema se clasificaría como tal en aquellos casos en los que tras una adecuada historia clínica y solicitud de pruebas complementarias pertinentes no se encuentre la etiología. Evidentemente se trata de clasificaciones tendentes a ser minimizadas de forma paralela al avance de la ciencia y su aplicación en la práctica clínica. En este apartado se señalarán algunas de las circunstancias e hipótesis barajadas por los investigadores para algunos casos de angioedema.

Leznoff y colaboradores en 1983(40) los primeros en realizar la asociación entre urticaria/angioedema y autoinmunidad tiroidea. Posteriormente, han sido múltiples trabajos que apoyaron estas primeras observaciones(41-44). No obstante, estos trabajos ponen de manifiesto que en el grupo de urticaria/angioedema crónico hay un porcentaje significativamente estadístico mayor que en la población general de individuos que manifiestan autoinmunidad tiroidea analíticamente. A partir de estas observaciones múltiples autores han probado la terapia hormonal tiroidea en pacientes con urticaria o angioedema sin diagnóstico etiológico refractarios a otros tratamientos(45). Otros autores han evidenciado la existencia de anticuerpos dirigidos contra Fc ϵ RI y anticuerpos contra IgE(46-49), formando inmunocomplejos capaces de activar los Fc ϵ RI de los mastocitos. En ambas circunstancias se produce la degranulación de los mastocitos sin necesidad de mediar ningún alérgeno.

4. Diagnóstico

Como en cualquier proceso diagnóstico en medicina es esencial una historia clínica y exploración adecuadas. Entre aquellos aspectos más relevantes que hay que destacar en la historia clínica son:

Semiología propia del angioedema: sensación más de quemazón que de prurito y habrá dolor si ocurre en zonas poco distensibles. La duración suele ser de unos 2-5 días, a diferencia de los episodios de urticaria que duran unas horas.

Antecedentes familiares (AF): 3 tipos principales de Angioedema hereditario

Antecedentes personales: saber si le ha ocurrido en otras ocasiones o es la primera vez que le ocurre. En caso de haberle ocurrido en otras ocasiones es interesante conocer la frecuencia con que ocurre. Así, si no tenía antecedentes personales de interés y presenta varios episodios en poco tiempo, habrá que sospechar en algún factor externo, probablemente alguna medicación nueva que haya incorporado. Además, independientemente del diagnóstico, es interesante conocer la frecuencia de episodios porque en casos donde el

angioedema es de carácter “endógeno” (no se soluciona con la evitación de factores ambientales, como en el angioedema por déficit de Inh C1), la alta frecuencia de episodios puede ser indicación para profilaxis a largo plazo.

Edad: inicios tempranos pueden orientar a un angioedema hereditario. La pubertad suele ser una edad de inicio tanto del angioedema hereditario por déficit de Inh C1 como para el AEH tipo III.

Factores precipitantes: traumatismos (manipulación dental(50,51)), medicación, relación con estrógenos (embarazo, menstruación, anticoncepción o terapia hormonal sustitutiva(52)), infecciones(53,54). En el caso de la relación con estados estrogénicos, la asociación con AF sin otra causa desencadenante y con valores normales de complemento y Inh C1 deben orientar a AEH tipo III.

Medicación: AINE, IECA, ARA-II pueden ser tanto precipitantes de angioedema por otra causa subyacente como los precipitantes del cuadro.

Otros factores ambientales asociados a con los episodios de angioedema: medicación que provoque cuadro de hipersensibilidad (penicilinas y derivados, contraste radiológico), látex, alimentos, veneno de insectos...

Síntomas asociados al angioedema: como edema de mucosas puede manifestarse a nivel extracutáneo. De este modo, puede haber afectación de aparato digestiva (dolor abdominal, náuseas, diarrea... incluso cuadros obstructivos), vía respiratoria (siendo el cuadro como mayor riesgo vital si se produce obstrucción completa de las vías altas)... Por otra parte, el angioedema puede hallarse en el contexto de una urticaria vasculitis, asociada a su vez a múltiples patologías.

En la exploración encontramos una lesión tumefacta, que puede ser deformante (sobre todo en cara), de bordes mal definidos y que no presenta alta temperatura (a diferencia de los procesos inflamatorios-infecciosos). Puede haber asociación de lesiones habonosas tipo urticaria, las cuales orientarán a angioedemas de carácter adquirido. No obstante, éstas no están presentes en los angioedemas por IECA, ARA-II o déficit adquirido de Inh C1. Será importante explorar con especial atención la vía respiratoria alta y la mucosa oral, asegurándonos que el paciente no presenta dificultad respiratoria. Por la asociación que puede presentar el angioedema por déficit adquirido de Inh C1 con neoplasias hematológicas, especialmente linfoma, es conveniente una exploración de ganglios linfáticos.

Entre las pruebas complementarias y según la orientación diagnóstica de la entrevista médica se puede solicitar: hemograma [valorar la fórmula leucocitaria, eosinofilia (síndrome de Gleich, angioedema no episódico asociado a eosinofilia, infestación parasitaria...)]; nivel de fracción C4 del complemento, actividad y función del Inh C1 (Tabla 2); pruebas adicionales en función de resultados analíticos y sospecha clínica (radiografía de tórax ante sospecha de linfoma o biopsia si se plantea urticaria vasculitis por ejemplo).

5. Tratamiento

En cualquier tipo de angioedema y en primer lugar habrá que atender a las medidas de soporte vital ante un cuadro que provoque obstrucción respiratoria y/o descompensación hemodinámica.

ANGIOEDEMA POR DÉFICIT DE INH C1

Ante un ataque agudo no siempre será necesaria la intervención terapéutica, sobre todo si el episodio es de poca intensidad y afecta a áreas no vitales. En estas circunstancias puede ser suficiente con observación del cuadro, con tendencia a la

	Inh C1 (cantidad)	Función Inh C1	C4	C1q
AEH I	Bajo	Bajo	Bajo	Normal
AEH II	Normal o Alto	Bajo	Bajo	Normal
AEA I	Bajo	Bajo	Bajo	BAJO
AEA II	Normal o Bajo	Bajo	Bajo	BAJO

Tabla 2.

autorresolución. De esta manera, ataques de intensidad menor confinados a la piel pueden no ser tratados o solucionarse con ácido tranexámico oral(55).

Sin embargo, siempre se tratarán los episodios que afecten a cabeza y cuello por menor que sea la intensidad, debido al riesgo de rápida progresión a obstrucción laríngea(56).

Ante un cuadro establecido que requiera tratamiento la mejor opción es la terapia que sustituya el Inh C1 del cual el organismo es deficitario. El Inh C1 derivado de plasma ha mostrado ser eficaz en la atenuación y prevención de ataques de angioedema(57-59). Recientemente han mostrado su eficacia en el tratamiento de los ataques de angioedema dos nuevas medicaciones: Icatibant (antagonista del receptor 2 de la bradiquinina)(60) y Ecallantide (antagonista del receptor de la calicreína)(61). Estudios observacionales demuestran una más rápida mejoría y menor severidad del ataque cuando el Inh C1 se administra de forma temprana(62,63). Es posible que esto ocurra también con icatibant y ecallantide, aunque está por comprobar. En el caso de entidades en las que el angioedema es debido a un trastorno endógeno, como el déficit de Inh C1, el riesgo de padecer un angioedema no desaparece por la simple evitación de un factor ambiental. En estos casos la profilaxis de episodios futuros pueden estar indicados. La profilaxis puede ser a corto plazo cuando se realiza una prevención puntual ante situaciones que generalmente predisponen a un episodio de angioedema, como situaciones estresantes o un procedimiento médico, como extracción dental, cirugía oral, intubación u otras manipulaciones en zonas de generación habitual de angioedema. En la profilaxis a corto plazo el concentrado de Inh C1 es la mejor elección. No obstante, si está disponible el concentrado de Inh C1 y se trata de una intervención médica menor, se puede mantener una actitud expectativa y administrar el Inh C1 sólo si aparece sintomatología. En caso de el concentrado de Inh C1 no esté disponible se debe hacer profilaxis previa con andrógenos atenuados o con antifibrinolíticos 5 días antes de la intervención y 2-5 días postintervención. En caso de intervención médica mayor o intubación la profilaxis siempre debe realizarse(64).

Se realizará una prevención a largo plazo cuando los episodios sean muy frecuentes y/o

severos, cuando haya más de un episodio de dolor abdominal severo al año o algún episodio de angioedema de cabeza o cuello. Los medicamentos. En el AEH los andrógenos atenuados son más efectivos que los antifibrinolíticos(65). Por otra parte, en el déficit adquirido de Inh C1 los antifibrinolíticos (como el ácido tranexámico) parecen ser más efectivos(66).

AEH TIPO III

Hay muy pocos casos referidos en la literatura y no hay ensayos controlados. No obstante, se ha descrito la utilidad del Inh C1 en el tratamiento del episodio agudo de angioedema(67). Tanto corticoides como antihistamínicos se han mostrado ineficaces(67). En cuanto a la profilaxis a largo plazo, el danazol ha mostrado su eficacia en distintos pacientes. Se han mostrado ineficaces los corticoides, los antihistamínicos y el ácido tranexámico(68-70).

ALÉRGICO AGUDO Y ASOCIADO A AINE

Responden a antihistamínicos. En casos intensos puede estar indicado el uso de adrenalina, antihistamínicos y corticoides intravenosos(71). Además es esencial retirar el alérgeno responsable.

ANGIOEDEMA POR IECA/ARA II

Cuando un angioedema se asocia a IECA/ARA II es importante evitar estos fármacos.

ANGIOEDEMA ASOCIADO A HIPEREOSINOFILIA

Responden muy bien a dosis bajas de corticoides sistémicos.

ANGIOEDEMA IDIOPÁTICO

Distintos autores(71,72) recomiendan un protocolo terapéutico progresivo que consta de una primera etapa en la que se administran antihistamínicos no sedantes. En un segundo episodio se administran de forma combinada antihistamínicos no sedantes junto con antihistamínicos sedantes. Cuando la terapia no es suficientemente eficaz en este nivel se asocian fármacos adicionales a los anteriores. De acuerdo a las hipótesis autoinmunes previamente comentadas, la ciclosporina ha mostrado ser eficaz en una dosis de 2,5-4 mg/kg/día en el tratamiento de aquellos cuadros de angioedema en los

que parece haber un cuadro autoinmune subyacente(73). Según el estudio realizado el 80% de los pacientes respondían completa o casi completamente y tras la suspensión del tratamiento 2/3 de los pacientes se mantienen en remisión o presentan un cuadro clínico controlable con tratamiento antihistamínico. Otros recursos terapéuticos son el metotrexate(74), dapsona y otros fármacos inmunosupresores/inmunomoduladores. En cuanto al uso de los glucocorticoides sistémicos no se recomienda su uso habitual puesto que aunque pueden ser bastante eficaces se puede generar un estado de dependencia. De esta manera su uso se recomienda en casos de brotes agudos e intensos durante pocos días a dosis moderadas (20-40 mg/día). Hay que tener en cuenta que en este esquema terapéutico el objetivo no es necesariamente eliminar la sintomatología por completo, sino reducir el picor, la urticaria y el picor a niveles tolerables desde el punto de vista funcional(71,72). En algunos pacientes en los que los tratamientos estándar no son efectivos, encontramos anticuerpos antimicrosomales/antitiroglobulina y hay un estado de hipo o eutiroidismo Heymann(75) recomienda la administración de levotiroxina a una dosis inicial de 1,7 microgramos/Kg/d. Si no hubiera respuesta en 8 semanas habría que suspender el tratamiento. En el caso de que los pacientes respondan deberían suspenderlo tras 1-2 meses de remisión y valorar la evolución; se retrataría en caso de que el paciente sufriera recidiva del cuadro.

Referencias

1. Frank MM. Urticaria and angioedema. In: Gold-man L, Bennett JC, eds. Cecil Textbook of Medicine. 21st ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 2000:1440-1445.
2. Talavera A, Larraona JL, Ramos JL, et al. Hereditary angioedema: an infrequent cause of abdominal pain with ascites. Am J Gastroenterol. 1995;90:471-474.
3. Zuraw BL, Herschbach J. Detection of C1 inhibitor mutations in patients with hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 541-546.
4. Cicardi M, Zanichelli A. Acquired angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol. 2010; 6:14.
5. Caldwell JR, Ruddy S, Schur PH, Austen KF: Acquired C1 inhibitor deficiency in lymphosarcoma. Clin Immunol Immunopathol 1972, 1:39-52.
6. Melamed J, Alper CA, Cicardi M, Rosen FS. The metabolism of C1-inhibitor and C1q in patients with acquired C1-inhibitor deficiency. J Allergy Clin Immunol 1986; 77: 322-336.
7. Geha RS, Quinti I, Ansten KF, Cicardi M, Sheffer A, Rosen FS. Acquired C1-inhibitor deficiency associated with anti-idiotypic antibody to monoclonal immunoglobulins. N Engl J Med. 1985; 321: 534-40.
8. Bouillet-Claveyrolas L, Ponard D, Drouet C, Massot C: Clinical and biological distinctions between type I and type II acquired angioedema. Am J Med 2003, 115:420-1.
9. Binkley KE, Davis A: Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. J Allergy Clin Immunol 2000, 106:546-50.
10. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H: Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. Lancet 2000, 356:213-7.
11. Bork K, Gul D, Dewald G: Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in a family with affected women and men. Br J Dermatol 2006, 154:542-5.
12. Bork K, Gul D, Hardt J, Dewald G: Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course. Am J Med 2007, 120:987-92.
13. Martin L, Raison-Peyron N, Nothen MM, Cichon S, Drouet C: Hereditary Angioedema with normal C1 inhibitor gene in a family with affected women and men is associated with the p.Thr328Lys mutation in the F12 gene. J Allergy Clin Immunol 2007, 120:975-7.
14. Bork K. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor activity including hereditary angioedema with coagulation factor XII gene mutations. Immunol Allergy Clin N Am. 2006; 26: 709-724.
15. Duan QL, Binkley K, Rouleau GA: Genetic analysis of factor XII and bradykinin catabolic enzymes in a family with estrogen-dependent inherited angioedema. J Allergy Clin Immunol 2009, 123:906-10.
16. Zembowicz A, Mastalerz L, Setkowicz L, Radziszewski W, Szczeklik A. Safety of cyclooxygenase 2 inhibitors and increased leukotriene synthesis in chronic idiopathic urticaria with sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Arch Dermatol 2003;139:1577-82.
17. Slater EE, Merrill DD, Guess HA, Rovaince PJ, Cooper WD, Inman WH, Ewan PW. Clinical profile of angioedema associated with angiotensin converting-enzyme inhibition. JAMA 1988 Aug 19; 260:967-70.
18. Bas M, Hoffman TK, Koida G. Evaluation and management of angioedema of the head and neck. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2006 Jun; 14: 170-5.
19. Yang HY, Erdos EG, Levin Y. A dipeptidyl carboxypeptidase that converts angiotensin I and inactivates bradykinin. Biochim Biophys Acta 1970;214:374-376.
20. Yang HY, Erdos EG, Levin Y. Characterization of a dipeptide hydrolase (kininase II: angiotensin I

converting enzyme). *J Pharmacol Exp Ther* 1971;177:291–300.

21. Venable RJ. Angioedema after long-term enalapril use. *J Fam Prac.* 1992; 34: 201-4.

22. Acker CG, Greenberg A. Angioedema induced by the angiotensin II blocker losartan. *N Engl J Med* 1995 Dec 7; 333:1572.

23. Campbell DJ, Krum H, Esler MD. Losartan increases bradykinin levels in hypertensive humans. *Circulation.* 2005 Jan 25; 111:315-20.

24. Gleich GJ, Schroeter AL, Marcoux JP, Sachs MI, O'connell EJ, Kohler PF. Episodic angioedema associated with eosinophilia. *N Engl J Med* 1984;310:1621–6.

25. Ohmoto K, Yamamoto S. Angioedema after interferon therapy for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96:1311-2

26. Butterfield JH, Leiferman KM, Abrams J, Silver JE, Bower J, Gonchoroff N, Gleich GJ. Elevated serum levels of interleukin-5 in patients with the syndrome of episodic angioedema and hypereosinophilia. *Blood.* 1992; 79: 688-92.

27. Morgan SJ, Prince HM, Westerman DA, McCormack C, Glaspole I. Clonal T-helper lymphocytes and elevated IL-5 levels in episodic angioedema and eosinophilia (Gleich's syndrome). *Leuk Lymphoma.* 2003; 44: 1623-5.

28. Lorraine JK. Successful pregnancy in a woman with cyclic angioedema and eosinophilia. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77:497–9.

29. Emonet S, Kaya G, Hauser C. Syndrome de Gleich. *Ann Dermatol Venerol* 2000;127:616–8.

30. Garcia-Abujeta JL, Martin-Gil D, Martin M, Lopez R, Suarez A, Rodriguez F, et al. Impaired type 1 activity and increased NK cells in Gleich's syndrome. *Allergy* 2001;56:1221–5.

31. Mizukawa Y, Shiohara T. The cytokine profile in a transient variant of angioedema with eosinophilia. *Br J Dermatol* 2001;144:169–74.

32. Tillie-Leblond I, Gosset P, Janin A, Salez F, Prin L, Tonnel AB. Increased interleukin-6 production during the acute phase of the syndrome of episodic angioedema and hypereosinophilia. *Clin Exp Allergy* 1998;28:491–6.

33. Okubo Y, Sato E, Hossain M, Ota T, Yoshikawa S, Sekiguchi M. Periodic angioedema with eosinophilia: increased serum level of interleukin-5. *Intern Med* 1995;34:108–11.

34. Chikama R, Hosokawa M, Mujazawa T, Miura R, Suzuki T, Tagami H. Nonepisodic angioedema associated with eosinophilia: Report of 4 cases and Review of 33 young female patients reported in Japan. *Dermatology* 1998;197:321–5.

35. Mizukawa Y, Shiohara T. The cytokine profile in a transient variant of angioedema with eosinophilia. *Br J Dermatol.* 2001; 144: 169-74.

36. Shimasaki AK. [Five cases of nonepisodic angioedema with eosinophilia.] *Rinsho Ketsueki* 2001; 42: 639-43.

37. Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE. Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:441–8.

38. Venzor J, Lee WL, Huston DP. Urticarial vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;23: 201–16.

39. Davis MD, Brewer JD. Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004; 24:183-213.

40. Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol.* 1983; 119: 636-40.

41. Leznoff A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1989; 84: 66-71.

42. Lanigan SW, Short P, Moul P. The association of chronic urticaria with thyroid autoimmunity. *Clin Exp Dermatol.* 1987; 12:335-8.

43. Collet E, Petit JM, Lacroix M, Bensa AF, Morvan C, Lambert D. Urticaire chronique et pathologie thyroïdienne auto-immune. *Ann Dermatol Venerol.* 1995; 122: 413-6.

44. Turktas I, Gokcora, Demirsoy S, Cakir N, Onal E. The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. *Int J Dermatol.* 1997; 36: 187-90.

45. Rumbly JS, Katz JL, Schocket AL. Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 96: 901-5.

46. Hide M, Francis DM, Grattan CEH, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993;328:1599-604.

47. Fiebiger E, Maurer D, Holub H, Stingl G. Serum IgG autoantibodies directed against the alpha chain of Fc epsilon R1: a selectivemarker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients. *J Clin Invest* 1995;96:2606-12.

48. Niimi N, Francis DM, Kermani F, O'Donnell BF, Hide M, Black AK, et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1996;106:1001-10.

49. Ferrer M, Kinet JP, Kaplan AP. Comparative studies of functional and binding assays for IgG anti-Fc epsilon R1 alpha (alpha subunit) in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:672-6.

50. Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med.* 1976;84:580-93.

51. Karlis V, Glickman RS, Stern R, Kinney L. Hereditary angioedema: case report and review of management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*

Endod. 1997;83:462-4.

52. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med.* 2003;114:294-8.

53. Rais M, Unzeiting J, Grant JA. Refractory exacerbations of hereditary angioedema with associated *Helicobacter pylori* infection. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:713-4.

54. Farkas H, Gyeney L, Majthenyi P, Fust G, Varga L. Angioedema due to acquired C1-esterase inhibitor deficiency in a patient with *Helicobacter pylori* infection. *Z Gastroenterol.* 1999;37:513-8.

55. Blohme G: Treatment of hereditary angioneurotic oedema with tranexamic acid. A random double-blind cross-over study. *Acta Med Scand* 1972, 192(4):293-8.

56. Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W: Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc* 2000, 75(4):349-54.

57. Bork K: Pasteurised C1 inhibitor concentrate: pharmacology, efficacy, safety and future directions. *Expert Reviews of Clinical Immunology* 2008, 4(1):13-20.

58. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, et al: Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 124(4):801-8.

59. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM: Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med* 1996, 334(25):1630-4.

60. Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119: 1497-1503.

61. Zuraw B, Yasothan U, Kirkpatrick P: Ecallantide. *Nat Rev Drug Discov* 2010, 9(3):189-90.

62. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J: Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol* 2006, 101(3):619-27.

63. Kreuz W, Martinez-Saguer I, Aygoren-Pursun E, Rusicke E, Heller C, Klingebiel T: C1-inhibitor concentrate for individual replacement therapy in patients with severe hereditary angioedema refractory to danazol prophylaxis. *Transfusion* 2009, 49(9):1987-95.

64. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst H, Zuraw B, Aygoern-Pürsün E, Craig T, Binkley K et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy, asthma and clinical immunology.*

2010; 6:24

65. Banerji A, Sloane DE, Sheffer AL: Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, V: attenuated androgens for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008, 100(Suppl 2): S19-S22.

66. Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E, Folcioni A, Agostini A. Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. *Medicine.* 2003; 82: 274-81.

67. Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Staubach P: Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 124:129-34.

68. Bork K, Barnstedt S, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000; 356: 213-7.

69. Martin L, Degenne D, Toutain A, Traupe H. Hereditary angioedema type III: an additional French pedigree with autosomal dominant transmission. *J Allergy Clin Immunology.* 2001; 107: 747-8.

70. Herrmann G, Schneider L, Krieg T, Hunzelmann N, Scharfetter-Kochanek K. Efficacy of danazol treatment in a patient with the new variant of hereditary angio-oedema (HAE III). *Br J Dermatol.* 2004; 150: 157-8

71. Kaplan AP, Greaves MW. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53: 373-88.

72. Frigas E, Park M. Idiopathic recurrent angioedema. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2006; 26:739-751.

73. Grattan CEH, O'Donnell BF, Francis DM. Randomized double blind study of cyclosporin in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 2000;143:365-72.

74. Weiner MJ. Methotrexate in corticosteroid-resistant urticaria. *Ann Intern Med.* 1989; 110: 848.

75. Heymann WR. Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: Review and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 40: 229-32.

Estudio del modelo de priorización motivacional en la enseñanza práctica de la histología en estudiantes de España y Argentina

PRACTICAL FORMATION IN HISTOLOGY. A STUDY OF THE MOTIVATIONAL PRIORIZATION MODEL BETWEEN SPANISH AND ARGENTINIAN STUDENTS

Ismael Rodríguez (2), Antonio Campos Sánchez (3), Anibal Rodríguez (2), Miguel González Andrades (1), Ana Celeste Ximenes Oliveira (1), Ingrid Garzón (1), Miguel Alaminos (1)

1) Facultades de Medicina y Odontología de la Universidad de Granada. España

2) Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Córdoba. Argentina

3) Facultad de Medicina y Escuela Universitaria de Profesorado de la Universidad de Granada. España

Resumen

La incidencia de los factores motivacionales en la formación práctica universitaria ha sido escasamente investigada. En el presente trabajo, se investiga un conjunto de factores de carácter motivacional con el objeto de determinar el modelo de prioridad que establecen, en relación con la formación práctica de histología, los alumnos que cursan dicha materia en la Facultad de Odontología. El estudio se realiza en dos universidades: la de Granada en España y la Nacional de Córdoba en la República Argentina. Los resultados demuestran que, en la cesta motivacional investigada, los valores más elevados en ambos grupos de estudiantes -aunque significativamente más altos en el grupo argentino-, son los que hacen referencia a los deseos motivacionales relacionados con los intereses vinculados al futuro éxito profesional en el ejercicio de la odontología -utilidad diagnóstica y terapéutica y adquisición de habilidades-, observándose cifras más bajas en los factores relacionados con los deseos motivacionales vinculados a la autosatisfacción como la curiosidad o el placer del conocimiento. Se discuten los resultados en relación con la variable geográfica y la psicopedagogía de la motivación.

Palabras Clave: Motivación, Formación Práctica, Histología, Odontología.

Abstract

The incidence of motivational factors on the practical formation of University students has not been studied in deep. In this work, we studied a group of motivational factors in order to determine the priority model that the Dentistry students establish in relation to their practical formation in Histology. This study was carried out in two universities: the University of Granada, Spain, and the National University of Cordoba, Argentina. The results showed that the highest scores of the motivational chart analyzed here, corresponded to those interests that were associated to the future professional success in the field of Dentistry -diagnostic and therapeutic usefulness and acquisition of abilities-, especially in students from Argentina. The lowest scores were found for factors related to motivational desires associated to self-satisfaction, such as curiosity and pleasure of knowledge. The results are discussed in relationship with the geographical origin and motivational psicopedagogy.

Keywords: Motivation, Practical Formation, Histology, Dentistry.

1. Introducción

La motivación es un componente fundamental del proceso educativo (1) y ha sido objeto de una intensa investigación en los distintos niveles de enseñanza (1, 2). El término motivación, con independencia de las

múltiples connotaciones que posee, se relaciona básicamente con la razón, con los motivos que conducen a una persona a llevar a cabo y realizar una acción determinada. La Real Academia Española define la motivación como el ensayo mental preparatorio de una acción para animar o animarse a ejecutarla con interés y diligencia.

Se admiten en general dos tipos de motivaciones: la intrínseca y la extrínseca, cuyas características han sido asimismo objeto de numerosos estudios tanto desde una perspectiva psicológica como pedagógica (2-7). En el ámbito pedagógico, distintos estudios han intentado evaluar la incidencia de ambos tipos de motivación sobre la formación y el rendimiento académico de los alumnos (5, 8).

La incidencia de la motivación en la formación práctica ha sido muy escasamente investigada en nuestro medio, a pesar de constituir un instrumento muy válido para la adquisición de numerosas competencias transversales vinculadas a las habilidades y las destrezas en las áreas de ciencias de la salud y experimentales. Entre otras razones, una de las causas es la dificultad de medir el efecto de la motivación en el desarrollo del proceso académico (9).

En el proceso de enseñanza-aprendizaje de la histología, la adquisición de habilidades de observación, identificación y descripción de las estructuras microscópicas corporales, constituye un objetivo fundamental. La estrategia didáctica para alcanzar dicho objetivo consiste en implementar la observación microscópica de los tejidos que componen el cuerpo humano en sesiones periódicas regulares a lo largo del curso académico. Las prácticas de observación microscópica afianzan, además, la comprensión de los hechos estudiados en los libros de texto, escuchados en las clases teóricas y discutidos en los seminarios (10, 11). Con las clases prácticas, el estudiante tiene la oportunidad única de trabajar por su cuenta y de saber que los resultados que obtenga van a contribuir significativamente en su proceso formativo en el contexto de un desarrollo curricular previamente establecido (11). Este tipo de actividad es especialmente importante en los estudios de odontología, en los que la formación práctica en histología constituye un mecanismo básico para alcanzar desde el inicio de dichos estudios, y junto a objetivos específicos de la materia, un conjunto de competencias transversales que serían muy difíciles de alcanzar de otra forma en el nivel inicial del proceso educativo (12).

El presente estudio investiga el modelo de priorización por parte del alumno de un conjunto de factores motivacionales, utilizando como instrumento prototipo la

enseñanza práctica de la histología en los estudios odontológicos. El estudio se realiza, por otra parte, en dos universidades que pertenecen a países distintos, aunque sus contextos culturales y profesionales son similares. En primer lugar, se trata de establecer la naturaleza priorizada de factores motivacionales sustentados en deseos de autosatisfacción personal y en deseos interesados de carácter profesional que expresan los alumnos en relación con la formación práctica. En segundo lugar, se determinará si dicha priorización muestra variaciones significativas a nivel geográfico o si obedece a criterios estrictamente vinculados a la existencia de un desarrollo psicoescolar común, con independencia de la variable geográfica.

2. Métodos

Para el desarrollo de este trabajo, se utilizó un cuestionario específico en el que se incluyeron diez ítems vinculados con la motivación del estudiante en relación con la formación práctica. Los ítems a seleccionar por el alumno fueron, sucesivamente, el placer del conocimiento (I), la obligación curricular (II), el sentido de la responsabilidad (III), la lucha competitiva con los compañeros (IV), la ambición de liderazgo (V), la utilidad para el diagnóstico médico (VI) o para la terapéutica (VII), la curiosidad investigadora (VIII) y la posibilidad de correlacionar teoría y práctica (IX) o de adquirir o mejorar habilidades (observación, capacidad de descripción, etc.) (X).

Los distintos ítems permiten valorar la prioridad que da el alumno a distintos estímulos de motivación. La evaluación ha de hacerse en un rango de que va de 1 (mínima prioridad) a 5 (máxima prioridad).

En este estudio han participado 80 alumnos de primer curso de Odontología que cursan la materia de histología en la Universidad de Granada y en la Universidad Nacional de Córdoba. Para comparar las respuestas medias correspondientes al grupo de alumnos varones frente al grupo de alumnos mujeres, así como para comparar las respuestas de los estudiantes de la Universidad de Granada frente a los de la Universidad Nacional de Córdoba, se utilizó la prueba estadística *t* de Student. Todos los análisis estadísticos se realizaron a doble cola, considerándose significativos aquellos valores de significación *p* que resultaron menores de 0,05 (error á máximo del 5%).

3. Resultados

Los resultados obtenidos en este trabajo pusieron de relieve que los alumnos establecen una diferente escala de prioridad en España y en Argentina. En España, de mayor a menor prioridad, los valores medios expresados por los alumnos son los siguientes: la posibilidad de correlacionar teoría y práctica (4,1), el sentido de responsabilidad (4,1), la posibilidad de adquirir o mejorar habilidades (4,0), la utilidad para el diagnóstico (3,9) y para la terapéutica (3,9), la curiosidad (3,8),

el placer del conocimiento (3,4), la obligación curricular (3,4) y, finalmente, la ambición de liderazgo (1,6) y la lucha competitiva con los compañeros (1,5). En Argentina, la escala de prioridad de los alumnos es la siguiente: la utilidad para el diagnóstico (4,6) y para la terapéutica (4,5), la posibilidad de correlacionar teoría y práctica (4,5), la de adquirir o mejorar habilidades (4,5), el sentido de responsabilidad (4,2), el placer del conocimiento (3,8), la curiosidad (3,5), la obligación curricular (2,9) y, finalmente, la ambición de liderazgo (1,5) y la lucha competitiva con los compañeros (1,2).

Tu motivación para asistir a las prácticas de histología obedece a:	TOTAL UGR	UGR ♂	UGR ♀	VALOR P ♂-♀ UGR	TOTAL UNCO	UNCO ♂	UNCO ♀	VALOR P ♂-♀ UNCO	VALOR P UGR - UNCO
Placer del conocimiento (I)	3,4	3,4	3,4	0,93522	3,8	3,7	3,8	0,8517	0,1344
Obligación curricular (II)	3,4	3,4	3,5	0,82094	2,9	3,3	2,9	0,3398	0,0953
Sentido de la responsabilidad (III)	4,1	3,9	4,3	0,23846	4,2	4,0	4,2	0,7832	0,9630
Lucha competitiva con sus compañeros (IV)	1,5	1,5	1,6	0,69388	1,2	1,3	1,2	0,7152	0,0473*
Ambición del liderazgo (V)	1,6	1,8	1,5	0,21065	1,5	1,0	1,6	0,0339*	0,7234
Utilidad para el diagnóstico médico (VI)	3,9	3,5	4,0	0,07606	4,6	4,3	4,6	0,4926	0,0010*
Utilidad para la terapéutica médica (VII)	3,9	3,6	4,0	0,13086	4,5	4,3	4,5	0,6933	0,0115*
Curiosidad investigadora (VIII)	3,8	3,4	3,9	0,19168	3,5	3,3	3,6	0,6449	0,4471
Posibilidad de correlacionar teoría y práctica (IX)	4,1	3,9	4,2	0,38201	4,5	4,0	4,6	0,3931	0,0473*
Adquirir o mejorar habilidades (X)	4,0	3,7	4,1	0,13633	4,5	4,7	4,4	0,5912	0,0357*

Tabla 1. Valores medios obtenidos para cada uno de los diez ítems incluidos en el cuestionario utilizado en este trabajo. Para cada ítem, se muestran los valores medios obtenidos por los estudiantes de la Universidad de Granada, España (UGR) y por los estudiantes de la Universidad Nacional de Córdoba, República Argentina (UNCO) para el total de 80 alumnos, para todos los varones (♂) y para todas las mujeres (♀). Los valores P corresponden a los niveles de significación estadística obtenidos al comparar los resultados de hombres frente a mujeres (♂-♀) y al comparar los valores totales de los estudiantes de la Universidad de Granada frente a los de los estudiantes de la Universidad de Córdoba (UGR-UNCO) utilizando el test t de Student. Todos los valores estadísticamente significativos se han señalado con un asterisco (*).

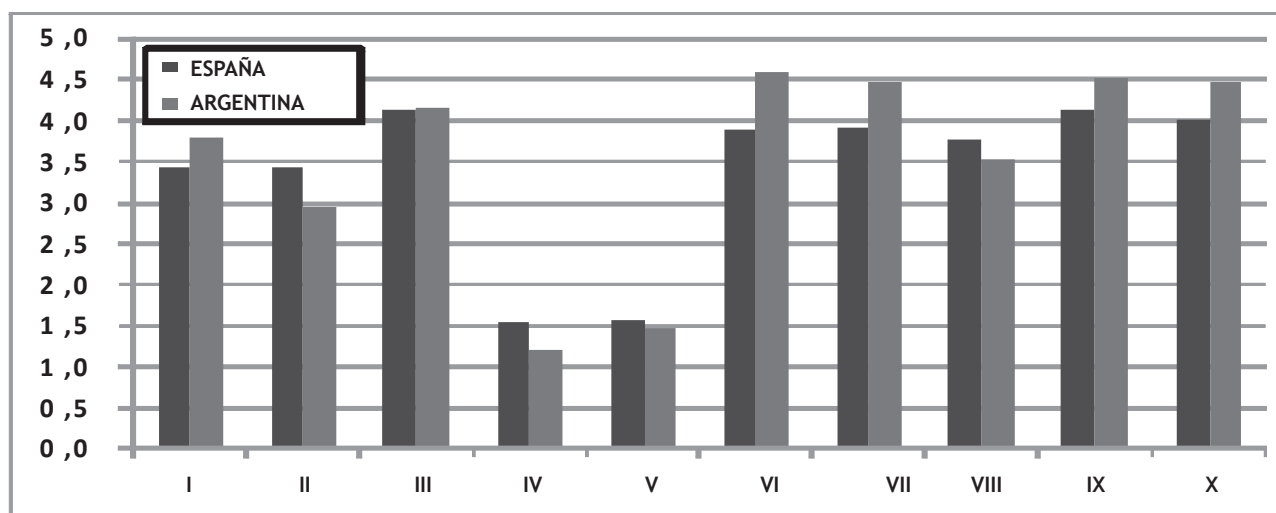


Figura 1 Histograma con los valores medios de los distintos ítems para los alumnos de la Universidad de Granada, España (en rojo) y los alumnos de la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina (en azul). Aquellos ítems cuyas diferencias resultaron estadísticamente significativas para la comparación entre ambas universidades se han marcado con asteriscos (*) (ver texto para la identificación de la numeración romana de los ítems).

El estudio estadístico reveló la existencia de diferencias significativas entre las motivaciones de los estudiantes españoles y argentinos en varios ítems, concretamente en relación con la lucha competitiva con los compañeros ($p < 0,05$), la utilidad para el diagnóstico ($p < 0,01$) y para la terapéutica ($p < 0,05$), la posibilidad de correlacionar teoría y práctica ($p < 0,05$) y de adquirir o mejorar habilidades ($p < 0,05$). Todos estos ítems obtuvieron valores superiores en los estudiantes argentinos en comparación con los españoles, excepto para el ítem IV (lucha competitiva con los compañeros).

La tabla 1 y la figura 1 representan el conjunto de los resultados descritos. Los resultados no revelan diferencias por sexos excepto en el ítem ambición de liderazgo a favor de las alumnas en Argentina ($p < 0,05$).

4. Discusión

La actividad práctica en el ámbito de la histología es fundamental, pues posibilita poner al estudiante en contacto con la realidad microscópica y materializar sobre una preparación microscópica los, a veces complejos y abstractos, conceptos impartidos en las clases teóricas y discutidos en el seminario (13). Como ya se ha comentado en la introducción de este trabajo, la formación práctica en histología en los estudios de odontología contribuye a la adquisición de habilidades y destrezas y a la adquisición de competencias útiles para el futuro quehacer profesional del estudiante receptor de dicha formación. Aunque la motivación ha sido considerada como un factor esencial del proceso de enseñanza-aprendizaje, su incidencia ha sido considerada, en general, sobre la el conjunto de la formación del estudiante, no existiendo apenas estudios centrados en especificar sus características en lo relativo a la formación práctica, y mucho menos en lo que se refiere a los distintos tipos de factores motivacionales que pueden participar en ésta (14). En el presente trabajo, se investiga un conjunto de factores de carácter motivacional, con el objeto de establecer su incidencia y su prioridad en la motivación general que puede tener el alumno en relación con la formación práctica en la materia de histología que se cursa en los estudios de odontología. Los elementos objeto de estudio están vinculados a deseos de autosatisfacción personal tales como la

curiosidad, el placer del conocimiento o la satisfacción de la responsabilidad cumplida, o a deseos interesados de carácter profesional más vinculados a posibilitar en un futuro el éxito laboral, en un contexto externo, tales como la utilidad para el diagnóstico y la terapéutica, la adquisición de habilidades y destrezas o la posibilidad de correlacionar el conocimiento teórico con la habilidad práctica. Los resultados ponen de relieve que todos los factores analizados inciden en mayor o menor medida en la motivación general, en un rango que, sobre un máximo valor de 5, oscila entre 1,5 y 4,1 en los estudiantes españoles y entre 1,2 y 4,6 en los estudiantes argentinos. Todos los factores indagados participan, por tanto, en la cesta motivacional que presentan los estudiantes de odontología de ambos países en relación con las prácticas histológicas.

Es importante reseñar, en relación con los valores registrados, que los valores más elevados en ambos grupos de estudiantes son los que hacen referencia al segundo tipo, esto es, al deseo motivacional relacionado con los intereses vinculados al éxito futuro como profesional de la odontología, observándose cifras más bajas en los factores relacionados con el deseo motivacional vinculado a la autosatisfacción. Este hecho indica que los estudiantes de odontología, como probablemente ocurre con el resto de los estudiantes de ciencias de la salud, junto a los factores propiamente intrínsecos que afectan a la motivación, internalizan los factores más extrínsecos y los convierten en factores predominantes (8). Daci, Ryan y Willians (8), consideran que la asociación de factores intrínsecos y de factores extrínsecos internalizados conduce a resultados altamente eficaces en el proceso formativo. Por lo que respecta al estudio comparado de los grupos, nuestros resultados ponen de relieve que no existen diferencias significativas entre los estudiantes de los dos entornos geográficos en lo que hace referencia a los factores propiamente intrínsecos de la cesta motivacional. Todo esto permite inferir que existe un sustrato motivacional común a ambos grupos que está posiblemente relacionado con los distintos factores que inciden en la elección de estudios vocacionales como son, en general, los de las profesiones sanitarias. Entre esos factores, destacan los relacionados con la personalidad y, en concreto, los relacionados con la ansiedad, con la autoeficacia, con la identidad o con la complejidad cognitiva (15-18).

Cuando realizamos la comparación del resto de los factores que forman la cesta motivacional, concretamente, de los factores relacionados con los intereses profesionales, nuestros resultados demuestran diferencias estadísticamente significativas con valores más elevados en el grupo de estudiantes argentinos que en el grupo de estudiantes españoles. Resulta, por tanto, evidente que la orientación profesional de la motivación está más desarrollada en el grupo americano. Al afectar, además, a todos los ítems vinculados a dichos factores, hay que considerar la posibilidad de que existan diferencias curriculares que pudieran explicar la situación. A tal efecto, la enseñanza de un curso de introducción a la odontología con carácter previo a la enseñanza de la histología en la formación de los estudiantes argentinos, puede explicar en éstos una mayor concienciación profesional.

En el estudio realizado, existen dos ítems que tienen un carácter mixto, intrínseco y extrínseco, al participar de los dos componentes que definen a dichos factores. Se trata de los referidos al la ambición de liderazgo y a la lucha competitiva con los compañeros, en los que los valores obtenidos en ambos grupos son bajos. Respecto del primero, no existen diferencias significativas entre el grupo español y el argentino. Respecto del segundo, sin embargo, nuestros resultados ponen de relieve una diferencia significativa a favor del grupo de estudiantes españoles, lo que indica la inserción de dichos estudiantes en el marco de una sociedad más competitiva.

El estudio realizado considera también las variaciones según el sexo, si bien a este respecto los resultados no son significativos en ninguno de los dos grupos, a excepción de la mayor ambición de liderazgo que muestran las estudiantes del grupo argentino.

Resulta evidente que los datos derivados del presente estudio invitan a reflexionar y, en su caso, a replantear el desarrollo de las prácticas histológicas en los estudios de odontología, como seguramente habría que hacerlo ante cualquier tipo de actividad práctica si previamente conocemos la incidencia de los distintos factores motivacionales con los que nuestros estudiantes se acercan a ellas. En la medida en la que las actividades prácticas puedan satisfacer los deseos comunes, por ejemplo, de curiosidad o placer, a la vez que los de utilidad o adquisición de habilidades, las

prácticas contribuirán al mantenimiento de la motivación general del alumno. El mantenimiento de la motivación en el curso del proceso de enseñanza-aprendizaje es, en general, un fenómeno poco estudiado al que, sin embargo, investigaciones recientes dan gran importancia en relación con la identificación afectiva al proceso y el fomento del aprendizaje significativo (5).

Referencias

1. Weiner B. History of motivational research in education. *J Educational Psychology* 1990; 82:616-622.
2. Wigfield A, Cambria J. Students' achievement values, goal orientations, and interest: Definitions, development, and relations to achievement outcomes. *Developmental Review* 2010; 30 Sup 1:1-35.
3. Ryan RM, Deci EL. Intrinsic and Extrinsic Motivations: Classic Definitions and New Directions, *Contemporary Educational Psychology* 2000; 25:54-67.
4. Dweck CS, Leggett EL. A social-cognitive approach to motivation and personality. *Psychological Review* 1988; 95:256-273.
5. Walker CO, Greene B, Mansell R. A. Identification with academics, intrinsic/extrinsic motivation, and self-efficacy as predictors of cognitive engagement. *Learning and Individual Differences*. 2006; 16 Supl 1:1-12.
6. Lee JQ, McInerney DM, Liem GA D, Ortiga YP. The relationship between future goals and achievement goal orientations: An intrinsic-extrinsic motivation perspective. *Contemporary Educational Psychology* 2010; 35 Supl 4:264-270.
7. Yi-Guang Lin YG, McKeachie WJ, Kim YC. College student intrinsic and/or extrinsic motivation and learning. *Learning and Individual Differences* 2001; 13 Supl 3:251-258.
8. Deci EL, Ryan RM, Williams GC. Need satisfaction and the self-regulation of learning. *Learning and Individual Differences* 1996; 8 Supl 3:165-183.
9. Fairchild AJ, Horst J, Finney SJ, Barron KE. Evaluating existing and new validity evidence for the Academic Motivation Scale. *Contemporary Educational Psychology* 2005; 30 Supl 3:331-358.
10. Cubero MA, Sánchez MC, Fernández E, Campos A. Enseñanza práctica en histología humana. Estudio comparado en Medicina y Enfermería. *Histol Med* 1987; 3:241-244.
11. De Juan Herrero J. Introducción a la Enseñanza universitaria. Didáctica para la formación del profesorado. Dykinson: Madrid; 1996.
12. Ferraris ME, Campos A. Histología, Embriología e Ingeniería tisular Bucodental. Panamericana: Madrid; 2009.

13. Campos A. Objetivos conceptuales y metodológicos de la investigación histológica. Educación Médica 2004; 7:36-40.

14. Madielo Clavijo N, Cárdenas Muñoz ML. Motivaciones para aprender. En Moncada L, López M, Sáenz ML. Universidad Nacional de Colombia: Bogota; 2009.

15. Fuqua DR, Hartman BW. Differential diagnosis and treatment of career indecision. Personnel and Guidance Journal 1983; 62:27-29.

16. Fuqua DR, Seaworth TB, Newman JL. The Relationship of Career Indecision and Anxiety: A Multivariate Examination. Journal of Vocational Behavior 1987; 30:175-186.

17. Fouad NA. Work and Vocational Psychology: Theory, Research, and Applications. Annual Review of Psychology 2007; 58:543-64.

18. Duffy R, Borge N, Hartung P. Personality, Vocational Interests, and Work Values of Medical Students. Journal of Career Assessment 2009; 17:189-200.

Tres reflexiones sobre la genética

THREE THOUGHTS ABOUT GENETIC

Antonio Campos

Catedrático de la Universidad de Granada y Académico de las Reales Academias de Granada y Nacional de Medicina

La importancia de la Genética en la ciencia, la medicina y la sociedad de nuestros días no es discutible. La revista *Nature* en sus predicciones sobre los avances científicos de futuro augura que el desarrollo del genoma, su accesibilidad y su relación con las distintas enfermedades van a generar aportaciones muy significativas en un inmediato futuro. Ante este panorama es necesario asentar muy solidamente lo que la genética es y significa en nuestros días y los distintos retos que plantea su actual estado de conocimiento para poder abordar con ciertas garantías las rutas que se abren en el horizonte. A reflexionar sobre ello dedico este artículo de pensamiento.

Tres son las reflexiones generales que quiero hacer sobre el sentido y el significado de la Genética. En primer lugar sobre el significado último que tienen los saberes genéticos en la definición de la naturaleza humana. En segundo lugar sobre la incidencia que, en el saber y en el ejercicio médico, tiene una naturaleza humana sustentada en la genética y, en tercer y último lugar, sobre el significado que los saberes genéticos tienen para el conjunto de los seres humanos sanos y enfermos que conforman la sociedad.

Comenzaré la primera reflexión partiendo de una pregunta ¿Que es el ser humano? Kant afirma en la introducción a sus "Lecciones de Lógica" que todas las cuestiones de la filosofía pueden reducirse a esta elemental cuestión (1). Sobre la naturaleza humana nuestro conocimiento ha sido muy limitado hasta hace apenas un siglo. En los últimos cien años hemos asistido sin embargo a un aluvión de datos sobre los genes, sobre el cerebro y sobre la evolución que nos permiten afirmar con toda rotundidad, como afirma el filósofo Jesús Mosterin (2), que la naturaleza humana radica en el genoma. No debe olvidarse que la palabra *natura* o *naturaleza* procede de la forma *natus* del verbo *nasci*, y significa todo

aquello que se tiene ya al nacer o que esta determinado al nacer.

El genoma de cada ser humano, sustrato de su naturaleza, incardina y aúna en su configuración y su estructura tres grandes realidades: una realidad filogenética, una realidad específica, esto es propia de nuestra especie, y una realidad personal, propia de cada uno de nosotros.

En el primer caso el genoma recapitula en cada ser humano la historia filogenética de nuestro linaje. Somos, por tanto, lo que fuimos y todos los rasgos comunes de los seres vivos del planeta tierra, heredados de nuestro último ancestro común, constituyen y forman parte de nuestra naturaleza humana.

Sydney Brenner (3), reciente Premio Nobel de Medicina británico, ha escrito, por otra parte, que los seres vivos son las únicas entidades del universo que llevan dentro de si mismas una descripción de lo que son, una descripción que esta constituida por una estructura - el genoma- que no solo describe la naturaleza de su portador sino que proporciona las instrucciones para generarlo y para permitirle vivir, reproducirse y desplegar sus capacidades esto es para configurarlo como una realidad específica, como una especie concreta, sobre la faz de la tierra.

Pero el ser humano tiene en su genoma también el sustrato de su propia individualidad biológica y aunque tenemos un novecientos noventa y nueve sobre mil de patrimonio genético común existe un uno por mil que nos es propio y que constituye por tanto el sustrato de nuestra propia realidad como individuos únicos y singulares en el mundo.

La naturaleza humana, en cada ser humano concreto, no es, por supuesto, solo genoma aunque este constituye el sustrato fundamental de la misma. El ser humano es

biología pero también es biografía y esta se configura a través de la cultura o lo que es lo mismo de la información que se transmite entre cerebros por aprendizaje social.



"Los seres vivos son las únicas entidades del universo que llevan dentro de sí mismas una descripción de lo que son, una descripción que está constituida por una estructura - el genoma - que no solo describe la naturaleza de su portador sino que proporciona las instrucciones para generarlo y para permitirle vivir, reproducirse y desplegar sus capacidades, esto es para configurarlo como una realidad específica, como una especie concreta, sobre la faz de la tierra".

Sydney Brenner, investigador y Premio Nobel en 2002.
Fuente: Fundación Nobel
<http://nobelprize.org/>

El pensador Joseph Muñoz Redón (4) ha escrito, en una hermosa definición, que la cultura consiste en inventarse la vida cada día y en la necesidad apremiante de calentar la frialdad del mundo con colores, herramientas, caricias o sueños. Por la naturaleza, por el genoma, nuestra realidad filogenética, específica e individual

nos hace por ejemplo tener pelo y que este sea de un color determinado. Pero por cultura, al inventar nuestras vidas cada día, como afirma Jesús Mosterin (2), nos lo cortamos, nos lo peinamos o nos lo teñimos.

Aunque hoy disponemos de un excelente retrato hiperrealista de los sillares genéticos que conforman nuestra naturaleza humana estudios recientes nos advierten que la solidez imperturbable de esos sillares tal y como creíamos haberlos entendido hasta ahora empieza a cuartearse (5). Y nos relatan entre otras cosas el cambio de algunos dogmas de la genética y el inmenso universo que el epigenoma - la epigenética y la epigenómica- comienza a abrir ante nosotros. Cambios en la expresión génica al margen de la secuencia de ADN comienzan a relacionarse con la simple metilación de la molécula o la modificación de las histonas y lo mismo ocurre a la hora de explicar la existencia de un mecanismo de herencia biológica al margen de la secuencia de ADN. Si la genética es el abecedario, la epigenética sería, en palabras de Esteller (6), la ortografía esto es el modo del que disponemos para escribir el abecedario.

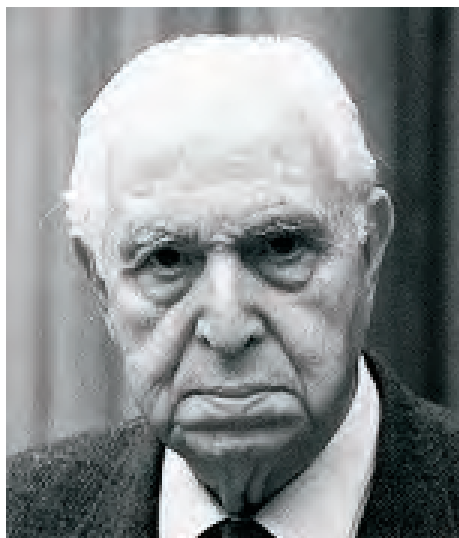


"Si la genética es el abecedario, la epigenética sería la ortografía, esto es el modo del que disponemos para escribir el abecedario".

Manel Esteller, investigador.
Fuente:
<http://epigenome.eu/es/4,17,786>

¿Será la epigenética la base de un nuevo lamarkismo, mas sólida y científicamente asentado, que explique de algún modo la herencia de rasgos adquiridos? ¿Será la epigenética, aparte de la mutación, la que otorgue al medioambiente un papel tan relevante a la hora de definir la naturaleza genómica del ser humano como el que tiene a la hora de definir su naturaleza cultural? ¿Y que puede ocurrir en el futuro con la naturaleza humana si incorporamos a nuestro patrimonio genético genoma artificial creado en el laboratorio? A mi juicio dar respuesta a estos interrogantes es al primer gran reto al que nos invita la investigación genética en nuestro más inmediato futuro.

La incidencia que una naturaleza humana sustentada en la genética tiene sobre el saber y el ejercicio médico constituye el eje de la segunda reflexión general a la que he hecho referencia al comienzo de este artículo.



"Los cuatro rasgos que caracterizan la medicina de nuestro tiempo son la tecnificación instrumental, la colectivización de la asistencia, la personalización del enfermo y la prevención y promoción de la salud"

Pedro Laín Entralgo, historiador de la medicina y pensador.
Fuente: Cátedra de historia de la medicina. Universidad Complutense de Madrid.

Don Pedro Laín (7) en uno de sus libros menos conocidos "La Medicina Actual" afirma que los cuatro rasgos que caracterizan la medicina de nuestro tiempo son la tecnificación instrumental, la colectivización de la asistencia, la personalización del enfermo y la prevención y promoción de la salud. Y añade además que personalizar la enfermedad consiste en concebir el cuerpo del ser humano enfermo como parte integral y constitutiva de la persona y por tanto de su naturaleza.

Si la enfermedad personalizada asienta en la naturaleza humana y esta, como hemos comentado con anterioridad, lo hace filogenéticamente, específicamente e individualmente sobre el genoma no es posible concebir una medicina a la altura de nuestro tiempo que no sea propiamente genómica.

En nuestros días la genética humana se hace médica y clínica al impregnar desde la raíz a la hoja cada uno de los rasgos de la medicina actual – la personalización, la colectivización, la tecnificación y la prevención - a los que hace referencia don Pedro Laín Entralgo.

Las técnicas citogenéticas y de genética molecular fundamentales en nuestros días para alcanzar el diagnóstico de numerosas patologías, los estudios de epidemiología genética que contribuyen a esclarecer la etiología y difusión de las enfermedades a lo largo y lo ancho del mundo, la farmacogenética que, por el contrario, afecta a la individualidad del ser humano en su esperanza terapéutica y las posibilidades de ver los nuevos horizontes que representan la genética preventiva y predictiva son, a mi parecer, claros ejemplos de cómo la genética ha logrado incardinarse en el paradigma que conforma la medicina de nuestro tiempo (5).

¿Está presente sin embargo la genética humana, médica y clínica en los saberes y quehaceres del médico de nuestros días? ¿Forma parte de su paradigma? ¿Se dan las condiciones y las circunstancias para que esto ocurra?

Resulta evidente que las respuestas a estos interrogantes no son satisfactorias. A incardinar la genética en la textura del conocimiento y el ejercicio médico es, a mi parecer, al segundo gran reto al que nos invita el desarrollo de la genética en nuestro más inmediato futuro.

Mi tercera y última reflexión esta relacionada con el significado que los saberes genéticos tienen para los seres humanos sanos y enfermos que convivimos en sociedad. Se ha dicho que la ciencia proporciona al ser humano cinco bienes fundamentales: bienestar, poder, dignidad, libertad y capacidad para imaginar nuevos futuros (8).

Sabemos que en nuestros días los saberes genéticos pueden proporcionar al ser humano y a la sociedad en la que dicho ser se encuentra inmerso todo ese conjunto de posibilidades, desde la identificación personal, incluida la de personajes históricos, hasta la identificación étnica y evolutiva de colectivos y pueblos, desde un diagnóstico preciso sustentado en catálogos y bases de datos genéticos adecuadamente interpretados mediante aplicaciones bioinformáticas hasta una terapéutica con genes, con fármacos modulados por ellos o con plataformas ómicas derivadas de la acción de los mismos, desde el clásico consejo genético hasta la nueva eugenesia de la que hablan algunos expertos.

Sin embargo frente a los cinco bienes no es muy difícil entrever también algunos males: frente al soñar, el maquinari; frente a la libertad y a la dignidad, la anulación de la conciencia y la esclavitud en nombre de las leyes científicas, frente al poder que da la ciencia de elegir un destino compartido, el poder que da para elegir un destino selectivo, frente a la búsqueda del bienestar general, la búsqueda de un bienestar propio y singular. La discriminación sustentada en la información genética, el uso indebido del ADN almacenado en los biobancos, la genética de consumo difundida y comercializada a través de



"La discriminación sustentada en la información genética, el uso indebido del ADN almacenado en los biobancos, la genética de consumo difundida y comercializada a través de Internet o el "genotipado de boutique" son algunos de los males y dificultades que plantea la relación entre la genética y la sociedad."

José Miguel García Sagredo, genetista Clínico y Académico.
Fuente: Diario Médico
<http://www.diariomedico.com>

Internet o el "genotipado de boutique" son a juicio de García Sagredo (5) algunos de los males y dificultades que, por ejemplo, plantea la relación entre la genética y la sociedad.

Ante la imagen Jánica, bifronte que la genética parece mostrar en nuestra sociedad ¿qué actitud debemos adoptar los seres humanos que formamos parte de ella? A mi juicio este es el tercer gran reto al que la genética va a tener que enfrentarse en un inmediato futuro. Es importante señalar en cualquier caso que la genética es tan solo el mensajero y en ningún caso la mano que envía el mensaje.

Tras estas tres reflexiones, todo parece indicar que el desarrollo de la genética va a marcar el futuro del ser humano, de la medicina y de la sociedad y que las distintas respuestas que podamos dar a los retos planteados van a generar en un próximo

futuro replanteamientos muy profundos a estos tres niveles. Ante la inquietud que generan los cambios profundos la seguridad también de que nuevas oportunidades se abren con ellos.

Referencias

1. Kant, I. Logia, ed. por G. B Jäsch. Königsberg, 1800
2. Mosterín J. La Naturaleza Humana. Austral. Madrid 2008
3. Brenner, S. My life in science. The Science Archive Ltd. Londres 2001
4. Muñoz Redón, J. El Libro de las preguntas desconcertantes. Paidós. Barcelona. 1999
5. García Sagrado, J. M. La genética humana, médica y clínica en la medicina. Desde la eugenesia a la medicina predictiva. Discurso de ingreso en la Real Academia Nacional de Medicina. Madrid. 2010
6. Esteller, M. Epigenoma: mucho más que genes. ABC, 2010 18/06
7. Laín Entralgo, P. La Medicina Actual. Seminario y Ediciones S.A. Madrid 1973
8. Laín Entralgo, P. Ciencia y vida. Seminario y Ediciones S. A. Madrid. 1970

Nuevas opciones terapéuticas en el Síndrome SAPHO: Fármacos anti - TNF - α

NEW THERAPEUTIC OPTIONS IN SAPHO SYNDROME: ANTI - TNF - α

S. Arias Santiago (1), J. Aneiros Fernández (2), M. S. Girón Prieto (3), C. Martínez Peinado (3), R. Naranjo Sintes (1)

1) Departamento de Dermatología. Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

2) Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

3) Departamento de Dermatología. Hospital Virgen de las Nieves, Granada.

Resumen

El síndrome SAPHO se caracteriza por la presencia de manifestaciones ostoarticulares junto con lesiones cutáneas diversas como acné, psoriasis pustulosa y pustulosis palmoplantar. Se han empleado diversos fármacos para el control de la enfermedad con resultados variados, recientemente se han introducido los anti-TNF- α , con buena respuesta de las manifestaciones cutáneas y ostoarticulares. Se discute la utilidad de estos nuevos fármacos para el tratamiento de esta patología.

Palabras clave: Síndrome SAPHO, fármacos Anti-TNF, infliximab.

Abstract

SAPHO syndrome is characterised by the presence of osteoarticular symptoms along with a variety of cutaneous lesions such as acne, pustular psoriasis and palmoplantar pustulosis. Several agents have been used in order to control this disorder, with different levels of success. Recently, TNF- α blocking agents have been introduced in the treatment of SAPHO syndrome, usually with good response of both skin and osteoarticular manifestations. The usefulness of these new drugs is discussed in the present manuscript.

Key words: SAPHO syndrome, Anti-TNF- α agents, infliximab.

1. Síndrome SAPHO

El síndrome SAPHO es una entidad poco frecuente, de patogenia desconocida descrita inicialmente por Chamot et al (1) en 1987. Aparece generalmente en pacientes jóvenes, sin diferencias entre sexos (2) y se caracteriza por: sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteomielitis. El dato fundamental es la combinación de una osteítis inflamatoria pseudoinfecciosa con lesiones cutáneas (3).

Se han utilizado múltiples tratamientos: antiinflamatorios, antibióticos, inmunosupresores e inmunomoduladores, con diferentes resultados. Los anti-TNF- α han sido recientemente introducidos para el tratamiento de esta enfermedad con buena respuesta de las

manifestaciones ostoarticulares y cutáneas. Se discute la utilidad de estos nuevos fármacos para el tratamiento de esta patología a partir de dos casos de síndrome de SAPHO que recibieron tratamientos biológicos para el control de la enfermedad.

2. Práctica Clínica

Caso 1. Mujer de 39 años con antecedentes personales de dislipemia e hipertensión que consultó por lesiones pustulosas localizadas en las palmas de las manos y plantas de los pies de varios meses de evolución. Las lesiones producían prurito y sensación de quemazón y no habían respondido al tratamiento con mupirocina tópica. No tenía fiebre ni otra sintomatología sistémica.

Además refería episodios de dolor e inflamación osteoarticular en la zona clavicular que trataba con antiinflamatorios no esteroideos con respuesta parcial.

La exploración física reveló la presencia de pústulas sobre piel sana localizadas en palmas de las manos y plantas de los pies, sin lesiones cutáneas a otro nivel, incluyendo mucosas y anejos cutáneos. Presentaba dolor con la palpación profunda a nivel de la articulación esternoclavicular, sin signos inflamatorios evidentes.

El cultivo negativo de las lesiones pustulosas y la presencia de paraqueratosis y cúmulos de neutrófilos en la epidermis formando las pústulas de Kogoj confirmaron el diagnóstico de psoriasis pustuloso. La radiografía de tórax mostró un aumento de la densidad ósea en las articulaciones esternoclaviculares derecha e izquierda y la gammagrafía con Tc99m y galio revelaron un aumento de la captación de origen no infeccioso. No se detectaron otras anomalías en el TAC toraco-abdominal y el HLA B27 fue negativo. Los estudios analíticos solicitados sólo mostraron un incremento de los parámetros inflamatorios de fase aguda (PCR: 5 mg/dL y VSG: 22 mm/H).

El diagnóstico final fue de síndrome SAPHO. Se pautó tratamiento tópico con clobetasol propionato en crema dos veces al día durante 15 días y antiinflamatorios no esteroideos para la inflamación osteoarticular, sin respuesta adecuada. La presencia de dislipemia contraindicaba el uso de fármacos como el acitretino y el metotrexate por lo que se decidió pautar infliximab 5mg/kg en infusión intravenosa cada 8 semanas tras pauta de inducción, con resolución de las lesiones cutáneas a partir de la semana 12 y de los problemas articulares. La paciente no ha presentado nuevos síntomas tras un año de tratamiento.

Caso 2. Varón de 45 años sin antecedentes personales de interés que consulta por presentar lesiones pustulosas en las plantas de los pies que producían importante dolor con la deambulación. Había realizado tratamientos previos con doxiciclina oral y corticoides tópicos sin respuesta adecuada. Además presentaba un dolor esternal que empeoraba con los movimientos y que evolucionaba por brotes, cediendo parcialmente a los antiinflamatorios no esteroideos.

A la exploración presentaba lesiones pustulosas en las plantas de los pies sobre una base levemente eritematosa, sin lesiones cutáneas a otro nivel. La exploración torácica fue anodina salvo la palpación de articulaciones costoesternales que era dolorosa.

La histología de las lesiones cutáneas era compatible con una psoriasis pustulosa y el resultado del cultivo fue negativo. La radiografía de tórax y la analítica practicada no mostraron alteraciones y el HLA B27 fue negativo. Sin embargo la gammagrafía con galio y Tc99m mostraron un aumento de captación a nivel de las articulaciones costoesternales.

Con el diagnóstico de síndrome SAPHO, se inició tratamiento con metotrexate (10 mg/semana) que tuvo que suspenderse por elevación de triglicéridos (650 mg/dl) y transaminasas. Se pautó infliximab a dosis de 5mg/kg cada 8 semanas tras pauta de inducción, con resolución de las lesiones cutáneas a partir de las 8 semanas y mejoría de los síntomas articulares. No se han observado recidiva de los síntomas tras seis meses de iniciar el tratamiento.

3. Comentarios

El síndrome SAPHO se define por uno de los siguientes criterios diagnósticos (4): a) osteomielitis crónica multifocal recurrente, estéril, axial, con o sin dermatosis, b) artritis aguda, subaguda o crónica asociada a una pustulosis palmoplantar, psoriasis pustulosa o acné severo y c) cualquier osteítis estéril asociada a pustulosis palmoplantar, psoriasis pustulosa o acné grave.

La afectación osteoarticular tiende a localizarse en la pared anterior del tórax, junto con osteítis aséptica, hiperostosis y artritis bilateral. Las manifestaciones cutáneas (3), aparecen en 2/3 de los pacientes y consisten principalmente en acné grave (acné fulminans, acné conglobata e hidradenitis supurativa), psoriasis pustulosa y pustulosis palmoplantar. Además se han asociado otras dermatosis neutrofílicas a este síndrome (5). Las lesiones de acné son más frecuentes en varones mientras que la pustulosis palmoplantar ocurre con más frecuencia en mujeres⁶ y cursan a menudo por brotes simultáneos con el cuadro osteoarticular.

La patogenia de este síndrome es desconocida. Para algunos autores se trata de una espondiloartropatía (6) seronegativa, porque con frecuencia afecta al esqueleto axial. También se ha relacionado con la infección por *Propionibacterium acnes* (7) y *Corynebacterium sp* (8), aislado en lesiones cutáneas y óseas, aunque su implicación en la patogenia de la enfermedad es dudosa, considerando en estos casos que se trata de un agente contaminante. Recientemente se ha descrito la presencia de altas concentraciones de TNF- α (9) en las biopsias óseas de pacientes con este síndrome, subrayando la importancia de este mediador en el mantenimiento de la inflamación. Además, algunos estudios analizan la importancia de factores emocionales (10) en el desarrollo y exacerbaciones de la enfermedad.

El escaso conocimiento de la patogenia de la enfermedad, ha determinado el uso de diversos tratamientos (11), en todo caso sintomáticos: AINES, corticoides, antibióticos, bifosfonatos (12) (pamidronato y ácido zolendrónico) y diferentes inmunosupresores o inmunomoduladores (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, ciclosporina A...) con resultados muy variados. En los últimos años, se ha introducido un nuevo grupo de fármacos, los anti TNF- α (9) (infiximab y etanercept), que han mostrado buenos resultados.

Hasta el momento hay recogidos en la literatura 18 pacientes con síndrome SAPHO en tratamiento con infiximab (8), con una excelente respuesta en todos ellos tras las primeras infusiones. En algunos casos la suspensión del tratamiento provocó un nuevo brote de la enfermedad. Las lesiones cutáneas mejoraron durante el primer mes en la mayoría de los pacientes, sin embargo hay dos casos descritos con pustulosis palmoplantar, que volvieron a recidivar tras varias infusiones con infiximab, y otra paciente que no había presentado inicialmente lesiones cutáneas y las desarrolló tras el inicio del tratamiento (8,13,14.)

La respuesta parece ser mucho mejor en los casos de acné intenso, aunque también se han descrito casos de pacientes tratados con infiximab por diversas patologías que desarrollan formas de acné grave (15).

No se conoce con claridad el mecanismo por el que en unos pacientes se produce mejoría de las lesiones cutáneas y exacerbación en otros. Las lesiones cutáneas de este síndrome se caracterizan por la presencia de un infiltrado neutrofílico (16).

Se ha estudiado (17), (18) como modifica infiximab la función de los neutrófilos, disminuyendo la expresión de la proteína de membrana proteinasa (3) y modificando el equilibrio de los receptores Fc γ activadores e inhibidores tipo II para reducir la inflamación, en pacientes con artritis reumatoide. Además se ha observado que infiximab inhibe la quimiotaxis de los neutrófilos, lo que podría explicar en parte la acción antiinflamatoria.(19) En relación con la acción sobre estas células algunos autores han descrito neutropenia en el contexto del tratamiento con infiximab y recientemente se ha publicado un caso de neutrofilia no asociada a cuadro infeccioso alguno, en un paciente en tratamiento con este anti TNF- α (20, 21). Además se ha propuesto (13), que esta modificación en la función del neutrófilo podría favorecer la proliferación de *P. acnes* implicado en la patogenia de la enfermedad.

En la serie de 150 pacientes de Lee et al (22) tratados con fármacos anti TNF- α por diversas patologías, se describen 3 casos de psoriasis pustulosa palmoplantar en relación con estos tratamientos (infiximab, adalimumab y etanercept), apareciendo estas lesiones por primera vez en algunos de ellos. Posteriormente se ha publicado otra serie de 120 pacientes en tratamiento con anti-TNF- α por diversas enfermedades que desarrollan una erupción psoriasiforme, destacando que en 37 de ellos aparecen manifestaciones de psoriasis palmoplantar (23).

A pesar de que el uso de infiximab se ha asociado a cuadros de psoriasis pustuloso, en los casos presentados en este estudio y otros publicados en la literatura⁸ resolvió la sintomatología cutánea y articular, por lo que creemos que son una alternativa terapéutica eficaz para aquellos pacientes con síndrome SAPHO refractario a otros tratamientos. Sin embargo son necesarios más estudios controlados con series amplias de pacientes y mayor periodo de seguimiento para confirmar estos resultados.

Referencias

1. Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, Beranek L, Kaplan G, Prost A. Le syndrome pustulose hyperostose osteite (SAPHO). Resultats d'une enquête nationale: 85 observations. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1987;54:187-196
2. Vélez A, Moreno JC. Síndrome SAPHO. *Piel*. 1998;13: 389-395
3. Trotta F, La Corte R, Bajocchi G, Manicardi S. Hyperostosis and multifocal osteitis: a purely rheumatological subset of the SAPHO syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8:401-5.
4. Benhamou CL, Chamot AM, Kahn MF. Synovitis-acne-pustulosis hyperostosis-osteomyelitis syndrome (Sapho): a new syndrome among the spondyloarthropathies? *Clin Exp Rheumatol* 1988;6:109-12.
5. Bachmeyer C, Begon E, Blum L, Cerf I, Petitjean B, Vignon-Pennamen MD, et al. Overlapping neutrophilic dermatosis in a patient with SAPHO syndrome. *Arch Dermatol*. 2007 Feb;143:275-6
6. Hayem G, Bouchaud-Chabot A, Benali K, Roux S, Palazzo E, Silbermann-Hoffman O, et al. SAPHO syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29:159-71.
7. Gerster JC, Lagier R, Livio JJ. Propionibacterium acnes in a spondylitis with palmo-plantar pustulosis. *Ann Rheum Dis* 1990; 49:337-9.
8. Moll C, Hernández MV, Cañete JD, Gómez-Puerta JA, Soriano A, Collado A, Sanmartí R. Ilium osteitis as the main manifestation of the SAPHO syndrome: response to infliximab therapy and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2008 ;37:299-306.
9. Wagner AD, Andresen J, Jendro MC, Hülsemann JL, Zeidler H. Sustained response to tumor necrosis factor alpha-blocking agents in two patients with SAPHO syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002 Jul;46(7):1965-8.
10. Wohl Y, Bergman R, Sprecher E, Brenner S. Stress in a case of SAPHO syndrome. *Cutis* 2003;71:63-7
11. Olivieri I, Padula A, Palazzi C. Pharmacological management of SAPHO syndrome. *Exp Opin Investig Drugs* 2006;15:1229-33
12. Marshall H, Bromilow J, Thomas AL, Arden NK. Pamidronate: a novel treatment for the SAPHO syndrome? *Rheumatology* 2002;41:231-3.
13. Massara A, Cavazzini PL, Trotta F. In SAPHO syndrome anti-TNF-alpha therapy may induce persistent amelioration of osteoarticular complaints, but may exacerbate cutaneous manifestations. *Rheumatology* 2006;45:730-3.
14. Widmer M, Weishaupt D, Brühlmann P, Michel BA, Forster A. Infliximab in the treatment of SAPHO syndrome: clinical experience and MRI response. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:250-1
15. Sladden MJ, Clarke PJ, Mitchell B. Infliximab-induced acne: report of a third case. *Br J Dermatol*. 2008 ;158:172.
16. Kahn MF, Khan MA. The SAPHO syndrome. *Baillieres Clin. Rheumatol* 1994;8:333-62.
17. Belostocki K, Pricop L, Redecha PB, Aydin A, Leff L, Harrison MJ, Salmon JE. Infliximab treatment shifts the balance between stimulatory and inhibitory Fcγ receptor type II isoforms on neutrophils in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:384-8.
18. Matsumoto T, Kaneko T, Seto M, et al. The membrane proteinase 3 expression on neutrophils was downregulated after treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2008;14:186-92.
19. Pay S, Musaback U, Erdem H et al. Chimerical anti-TNF-α, infliximab, inhibits neutrophil chemotaxis and production of reactive oxygen species by blocking the priming effect of mononuclear cells on neutrophils. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2005; 27:187-98.
20. Favalli EG, Varenna M, Sinigaglia L. Drug-induced agranulocytosis during treatment with infliximab in enteropathic spondyloarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23:247-50.
21. Oliveira JP, Levy A, Morel P, Guibal F. Severe neutrophilia induced by infliximab for psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008;158:200-1
22. Lee HH, Song IH, Friedrich M, Gauliard A, Detert J, Röwert J, Audring H, Kary S, Burmester GR, Sterry W, Worm M. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumor necrosis factor-α antagonists. *Br J Dermatol*. 2007 Mar;156:486-91.
23. Wollina U, Hansel G, Koch A, Schönlebe J, Köstler E, Haroske G. Tumor necrosis factor-α inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthema: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9:1-14.

Hace 50 años

Revista Clínica Española

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Depósito Legal M. 56 - 1958.

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO
REDACCION Y ADMINISTRACION: Antonio Maura, 13. MADRID. Teléfono 22 18 29

TOMO LXXVI

15 DE ENERO DE 1960

NUMERO 1

REVISIONES DE CONJUNTO

CONCEPTO DE LAS COLAGENOSIS (*)

J. VILLAR CASO.

Profesor Adjunto de la I Clínica Médica Universitaria de Sevilla.

Catedrático: Prof. J. LEÓN CASTRO.

Cuando MULLER, en 1835, definía el tejido conjuntivo como "bindegewebe" adscribiéndole la modesta significación de un tejido de sostén, estaba muy lejos de imaginar la profunda transformación que en el conocimiento del mismo habría de operarse transcurrido un siglo al asignársele una alta categoría funcional y al abrirse como fruto de la misma un nuevo capítulo de la Patología inquietante y lleno de sugerencias. Fruto de tal avance en nuestros conocimientos nos permite saber actualmente que las células cebadas son el sitio de origen de la heparina, la histamina y con grandes probabilidades el ácido hialurónico. A las células cianófilas se les atribuye por muchos la elevada misión de producir gamma-globulinas y posiblemente anticuerpos. Hoy conocemos que el fibroblasto es una verdadera célula secretora y que las fibrillas de reticulina en determinadas circunstancias biológicas llegan a poseer actividad metabólica, permitiendo el paso de ciertas sustancias entre las células, los vasos y el epitelio, y cuando esta actividad metabólica se extingue se transforman en colágenas. Conocemos también cómo en la sustancia fundamental están produciéndose continuamente transformaciones químicas: los mucopolisacáridos intervienen en la elaboración, transporte y destrucción de numerosas sustancias químicas, que son necesarias para la vitalidad de los tejidos, transformaciones que llevan a la sustancia fundamental a adquirir una gran plasticidad, pudiendo ser influenciada por factores diversos, hormonas, enzimas, etc., y expresándose esta actividad por el juego de una función de polimerización y otra de depolimerización; por la primera pierde fluidez y se hace más o menos impermeable, y por la segun-

da, al producirse una destrucción de las sinapsas y una reducción de las cadenas glucoproteídicas, aumenta la permeabilidad, con lo que se facilita el paso de materiales nutritivos y el desarrollo de reacciones químicas diversas. Al bosquejar este breve cuadro del significado funcional, que en los últimos años ha adquirido el tejido conjuntivo, no puede desconocerse que ASCHOFF al establecer su concepto del "Sistema metabólico reticuloendotelial" coloca la primera piedra en este camino de revalorización del sistema conjuntivo.

Esta revalorización funcional del tejido conjuntivo ha dado origen a la iniciación de un nuevo capítulo de la Patología lleno de sugerencias, muy posiblemente de errores y ausente, hasta la actualidad, de un objetivo conocimiento de los factores patogénicos que en su determinismo intervienen. Nos referimos al grupo de procesos que KLEMPERER, POLLACK y BAEHR, en 1942, definieron como "colagenosis" o "enfermedades difusas del colágeno", en un principio limitado a los siguientes procesos: lupus eritematoso generalizado, esclerodermia generalizada y dermatomiositis, límites desbordados en los últimos años, al incluir bajo esta denominación un gran número de procesos, hasta ser designados por SIGUIER, con exquisita gracia francesa, "maladies vedettes". El propio KLEMPERER, creador de este concepto, y para él solo aplicable a aquellos procesos en los que existe una alteración de la sustancia intercelular del mesénquima, por lo que prefiere, en el año 1955, sustituir la expresión "enfermedades del colágeno" por "enfermedades del tejido conjuntivo" o "enfermedades del mesénquima" más apropiadamente, sale al paso de las exageraciones cometidas con la siguiente frase: "Sugiriendo el término de enfermedades del colágeno nos hemos hecho responsables del deplorable uso de este término como un diagnóstico colectivo para enfermedades oscuras... No es un término aplicable al diagnóstico y no define, ciertamente, los procesos morbosos de las enfermedades así reunidas. La integración por otros autores de la angéitis obliterante, la colitis ulcerosa, las incompatibilidades sanguíneas, la hipertensión arterial maligna, priva al término de enfermedades del colágeno la mayor parte de su significación". En efecto,

(*) Conferencia pronunciada en la inauguración del Curso 1959-60 de la Sociedad Médica de Hospitales de Sevilla.

al considerarse la necrosis fibrinoide como la lesión del tejido conjuntivo que da carácter a estos procesos, se comenzaron a incluir en este grupo que estudiamos múltiples enfermedades: reumatismo articular agudo, periarteritis nudosa (COPEMAN); tromboangitis obliterante y colitis ulcerosa crónica (STEWART); púrpura de Schönlein, eritema nudoso, glomerulonefritis (BECKER); intolerancias medicamentosas y procesos por incompatibilidades sanguíneas (WYATT); arteritis temporal, arterioesclerosis, fibroelastosis subendocárdica (HILL y REILLY); microangiopatías trombóticas (SYMMERS), etc.; enfermedades de etiopatogenias diversas y en los que el sintoma anatómico de la necrosis fibrinoide no es único ni puede servir para prestarles unidad.

La imprecisión actual en que nos movemos cuando hablamos de colagenosis queda implícita en la definición que de ellas hace TALBOTT al expresarse de la manera siguiente: "Constituyen un grupo de procesos caracterizados por poseer una etiología desconocida, una patogenia hipotética, una patología difusa, una sintomatología polifacética, un curso progresivo, un pronóstico infausto y un tratamiento descaballado", si bien hemos de aceptar que según este conjunto de negatividades y algunos hechos positivos que van conociéndose, la idea de KLEMPERER no ha sido del todo descabellada. El propio TALBOTT la acepta e incluye dentro de tal concepto los siguientes procesos: Fiebre reumática, poliartritis crónica progresiva, lupus eritematoso sistematizado, poliartritis, dermatomiositis, esclerodermia sistematizada y púrpura trombocitopénica.

Con anterioridad a KLEMPERER, TALALAJEW, en 1929, había descrito el edema mucinoso que se produce en el tejido conjuntivo del reumatismo poliarticular agudo, y KLINGE, por la misma época, habría de definir las alteraciones fibrinoides características del tejido conjuntivo y que aparecían en el reumatismo poliarticular agudo y en la poliartritis crónica progresiva, describiendo cómo estas lesiones eran susceptibles de ser provocadas experimentalmente en el conejo por la inyección de proteínas extrañas, lo que parecía poner en relación estos fenómenos con un proceso hipérgico reaccional, capaz de ser provocado por antígenos. En este mismo orden de ideas caben situar las desarrolladas por ROSSLE con su concepto de la inflamación serosa, y las propias de EPPINGER cuando lanza al campo de la Patología su concepto sobre la permeabilidad. Esta degeneración fibrinoide se considera como el cimienta anatomopatológico de las colagenosis, admitiéndose que puede adoptar dos formas: una, reversible, en la que cabe hablar de turgescencia fibrinoide, y la auténtica degeneración fibrinoide; en la primera, una reacción edematosa es lo fundamental, apareciendo hinchadas las fibras colágenas y disociadas las fibrillas elementales; pero la fibra ya ha sufrido una disociación histoquímica, ya que con métodos colorantes adecuados puede ponerse de manifiesto la gran abundancia de mucopolisacáridos y la disminución de la argirofilia. Al avanzar este proceso se constituye ya la propia degeneración fibrinoide, en la que la fibra colágena se empobrece en fibrillas, se torna granulosa y se incrementa aún más su carga en mucopolisacáridos. Estas lesiones han de repercutir sobre los elementos celulares vecinos y sobre los vasos, provocando fenómenos de arteriolitis, pudiendo constituir el punto de partida de la difusión del proceso al que, a la larga, van a ir sumándose otros estigmas anatómicos, aspecto histiocitario de las células, anillos de fibrosis cicatricial, placas de esclerosis, etc.

Sin embargo, este hecho de la degeneración fibrinoide no puede definirse por sí solo a las colagenosis, ya que como GARIPUY acentuó en 1937, sólo se presenta con absoluta pureza y sin participación celular apreciable en la enfermedad del suero y en las anafilaxias experimentales. AEGERTER (1949) sustenta que más que de enfermedades del colágeno debe hablarse de enfermedades de todo el sistema mesenquimatoso, ya que al mismo tiempo que la degeneración fibrinoide puede asistirse a la proliferación del sistema reticuloendotelial, predominando uno u otro de estos dos fenómenos. Para YADURMIAN y KLEINERMAN (1949) la degeneración fibrinoide constituiría una reacción cicatricial en respuesta a varias agresiones locales; pero en ningún modo puede servir para definir una lesión; por otra parte, como ellos señalan, en todos estos procesos existe una importante participación de la pared de los vasos de mediano y pequeño calibre, así como de los vasa vasorum de los grandes vasos. Como resumen de sus ideas, ellos sustentan la hipótesis de que todas estas enfermedades cabría considerarlas producidas por un mecanismo de "vejez prematura", semejante al que aparece ante los sufrimientos y esfuerzos de la vida diaria. Mas por otra parte, se sabe hoy que fuera de estos procesos, en múltiples circunstancias podemos encontrar una reacción fibrinoide, y así ha podido demostrarse en la placenta, en lesiones del apéndice, en alteraciones del útero y de los ovarios, en el úlcus gastroduodenal, en los nódulos fibrosos de los silicóticos, etc., con lo que el carácter de especificidad que quiso concederse a la repetida reacción degenerativa pierde toda su fuerza. Como quiera que ya no se duda de que no sólo la fibra de colágeno se afecta, sino que también participan en el proceso anatomopatológico las fibras reticulares, las fibras elásticas y la capa muscular de los vasos, según el predominio de unas u otras alteraciones, han hecho surgir definiciones diversas con las que se pretenden explicar el mismo hecho: hialinosis, hiperglobulinosis, paraamiloidosis (TEILUM); degeneración fibrinoide (ALTSHULER y ANGEVINE); colagenosis (RAPAPORT); enfermedades parareumáticas (FOSTER y UEHLINGER). DELAUNAY y BAZIN (1957) sustentan que el punto de partida de una afección del conjuntivo debe buscarse en la trama conjuntiva y no en las células del mismo. Para ellos el colágeno, los mucopolisacáridos y las mucoproteínas no están simplemente, en contacto, sino ligados los unos a los otros de manera perfecta y en cantidades normales, y cuando estas uniones se desvían de la normalidad surge la alteración anatomopatológica, lo que podría ocurrir por tres caminos: por la presencia en cantidad anormal de un elemento normal (por ejemplo, mucopolisacáridos), por la presencia en cantidad anormal de una sal y por la aparición en el tejido conjuntivo de un nuevo elemento anormal para él: bien una proteína (anticuerpo o no), elementos bacterianos, etc. Este elemento nuevo rompería la armonía entre los elementos constituyentes de la materia fundamental conjuntiva, con lo que se iniciaría un estado patológico con todas sus consecuencias, sus lesiones locales y sus síntomas clínicos. Con estas ideas creemos puede situarse con más verosimilitud el concepto que hoy debemos tener de las llamadas colagenosis, estimándolas, más que como procesos del tejido conjuntivo, como verdaderas enfermedades plasmáticas. Es en el plasma donde ha de verificarse la primera agresión; las estructuras conjuntivas sufrirán las consecuencias de esta agresión, que marcará en ellas sus huellas, como en una

fase ulterior habrán de ser las estructuras parenquimatosas las que también sufran, pues como todos conocemos, un carácter de estos procesos, que ya señaló KAPOSI en 1872, concretamente para el lupus eritematoso (hasta entonces tenido como enfermedad dérmica), consiste en poseer un gran polimorfismo visceral.

Mirando al plasma se ha intentado buscar en él anomalías que pudieran constituir lazo de unión de todas las llamadas colagenosis y delimitación de las mismas. Así pudo comprobarse que la velocidad de sedimentación estaba anormalmente elevada en límites altos, vióse también que existía una disproteinemia con descenso de la albúmina y aumento de la gamma-globulina y de la alfa₂-globulina en conexión este último con un aumento de los polisacáridos del plasma. Se encontró siempre positiva la proteína C-reactiva, la cual es una globulina alfa, o beta, que flota en contacto con los polisacáridos extraídos de la cápsula del neumococo C y se había visto, por último, la frecuente positividad a las reacciones de la lúes, que se presentaban en algunos de estos procesos en conexión con la disproteinemia, pero ninguna de estas alteraciones, como es sabido, son exclusivas de las enfermedades de que ahora nos ocupamos, sino que se presentan en múltiples y variados procesos. Pero los avances logrados los últimos años, sobre todo en el terreno de los mecanismos inmunopatológicos, han permitido avanzar algo en el conocimiento íntimo de las colagenosis y derivar un tanto la atención a los posibles fenómenos plasmáticos, en los que tal vez asiente la causa primaria de los mismos; a esta evolución conceptual obedece que TZANK y DAUSSET, en 1952, hablen de enfermedades por autoagresión, y JIMÉNEZ DÍAZ, ampliando esta concepción, de "autoplasmonocividad".

Es aún bien poco lo que todavía sabemos sobre las alteraciones específicas que ocurren en el plasma de los pacientes de colagenosis; pero parece aclararse que algún tipo de alteración ha de producirse en la fracción gamma de las globulinas desde los primeros momentos de instaurarse la enfermedad, y esta hipótesis parece apoyarse en cuatro tests, que resumiremos a continuación: 1.°, Existencia de una paraglobulina específica de la enfermedad reumática; 2.°, factor de HASERICK; 3.°, anticuerpos estreptocócicos, y 4.°, amilosis.

"Paraglobulina específica de la enfermedad reumática": Parece ser que ya en los primeros meses de enfermedad aparece en el plasma una gamma-globulina anormal, que ya habrá de persistir a lo largo de la vida del sujeto, aun cuando su reumatismo se manifieste clínicamente de manera muy discreta. Esta globulina tiene la facultad de aglutinar los cuerpos de ciertos estreptococos, previamente sensibilizados por los anticuerpos estreptocócicos presentes en todos los sueros de adultos. Ella ha servido de fundamento a la reacción de WAALER y ROSE, que no sólo se presenta positiva en un gran porcentaje de pacientes con poliartritis crónica progresiva, sino que, como demostraron SVARTZ y SCHLOSSMANN, fue hallada siempre positiva en el lupus eritematoso disseminado y rara vez en la dermatomiositis. Estudios más profundos han permitido a BRAUNSTEINER y col. (1958), fraccionando el suero con electroforesis bidimensional, encontrar una fracción en el territorio beta-gamma que contiene este factor reumatoide aumentado 300 veces. Utilizando la ultracentrifuga, SWARTZ y col. y BRAUNSTEINER y col. han coincidido en considerarla como una

macroglobulina, cuya constante de sedimentación se encuentra alrededor de S₁₉.

HELLER, en 1953, y posteriormente ZIFF han descrito a la gamma-globulina del plasma normal otra proteína, que ellos designan como "inhibidora de la paraproteína reumatoidea", ya que basta agregarla al suero de un paciente para que éste pierda la capacidad de aglutinar los hematíes sensibilizados de carnero, lo cual también se ha conseguido "in vivo", si bien de una manera transitoria y sin afectar a la evolutividad clínica del proceso. CREEN ZIFF, BROWN y MCEWENS y BADIN que lo que ocurre en el paciente es que antes de producirse la paraglobulina anormal ha perdido la capacidad de producir este inhibidor. Tal hecho estiman que ocurre en la poliartritis crónica progresiva, en el lupus eritematoso generalizado y en la dermatomiositis.

FELLINGER y BRAUNSTEINER, que recientemente aportan su experiencia clínica, observan una constante negatividad en el reumatismo poliarticular agudo, en los procesos infecciosos, en la enfermedad de Bechterew y en las poliartritis psoriásicas. En cambio, lo encuentran positivo, aparte de la poliartritis crónica progresiva, en el 10 al 20 por 100 de los casos de lupus eritematoso disseminado, y GSELL y MIESCHER también encuentran un 19 por 100 de positivities en esta última enfermedad.

"Factor de Haserick": HASERICK descubrió un autoanticuerpo localizado en la fracción gamma, que aparecía en las fases agudas del lupus eritematoso disseminado, que tiene la propiedad de atacar al núcleo de los leucocitos, degenerándolo y haciendo morir a la célula, que habrá de ser fagocitada por un polinuclear sano, y este conjunto que forman el polinuclear sano, incluyendo en su protoplasma al glóbulo blanco degenerado, constituye la "célula de Hargraves", que éste descubrió en 1948, que, por considerarse en un principio como específica de la enfermedad en que fue hallada, se la llamó célula L. E. Estudios histoquímicos de GODMAN y DEITSCH parecen llegar a la conclusión que tal factor ejecuta una acción intranuclear sobre las proteínas, por lo cual se desplaza la histona de su unión con el ácido desoxirribonucleico, haciendo así más fácil el ataque de éste. No se mantiene actualmente el rígido concepto de especificidad en el lupus eritematoso que se tuvo en un principio, ya que también ha podido identificarse en otros procesos, y así MARMONT lo confirma en algunos de sus casos de poliartritis crónica progresiva, especialmente en las formas con grave evolución, y entre nueve casos de esclerodermia, también ha podido identificarlo en seis de ellos, y en algunos de éstos ha conseguido aislar el factor reumatoide.

Estos dos grupos de alteraciones plasmáticas son las que tienen más interés en función de los procesos a que nos estamos refiriendo; los otros dos, los anticuerpos estreptocócicos y el fenómeno de amilosis ya no son específicos de los mismos; en cuanto a los primeros se funda en el aumento que de ciertos anticuerpos estreptocócicos, fundamentalmente de la antiestreptolisina O y de la antihialuronidasa, se suelen encontrar en el reumatismo poliarticular agudo, poniéndose en correlación con el incremento de la gamma-globulina, y por lo que se refiere a la amilosis, TELUM y LINDALL le conceden gran interés, por hallarla en el 61 por 100 de los reumatismos crónicos, y LUBARSCH ha descrito su asociación con la esclerodermia; pero dado, como es sabido, que ella puede presentarse en gran número de pro-

cesos, no creemos tenga interés especial en las llamadas colagenosis.

Con independencia del factor reumatoide y del de Haserick, que parecen dotar de cierto colorido bioquímico a algunos de los procesos que vienen incluyéndose en el ambiguo terreno de las colagenosis, el perfeccionamiento de las técnicas y la mayor profundización en los conocimientos bioquímicos, especialmente en cuanto se refiere a las reacciones inmunitarias, ha permitido, en los últimos años, ir conociendo otras alteraciones que fundamentalmente en el lupus eritematoso disseminado evidencia los hondos trastornos plasmáticos que presiden esta enfermedad, siendo ésta quizá la sola afección conocida en la que ha sido posible hallar con frecuencia anticuerpos que reaccionan con los hematíes, leucocitos y las plaquetas, pudiéndose lograr el aislamiento de diferentes variedades de anticuerpos leucocitarios con especificidad distinta, y siendo la única enfermedad en la que es posible identificar leucoaglutininas con independencia de toda transfusión y las que según MULLER y RADOJICIC poseen una especificidad distinta al L. E. SELIGMANN, que en los últimos años ha profundizado en estos estudios, distingue tres variedades de estos anticuerpos: Los isoanticuerpos posttransfusionales, los anticuerpos antiácido desoxirribonucleico y los que se hallan en el suero de pacientes no transfundidos y que reaccionan con constituyentes leucocitarios distintos al referido ácido. En la tabla I, tomada del trabajo de VORLAENDER al I Symposium Internacional sobre inmunopatología, celebrado el pasado año en Basilea, se resume la frecuencia con la que estas reacciones se presentan en tres procesos: reumatismo poliarticular agudo, poliartitis crónica primaria y lupus eritematoso visceral, pudiendo observarse cómo en la mayor parte de ellas la respuesta es semejante para los dos últimos procesos. El hallazgo, cada día más frecuente, del fenómeno L. E. en la artritis crónica progresiva, queda suficientemente explícito en la tabla II, tomada del trabajo de MARMONT en el mismo Symposium.

La más absoluta oscuridad reina cuando pretendemos desentrañar los mecanismos patogénicos capaces de poner en marcha las profundas alteraciones que acabamos de resumir. Cuanto hasta el día se ha expresado sobre este interesante punto carece de apoyo objetivo y entra de lleno en el terreno de lo puramente teórico. Aún ni siquiera podemos saber con certeza si estas enfermedades son auténticas del tejido conjuntivo o si, por el contrario, la alteración primaria radica en el plasma y la objetivación conjuntiva es lo secundario, juicio que nos parece más apropiado, conforme va conociéndose más profundamente la elevada categoría funcional del plasma. Ya como consecuencia de los estudios de KLEMPERER, se pensaba que las alteraciones plasmáticas no podrían ser secundarias a las anomalías del tejido conjuntivo, sino que en ellas radicaba la causa íntima de la degeneración de la sustancia fundamental del mismo y de la aparición del aspecto fibrinoide; es más, según el criterio de esta escuela, dicha sustancia existiría primariamente en el plasma, acumulándose en el tejido conjuntivo que sería capaz de retenerla químicamente de una forma electiva. Como un mecanismo etiológico probable, señala KLEMPERER el posible desarrollo de una hipersensibilidad, a cuyo criterio se suma AEGERTER, pensando que la referida hipersensibilidad sería la expresión de un metabolismo tisular alterado capaz de originar ciertas globulinas extrañas con actividad antigénica, y

siendo en el tejido conjuntivo alterado el lugar donde se produciría el choque antígeno-anticuerpo. RICH encuentra que hay una semejanza en las lesiones del tejido conjuntivo de la artritis reumatoide, el lupus eritematoso disseminado, la periarteritis nudosa, la fiebre reumática, la enfermedad del suero, la púrpura anafilactoide y la glomerulonefritis aguda, inclinándose a explicar la causa de todos estos procesos como una hipersensibilidad de tipo anafiláctico frente a antígenos extraños y múltiples y pudiendo actuar como tales hasta los propios tejidos orgánicos. En tal sentido, y como expresa SIGUIER, el organismo extraño a sí mismo se convierte en su propio enemigo, ideas que llevan de la mano al concepto moderno de "enfermedades por autoagresión", y al que ya nos hemos referido anteriormente. En efecto, refiriéndonos de manera concreta al factor L. E. conocemos que éste se halla presente en el suero y fijado sobre la gamma-globulina, siendo su actuación la de un anticuerpo, más correctamente expresado, un autoanticuerpo antimesenquimatoso que destruye los núcleos celulares, y para algunos los mucopolisacáridos de la sustancia fundamental conjuntiva; las proteínas que se liberan en el curso de esta degeneración mesenquimatosas, y muy especialmente las nucleoproteínas, actuarían como autoantígenos con capacidad de originar autoanticuerpos, los que secundariamente ejercerían su acción lesional sobre el colágeno; en suma, todas estas enfermedades habrían de concebirse en su mecanismo genético como producidas por una autoagresión o una autoinmunización, evolucionando por un proceso de autoalergia. En la esclerodermia, también ha sido posible descubrir autoanticuerpos por BABCOCH (1952); en la periarteritis nudosa, por BENAMOU y col. (1954). La asociación que todos estos procesos pueden ofrecer en determinados momentos de su evolución con una anemia hemolítica adquirida o con una púrpura trombopénica, es apoyo que puede aducirse a favor de esta tesis.

Pensando en tal dirección, se ha creído encontrar en la existencia de un terreno alérgico explicación a todos estos fenómenos, fundándose en experiencias que difícilmente pueden trasladarse a la clínica. De tal manera, RICH y GREGORY han provocado periarteritis nudosas en conejos, previamente hipersensibilizados con suero de caballo. MAC GREGOR y WOOD consiguen inhibir estas lesiones experimentales usando salicilatos y ACTH. También experimentalmente se ha logrado obtener células L. E., tratando la sangre normal con suero citotóxico antirreticulocitario, experiencia comunicada por CAPELLI (1953), bien mezclando plasma de un grupo sanguíneo con leucocitos procedentes de grupos diversos, como logran DITTRICH y FRUHMANN (1953).

MIESCHER y STRASSLE (1958) piensan que en el sistema reticuloendotelial es probable exista una cierta disposición para formar anticuerpos aun frente a sustancias de débil antigenicidad, siendo lo más sorprendente la frecuencia con que se producen frente a sustancias propias del organismo, siendo lo más característico de estos anticuerpos los factores antinucleares; así han podido verse anticuerpos que reaccionan específicamente con las nucleoproteínas, otros con el ácido desoxirribonucleico, siendo ambos capaces de provocar el fenómeno L. E., y como quiera que ha podido comprobarse que el factor antiácido desoxirribonucleico reacciona tanto frente al de origen animal como al de origen bacteriano, cabe pensar que una infección pueda intervenir en la génesis de estos anticuerpos. Para los referidos investigadores es muy difícil valorar el papel patogénico

de estas diversas reacciones inmunológicas; piensan que si se acepta que los anticuerpos antinucleares son capaces de provocar las alteraciones tisulares, y conociendo que los cuerpos hematoxilínicos están compuestos de sustancia nuclear superponible a los cuerpos nucleares del fenómeno L. E., queda sin explicación el hecho de que los hijos de madres afectas de lupus eritematoso diseminado no adquieren la enfermedad, a pesar de que el factor L. E. se transmite por la placenta.

Para EHRICH (1952) estas enfermedades cabría considerarlas como una forma de disgammaglobulinemia, pensando en el aumento constante de la gamma-globulina anormal, la cual, a su vez, hay que pensar fuese producida por una célula plasmática también anormal.

Volviendo a las ideas de DELAUNAY y de BANZI, el punto inicial de la enfermedad hay que situarlo en la trama conjuntiva, cuyas uniones químicas se perturbarían y se convertirían en anormales ante la agresión de un elemento anormal desconocido: proteína extraña, bacteria, etc.

Cree ROF que el mecanismo íntimo hay que pensar se encuentre ligado a la función proteinogénica de los ácidos nucleicos: el desoxirribonucleico que interviene en las mitosis y división celular, localizándose en la cromatina, y el ribonucleico que interviene en la síntesis de las proteínas, localizándose en el nucleolo, siendo posible que la gamma-globulina anormal se fije directamente sobre el sistema proteinopoyético, actuando sobre el fibroblasto en sus dos mecanismos: el de reproducción ligado al ácido desoxirribonucleico y el de formación de sustancia colágena ligado al ácido ribonucleico.

Por último, SELYE incluye a estas enfermedades dentro de su concepto de síndrome de adaptación, por disarmonía en la función hipofisis-suprarrenal.

Si, como acabamos de ver, nada que sea objetivamente concluyente podemos admitir sobre los mecanismos íntimos que dan lugar a estos procesos, la misma oscuridad preside en el terreno de los factores etiológicos capaces de poner en movimiento los mecanismos patogénicos. Como no podría menos de suceder, los virus han sido colocados en el primer plano de estos factores. BERGAMASCO, LONGHI y RAPOSI (1948) los invocan como agentes causales del lupus eritematoso generalizado, comunicando haber obtenido extractos inyectando sangre en membrana corioalantoidea, con propiedades antigénicas transmisibles en serie y con desviación del complemento en presencia del suero de sujetos afectados; han preparado una vacuna con estos extractos, atribuyéndole propiedades terapéuticas que nadie ha podido confirmar. En las restantes colagenosis este camino experimental no les ha dado el menor fruto. MOULTEN y CLARK, pretenden haber aislado un virus en seis pacientes de lupus eritematoso generalizado y después de múltiples incubaciones en embriones de pollo, han podido reproducir el fenómeno L. E., mezclando el cultivo del virus con células sanguíneas normales.

Pertenece a la historia de estas enfermedades los intentos de explicar su etiología por la acción de las más diversas bacterias, sobre todo estreptococos, que en ningún momento pudo ser comprobada. Lo mismo cabe decir de los viejos intentos de atribuir dicho papel a la sífilis, basado en la frecuente positividad de las reacciones serológicas de esta enfermedad y cuya razón ha quedado ya expresada. Solo citar, por último, que el bacilo de Koch también en cierta época estuvo en juego.

La aparición de los primeros síntomas clínicos en algunos casos a continuación del suministro de ciertas drogas, ha dado pie a que algunos piensen que hay que buscar un factor tóxico que llene este papel etiológico. En tal sentido, han sido invocadas: las sulfamidas, por RICH y GREGORY; la tiourea, por GIBSON y QUINLAW, al estudiar un caso de enfermedad de Kusmaul, surgido a continuación del suministro de esta droga. MAC CORMICK señala a este efecto la acción del propiltiouracilo, MILLER la del arsénico, etc. En todos los casos se han tratado de observaciones aisladas y, por consiguiente, sin razón para su generalización.

A lo largo de nuestra exposición hemos ido viendo que existen una serie de procesos de etiología desconocida, de oscura patogenia, pero de ciertos rasgos plasmáticos que pueden hallarse en todos ellos y que posiblemente constituyen los síntomas primarios de los mismos y que pueden incluirse en este abigarrado grupo de las impropriadamente llamadas colagenosis, pero cuyo número, remitiéndonos a las ideas de KLEMPERER y a nuestro propio criterio, es muy inferior al que de manera desmesurada viene ventoseándose últimamente; estas enfermedades son a nuestro juicio: el lupus eritematoso diseminado, la poliartritis crónica progresiva; la esclerodermia difusa y la periarteritis nudosa, y para las cuales, a favor de esta tesis de su unicidad, aboga, además, el hecho clínico, cada día más conocido, de cómo unas pueden transformarse en las otras, y cómo en un determinado proceso pueden imbricarse manifestaciones clínicas de otro de ellos. Ya antes de instaurarse este nuevo capítulo de la Patología, en 1940, OETTEL, de la clínica de BERGMANN, había empleado el concepto de "sepsis reumatoidea" para incluir en él formas de reumatismo que cursaban con fiebre elevada y en las que se hallaban los estismas patológicos de la reacción mesenquimatosa de Klinge; estudió cuatro casos, en dos de los cuales apareció un lupus eritematoso y en otros dos una endocarditis; y WISSLER, posteriormente, en 1944, trabajando en la clínica de FANCONI, habla de una "subsepsis hiperérgica", con la que pretende explicar el cuadro clínico de cinco niños en los que, juntamente con sus síntomas reumáticos y sépticos, aparecieron en la evolución de los mismos un exantema y alteraciones viscerales, como las que hoy asignamos al lupus eritematoso diseminado; pero ya muy anteriormente, en 1872, KAPOSI señaló en su experiencia clínica la coincidencia que a veces se presentaba de alteraciones articulares y eritematoides, y ya en nuestros días, con un mejor conocimiento de estos procesos y un mayor interés por su estudio, menudean las observaciones de casos en que de un proceso se pasa a otro de los indicados durante su evolución, y de otros, en los que aparece injertado sobre un síndrome primitivo, otro cualquiera de los mencionados.

Por último, del lado terapéutico podemos encontrar un firme apoyo a esta concepción. Bien cierto es que, por desgracia, carecemos de toda terapéutica que sea capaz de curar estos procesos, que invenciblemente, con más violencia o con menos, van haciendo una marcha crónicamente progresiva. Todos los ensayos terapéuticos con las modernas drogas antiinfecciosas (sulfamidas, antibióticos) se han mostrado absolutamente ineficaces y su empleo carece de toda lógica, salvo en circunstancias en que hayamos de tratar alguna infección intercurrente. Con variado éxito han sido empleadas las drogas antiplásmodicas, existiendo múltiples publicaciones sobre los buenos efectos logrados en los brotes de agudi-

TABLA I

Reacciones serológicas	Reumatismo agudo	Poliartritis crónica	Lupus eritematoso visceral
Antiestreptolisina-O	Muy elevada	Poco elevada (aumenta después de las infecciones).	No suele estar elevada.
Proteína C-reactiva	+	+	+
Test WAALER-ROSE	—	+	+
Test de gamma-globulina	—	(Títulos altos.)	(Títulos altos.)
Anticuerpos frente tejidos o células	+ frente al endomiocardio.	+	+
Factor L. E.	—	(Títulos altos.)	(Títulos altos.)
Electroforesis	En fase precoz: aumento de alfa; después elevación de gamma.	+ en algunos casos.	+ en relación con la participación orgánica.
		Gamma-globulina extremadamente elevada.	Gamma-globulina muy elevada.

zación; sin embargo, la intolerancia gástrica que suele aparecer con ella limita su empleo; más por otra parte, y como expresa la tabla III, ellas carecen de toda acción sobre los fenómenos bioquímicos característicos de estos procesos. Nos quedan, por último, como las drogas más eficaces, los corticoesteroides y el ACTH. Son precisamente sobre estos

TABLA II

El fenómeno L. E. en la artritis reumatoide. Algunas observaciones.

Autores	Año	Casos	L.E. +	L.E. + %
HASERICK	1951	13	0	0
WALSH y EGAN	1952	5	0	0
CUBOIS	1953	18	0	0
HARVEY y otros	1954	116	0	0
HOULI y MONTEIRO	1954	15	0	0
GOOD	1956	58	0	0
WILKINSON y SACKER	1957	132	0	0
NAVERSEN	1957	200	4	2
LENOCH	1957	150	3	2
COSTE	1957	224	5	2,1
ISHMAEL y otros	1955	455	15	3
OGRYZLO y SMYTHE	1957	200	17	8,5
WEISS y SWUIFT	1955	46	5	10
KIEVITS y otros	1956	488	81	17
ROSS y CLARDY	1956	91	18	20
McCoy y otros	1955	80	20	25
FRIEDMAN y otros	1927	91	25	27
PARR y otros	1957	55	35	63
ALLISON y BETTLEY	1957	6	4	66

procesos donde han mostrado una más brillante acción, derivándose de este hecho un firme apoyo en favor de la unicidad de los mismos. Bien cierto es que, por desgracia, no se logra la curación de ellos; pero es bien cierto también que la detención de los momentos de agudización, la mejoría del estado general con desaparición de los brotes febriles, son resultados que hasta el día no habían podido lograrse, con la inmediata consecuencia de una mayor evolución, modificándose, en tal sentido, el severo pronóstico, que hasta su empleo habíamos de hacer en la mayor parte de las circunstancias. La acción de estas hormonas llega a ser tan brillante, que yo he tenido ocasión de presenciar en una enferma de lupus eritematoso (tabla IV) un ataque de uremia ecláptica, del que hicimos un fatal pronóstico, que, por fortuna, no se cumplió; se emplearon grandes dosis de ACTH, y la paciente pudo vencer dicha situación; a los dos años de la misma sigue viviendo, sometida a un continuo tratamiento. Estudiando la acción de estos agentes terapéuticos, cree EHRICH, que tanto el ACTH como los corticoesteroides parecen actuar suprimiendo la formación de anticuerpos por destrucción de las células plasmáticas y linfoides; reforzando el catabolismo proteico y provocando de esta manera una rápida destrucción de los anticuerpos y otras proteínas patógenas; disminuyendo la permeabilidad de las membranas del tejido conjuntivo por su estrecha relación con el metabolismo de la vitamina C y mantenimiento y formación del tejido conjuntivo, y, por último, por parecer que inhiben la proliferación de fibroblastos y la producción de fibras colágenas (tabla V).

TABLA III
Acción de los medicamentos.

Medicamentos	Infección	Acción frente a formación de anticuerpos	Reacción antígeno-anticuerpo	Inflamación
Antibióticos	+	—	—	—
Salicilato	—	—	(+)	±
Piramidón	—	—	—	+
Irgapirina	—	—	—	+
Butazolidina	—	—	Variable	+
ACTH cortisona, prednisona, prednisolona	—	Muy incierto	—	+
Resochin	—	Posible detención	?	+

Animals Models of Pain

Neuromethods vol 49. Humana Press

Chao Ma, Jun-Ming Zhang

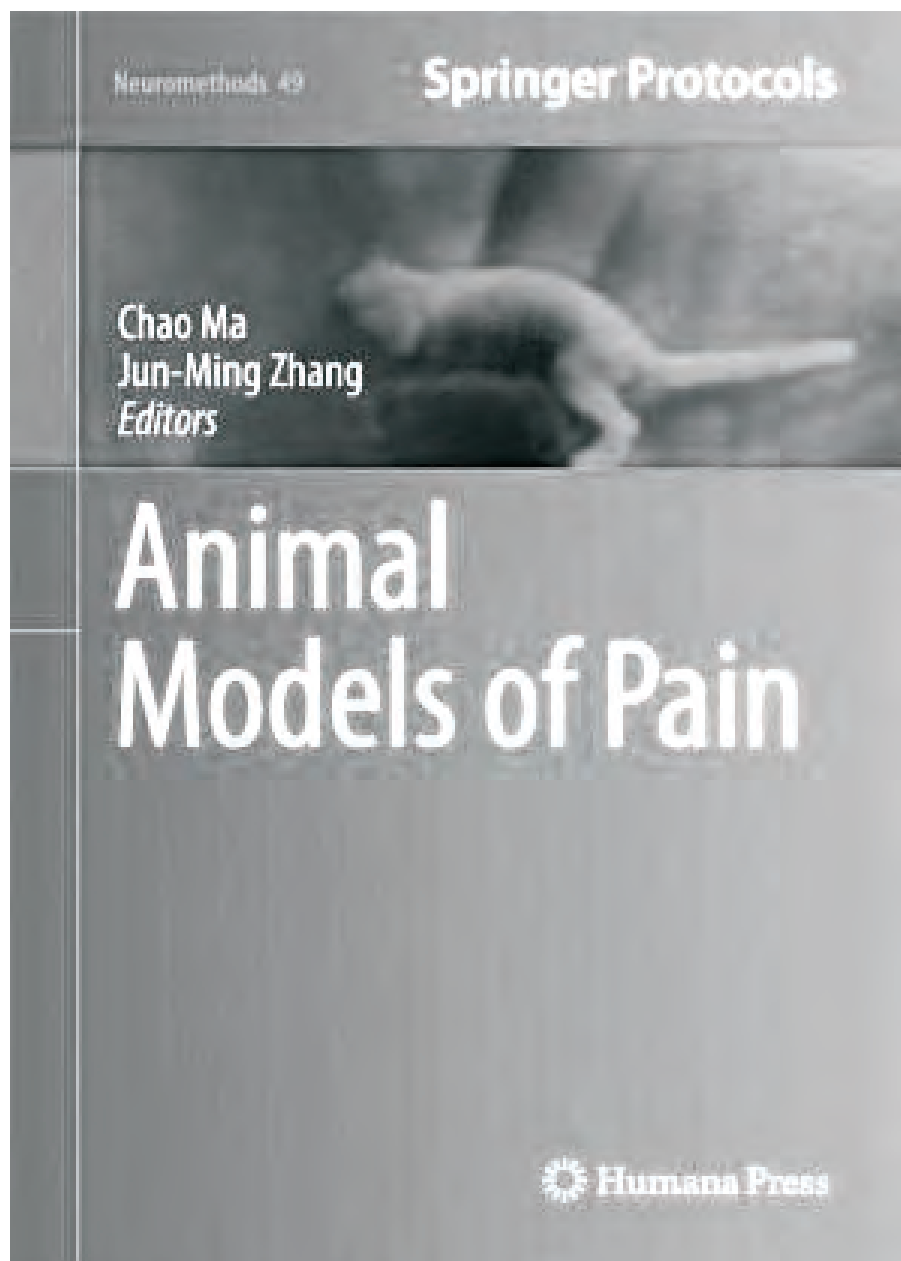
José Manuel García López. Catedrático de la Universidad de Granada.

En la serie Neuromethods de la editorial Humana Press y en los primeros días del año 2011 ha aparecido el volumen 49 con el sugerente título de "Animal Models of Pain". Los editores de éste libro, de algo más de doscientas páginas, son investigadores de los departamentos de anestesiología de las universidades de Yale y de Cincinnati.

Los síndromes dolorosos crónicos afectan a un porcentaje alto de la población y aumentan con la edad de los pacientes. Se han calculado los costes en horas de trabajo y en asistencia sanitaria producidos por dichos síndromes evaluándose que en Estados Unidos las cifras estarían en torno miles de millones de dólares. Es importante señalar en cualquier caso que el sufrimiento humano es, lógicamente, de un impacto muy superior al económico.

Nuestro conocimiento actual del dolor se ha producido, en gran medida, por el avance en el uso de modelos experimentales en animales debido a las limitaciones que se producen cuando se realizan experimentos en humanos. En este libro se revisan los modelos animales existentes para la investigación del dolor.

En primer lugar se estudian diversos métodos para medir el dolor en respuesta a estímulos nociceptivos térmicos, mecánicos o químicos. Estos modelos son útiles para dolores agudos, crónicos, artríticos, inflamatorios y viscerales. Las reacciones monitorizadas suelen ser respuestas motoras.



Los principales métodos se valoran atendiendo a su sensibilidad, especificidad y predictibilidad.

A continuación, y en diez capítulos se estudian los modelos animales existentes para estudiar el dolor inflamatorio, el visceral, el producido por lesión de nervios periféricos, el producido por afectación de ganglios y raíces dorsales, el dolor por irritación de ganglios lumbares, el dolor neuropático central, el producido en el cáncer, el dolor de la neuropatía diabética, en el HIV y finalmente el dolor postquirúrgico.

Aportaciones importantes de estas revisiones son, por ejemplo, la información relacionada con el progreso en el conocimiento de los mecanismos celulares y moleculares responsables de la patogénesis del dolor; la utilización de vectores víricos o no víricos para la generación de opioides naturales con acción analgésica y antiinflamatoria; los modelos animales de cáncer óseo de ratones y ratas y los modelos de invasión cancerosa y tratamientos quimioterápicos. En el último capítulo del libro se aborda el difícil control del dolor postquirúrgico y se revisa el modelo de la incisión plantar en la rata y el modelo de la incisión en piel con pelo entre otros modelos quirúrgicos.

En conclusión, una magnífica revisión de los principales modelos animales experimentales existentes para estudiar el dolor producido por múltiples causas clínicas.

edición online

www.actualidadmedica.es

ACTUALIDAD MÉDICA



Revista online
www.actualidadmedica.es



**casas que
se venden
solas.com**

**cuotas
adaptadas
a ti***

**isoy un
chollo!**

**financiación
hasta el 100%
+ los gastos****

**con CajaGRANADA
es muy fácil**



piso de ciudad ▲ casa con jardín ▲ casa en la playa ▲ viviendas pareadas

conócelas

www.casasquesevendensolas.com

INFÓRMATE EN TU SUCURSAL • 958 244 500

* Consulta condiciones en tu sucursal. Sujeto a las normas de concesión de CajaGRANADA.

** Para los productos Hipoteca 100 y Plan Maxi. Se consideran incluidos los gastos inherentes a la compra de vivienda (notaría, registro e impuestos), la comisión de apertura del préstamo y la prima del primer año del seguro de incendios obligatorio. Consulta condiciones en tu sucursal. Sujeto a las normas de concesión de CajaGRANADA.



Juntos somos más