

CÉLULAS MADRE EN TERAPIA CELULAR CARDÍACA

Medicina regenerativa. El cambio ha llegado

Presencia de factores de riesgo histológico en piezas de cistectomía radical por tumor y su asociación con la mortalidad según la edad

Diferencias en la movilidad, estilos de conducción y accidentalidad entre conductores según sean o no usuarios de bicicleta

Excreción de glucosaminoglicanos urinarios en pacientes hipertensos con retinopatía

Síndrome metabólico y litiasis urinaria de ácido úrico

Relaciones entre capilares, fibras musculares esqueléticas y células satélites durante la regeneración

Proceso de convergencia de los hospitales universitarios de Granada: "propuestas de los profesionales"

El papel de los probióticos en la prevención de las infecciones urinarias recurrentes en mujeres

Lesiones cutáneas con exacerbación perimenstrual: un reto diagnóstico

Crítica de libros

Cartas al editor

Actualidad Médica

Comité editorial

Editor
Salvador Arias Santiago

Editores adjuntos
Miguel González Andrades
Miguel Ángel Arrabal Polo

Comité científico y asesor

Manuel Díaz-Rubio
Madrid, España

Jorge Alvar Ezquerro
Ginebra, Suiza

Juan Rodés Teixidor
Barcelona, España

Pasquale Quattrone
Milán, Italia

José María Segovia de Arana
Madrid, España

Comité de redacción

Luis Javier Aróstegui Plaza
Álvaro Sillero Sánchez
M. Nieves Gallardo Collado

Revista editada por:



Comité rector

Prof. Antonio Campos Muñoz
*Presidente de la Real Academia
de Medicina de Andalucía Oriental*

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

Antonio Rendas
Lisboa, Portugal

Blas Gil Extremera
Granada, España

Andrés Castell
México DF, México

Duarte Nuno Vieira
Coímbra, Portugal

Juan Jiménez Alonso
Granada, España

Diseño y maquetación

ARP Producciones

Publicación cuatrimestral
(3 números al año)

© 2013. Actualidad Médica

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Actualidad Médica, a los efectos previstos en el artículo 32.1 párrafo segundo del vigente TRLPI, se opone de forma expresa al uso parcial o total de las páginas de Actualidad Médica con el propósito de elaborar resúmenes de prensa con fines comerciales.

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

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

Alice Warley
Londres, Reino Unido

Evaristo Jiménez Contreras
Granada, España

Antonio Alcaraz Asensio
Barcelona, España

Imprenta

Gráficas Alhambra

Disponible en internet:
www.actualidadmedica.es
Atención al lector:
info@actualidadmedica.es
Actualidad Médica.
Avda. Madrid 11. 18012 Granada · España.

Protección de datos: Actualidad Médica declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Papel ecológico libre de cloro. Esta publicación se imprime en papel no ácido.
This publication is printed in acid-free paper.

Impreso en España.

Depósito Legal: GR-14-1958

ISSN: 0365-7965.

Actualidad Médica incluida en Latindex e IME

**ACTUALIDAD
MÉDICA**

www.actualidadmedica.es

©2013. Actual. Med. Todos los derechos reservados

Para la redacción de los manuscritos y una correcta definición de los términos médicos, Actualidad Médica recomienda consultar el *Diccionario de Términos Médicos de la Real Academia Nacional de Medicina*

Actualidad Médica

EDITORIAL

- 05** Medicina regenerativa. El cambio ha llegado
Regenerative medicine. The change has come

ORIGINALES

- 06** Presencia de factores de riesgo histológico en piezas de cistectomía radical por tumor y su asociación con la mortalidad según la edad
Presence of histological risk factors in radical cystectomy pieces with tumor and its association with mortality by age
Merino Salas S. et al
- 11** Diferencias en la movilidad, estilos de conducción y accidentalidad entre conductores según sean o no usuarios de bicicleta
Differences in mobility, driving styles and road crashes among drivers, according to their status of user and non-user of bicycle
Carmen Carmona Navarro et al
- 16** Excreción de glucosaminoglicanos urinarios en pacientes hipertensos con retinopatía
Urinary excretion of glycosaminoglycans in hypertensive patients with retinopathy
Urbano Gómez M. et al
- 22** Síndrome metabólico y litiasis urinaria de ácido úrico
Síndrome metabólico y litiasis urinaria de ácido úrico
Juan Alberto Lancina Martín et al
- 27** Relaciones entre capilares, fibras musculares esqueléticas y células satélites durante la regeneración
Relations among capillaries, skeletal muscle fibers and satellite cells during regeneration
Ignacio Ruz Caracuel et al

GESTIÓN CLÍNICA

- 33** Proceso de convergencia de los hospitales universitarios de Granada: “propuestas de los profesionales”
Proceso de convergencia de los hospitales universitarios de Granada: “propuestas de los profesionales”
Manuel Bayona García

REVISIÓN

- 38** Células madre en terapia celular cardíaca
Stem cells for cardiac cell therapy
Manuel Lobo González
- 45** El papel de los probióticos en la prevención de las infecciones urinarias recurrentes en mujeres
The role of probiotics in the prevention of recurrent urinary tract infections in women
Antonio Jiménez Pacheco et al

CASO CLÍNICO

- 50** Lesiones cutáneas con exacerbación perimenstrual: un reto diagnóstico
Skin lesions with perimenstrual exacerbation: a diagnosis challenge
Gonzalo Blasco Morente et al

CRÍTICA DE LIBROS

- 53** Immunology, inflammation and diseases of the eye
José Luis García Serrano

CARTAS AL EDITOR

- 54** Dutasteride y diagnóstico de cáncer de próstata
Miguel A. Arrabal Polo
- 57** Integración básico-clínica en la carrera médica: respuesta
Norberto David Bassan et al
- 58** Nódulo de crecimiento progresivo en cara lateral de dedo
Jacinto Orgaz Molina et al

Medicina regenerativa. El cambio ha llegado

Regenerative medicine. The change has come

El pasado mes de febrero ha comenzado oficialmente en el Complejo Hospitalario de la Universidad de Granada un ensayo clínico para fabricar e implantar córneas artificiales en pacientes con úlceras graves. El ensayo se enmarca en la Iniciativa Andaluza en Terapias Avanzadas y cuenta con la participación de cinco hospitales públicos y de la Universidad de Granada.

La cornea artificial es la diseñada por el grupo de ingeniería tisular de los Profesores de Histología de la Facultad de Medicina de Granada Antonio Campos y Miguel Alaminos, Académico de Número el primero y correspondiente el segundo de las Reales Academias de Medicina de Andalucía Oriental y Nacional de Medicina. El ensayo clínico está dirigido por el Dr. Miguel González-Andrades, miembro Servicio de Oftalmología del Complejo Hospitalario y universitario de Granada y asimismo miembro del grupo de ingeniería tisular.

El ensayo, el primero en España que utiliza un tejido artificial creado en el laboratorio, ha comenzado a desarrollarse tras haber recibido la obligada autorización de la Agencia Española del Medicamento que es en España la entidad responsable de aplicar la estricta regulación europea existente al respecto.

En el desarrollo del proyecto han intervenido, además de los miembros del grupo de ingeniería tisular, otros grupos de la Universidad de Granada - Física aplicada, Óptica, Odontología, etc.- que han ayudado y colaborado en mejorar la calidad del producto elaborado en el laboratorio.

Capítulo importante ha sido también la colaboración de los servicios de Oftalmología de los Hospitales Clínico y Virgen de las Nieves de Granada, que han participado en los estudios preclínicos y la preparación del ensayo clínico. Igualmente ha sido decisivo el trabajo realizado para convertir la cornea de laboratorio en un medicamento. Dicha conversión se ha llevado a cabo en una sala GMP (Good Manufacturing Practice) utilizando para la construcción de la cornea y su aplicación a los pacientes los estándares establecidos en las Normas de Correcta Fabricación (normativa que rige la fabricación de medicamentos). Estos trabajos, previos a la implantación de las córneas artificiales a los pacientes, han sido realizados por el Dr. Manuel de la Rosa Fraile y su equipo de técnicos especialistas en fabricación de medicamentos biológicos.

La financiación recibida por parte del Gobierno Central y Autonómico y el apoyo de la Iniciativa de Terapias avanzadas que dirige la Dra. Natividad Cuende ha contribuido asimismo a impulsar desde el año 2004, a través de sucesivos programas y proyectos, la investigación realizada y su posterior traslado a la clínica.

Aunque a veces lo inmediato y lo urgente nos hace perder en muchos ámbitos, incluido el de la medicina, la perspectiva de los sucesos que transcurren a nuestro alrededor y el sentido último de los vectores de cambio que atraviesan nuestro tiempo ACTUALIDAD MÉDICA no quiere dejar de reflejar en sus páginas

el profundo significado que tiene el ensayo clínico que ha comenzado en Granada el pasado mes de Febrero.

La traslación a la clínica que dicho ensayo representa supone, por un lado, la confirmación, con todas las garantías clínicas, de que el nuevo paradigma de curar -la utilización de células y tejidos como agentes terapéuticos- es ya una posibilidad real en nuestra medicina diaria. Por otro lado el ensayo puesto en marcha pone asimismo de relieve que, en el ámbito de la Facultad de Medicina y del Complejo Hospitalario de la Universidad de Granada, existen investigadores, clínicos y gestores con la imaginación, la capacitación, la voluntad y la decisión de que en Granada, en Andalucía y en España este nuevo horizonte de curar este presente al máximo nivel.

ACTUALIDAD MÉDICA quiere dar testimonio de este importante logro y felicitar a todos aquellos que en distinta medida han contribuido a hacerlo posible en nuestro medio y a incorporar en el mismo, con innovación y originalidad, esta nueva orientación terapéutica que, surgida hace apenas veinticinco años, va a marcar el rumbo de la medicina en los próximos decenios y probablemente a todo lo largo del siglo XXI.



La Consejera de Salud y Bienestar Social, María Jesús Montero, con los Drs. Campos, Alaminos y García y el Gerente del Complejo Hospitalario Dr. Bayona.

Presencia de factores de riesgo histológico en piezas de cistectomía radical por tumor y su asociación con la mortalidad según la edad

Presence of histological risk factors in radical cystectomy pieces with tumor and its association with mortality by age

Merino Salas S¹, Lahoz García C¹, Pareja Vilches M¹, Valderrama Illana P¹, Ruiz Rivera L², Esteban de Vera H³, Martínez Torres JL¹, Zuluaga Gómez A¹.

¹ Servicio de Urología. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada. España

² Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada. España

³ Centro Uroprado. Barranquilla. Colombia

Resumen

Introducción: La probabilidad de padecer un tumor vesical a lo largo de la vida es de más del 4% en hombres y de alrededor del 1,2% en mujeres, incidencia que aumenta con la edad, lo que supone más de 100000 nuevos casos anuales de cáncer vesical en Europa, de los cuales un 30% tendrán invasión muscular. En 2006 provocó el 4,1% y 1,8% del total de muertes por cáncer en los varones y las mujeres europeos, por lo que el cálculo del pronóstico es fundamental para optimizar el tratamiento adecuado a cada paciente.

Son marcadores de riesgo establecidos la estirpe y el subtipo histológico junto con el grado y el estadio tumoral, al igual que la invasión linfovascular.

Hemos realizado un estudio para valorar la relación existente entre la edad y dichos marcadores de riesgo con la mortalidad.

Material y Métodos: Se ha realizado un estudio retrospectivo observacional, incluyendo los pacientes que se realizaron cistectomía por tumor infiltrante en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada (España) desde enero de 2000 hasta diciembre de 2011. Se recogieron datos sobre características histológicas de la pieza quirúrgica.

Resultados: De las 172 cistectomías realizadas durante ese periodo, el 75% se incluyeron en el estudio (129 pacientes) por encontrar en la pieza tumor transicional. La edad media a la cistectomía fue de 66.69 años (35 a 85 años). Prácticamente todos los tumores fueron de alto grado, en un 73% de los casos no existía diferenciación, y la diferenciación escamosa apareció en un 19%. Se observó la presencia de carcinoma in situ en el 7.1%, invasión vascular en 34.6%, linfática en 21.4% y perineural en 19.5%. El patrón de crecimiento fue papilar en 9.3% y sólido en 29.5%. Tras dividir la muestra en grupos:

- grupo 1: pacientes con 65 años o menores, y
- grupo 2: pacientes mayores de 65 años.

Apreciamos que el grupo 1 tenía mayor incidencia de invasión vascular sin diferencias en otros marcadores. La mortalidad fue similar en ambos grupos y no se influyó por la diferencia en la invasión vascular. En los pacientes del grupo 1 en cuya pieza de cistectomía se especifica diferenciación escamosa tienen más riesgo de morir por tumor. En el grupo 2, la invasión vascular se asocia significativamente con el riesgo de mortalidad por tumor y global; la invasión perineural también se asocia con la mortalidad cáncer específica.

Conclusiones: Los pacientes con 65 años o menos tienen mayor incidencia de permeación vascular, aunque ésta no influye en la mortalidad. Sin embargo, en pacientes mayores de 65 años, donde la invasión vascular es menos frecuente, ésta afecta más claramente a la mortalidad tanto global como cáncer específica. Otros factores, como la diferenciación escamosa en jóvenes y la permeación perineural en mayores, también influyen sobre la mortalidad específica por tumor.

Abstract

Introduction: The probability of having a bladder cancer over the lifetime is more than 4% in men and about 1.2% in women. This proportion increases with age, representing more than 100,000 new cases of bladder cancer annually in Europe, 30% of which have muscle invasion. In 2006 caused 4.1% and 1.8% of all cancer deaths in men and women in Europe, so prognosis calculation is essential to optimize the appropriate treatment for each patient.

Palabras clave: Cistectomía, cáncer vesical, factores de riesgo.

Keywords: Cystectomy, vesical cancer, risk factors.

The lineage and the histological subtype along with the tumor stage and grade, as lymphovascular invasion are established like risk markers. We conducted a study to assess the relationship between age and these risk markers with mortality.

Material and Methods: We performed a retrospective observational study, including patients who underwent cystectomy for invasive tumor at the University Hospital San Cecilio of Granada (Spain) from January 2000 to December 2011. Data were collected on histology from the surgical specimen.

Results: Of the 172 patients who were performed a cystectomy during that period, 75% were included in the study (129 patients) because of finding transitional tumor in the surgical piece. The average age at cystectomy was 66.69 years (35-85 years). Virtually all were high grade tumors, in 73% of cases there was no differentiation, and squamous differentiation appeared by 19%. We observed the presence of carcinoma in situ in 7.1%, vascular invasion by 34.6%, lymphatic by 21.4% and perineural by 19.5%. The pattern of growth was papillary by 9.3% and solid by 29.5%.

After dividing the sample into groups:

- Group 1: patients 65 years or younger, and
- Group 2: patients over 65 years

We appreciate that group 1 had a higher incidence of vascular invasion without differences in other markers. Mortality was similar in both groups and was not influenced by the difference in vascular invasion. In patients from group 1 whose cystectomy piece were specified squamous differentiation are more likely to die from tumor. In group 2, vascular invasion was significantly associated with the risk of overall and tumor-specific mortality; also perineural invasion is also associated with cancer-specific mortality.

Conclusions: Patients aged 65 years or less have a higher incidence of vascular permeation, although this does not affect mortality. However, in patients over 65 years, where vascular invasion is less common, vascular permeation affects to global and specific cancer mortality more clearly. Other factors, such as squamous differentiation in young patients and perineural permeation in older patients also influence tumor-specific mortality.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se diagnostican más de 100000 nuevos casos anuales de cáncer vesical en Europa, de los cuales un 30% tendrán invasión muscular (1). Se estima que la probabilidad de padecer un tumor vesical a lo largo de la vida es de más del 4% en hombres y de alrededor del 1,2% en mujeres (2).

La incidencia del carcinoma transicional de vejiga aumenta de forma directa con la edad, siendo la edad media de presentación en España a los 69 años en el varón y a los 81 años en la mujer (3).

El cáncer de vejiga suele tener un pronóstico infausto, sobre todo si no se diagnostica a tiempo. En 2006 provocó el 4,1 % y 1,8 % del total de muertes por cáncer en los varones y las mujeres europeas, respectivamente (1). Éste es el motivo por el cual se han intentado realizar múltiples nomogramas que estimen el riesgo preoperatorio (4) y postoperatorio (5, 6, 7).

Con respecto a la edad, hay quien considera que en pacientes jóvenes son menos agresivos y los que consideran que la edad no es un factor determinante en la agresividad del tumor (3), pero en muchos nomogramas se acepta la edad como un factor pronóstico (5, 8).

Muchos otros factores se han estudiado como predictores de la supervivencia y la posibilidad de recidiva tumoral, siendo algunos considerados como marcadores de riesgo establecidos, como el grado y el estadio tumoral, junto con la estirpe y el subtipo histológico (1, 6). Es por esto que estos factores son de obligado informe por parte del patólogo cuando estudia la pieza quirúrgica (1). No ocurre así con la presencia de invasión linfovascular (1), que se no considera de obligado estudio e informe por parte del anatomopatólogo, considerándose opcional. Sin embargo, otros estudios consideran ampliamente probado que la permeación linfovascular es un factor de mal pronóstico (8, 9, 10).

En el Hospital Universitario San Cecilio de Granada hemos realizado un estudio para valorar la relación existente entre la mortalidad y ciertos marcadores de riesgo histológicos tras la cistectomía, haciendo hincapié en la invasión vascular, e investigando si existen diferencias según distintos grupos etarios.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio retrospectivo observacional, incluyendo los pacientes que se realizaron cistectomía en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada (España) desde enero de 2000 hasta diciembre de 2011 por tumor vesical infiltrante diagnosticado tras resección transuretral (RTU).

Se descartaron aquellos casos donde se manifestaba inexistencia

de tumor residual o cuya extirpe tumoral no era urotelial o transicional.

Recogimos los datos sobre características histológicas de la pieza quirúrgica, valorando el grado histológico, la existencia de diferenciación escamosa o carcinoma in situ asociado y la invasión vascular, linfática o perineural.

Se valoró además si existen diferencias según la edad y si alguno de estos datos influía en la mortalidad tanto global como cáncer específica.

Para el cálculo estadístico se usó SPSS 15.0, con pruebas Chi-cuadrado para los test paramétricos y test exacto de Fisher para los no paramétricos. Consideramos significación estadística para los valores de $p < 0.05$.

Se comprobó que todos los pacientes firmaron consentimiento informado en el momento de la cistectomía para estudio de su historia clínica.

RESULTADOS

Descriptivos:

De los 172 pacientes que se realizaron cistectomía, fueron estudiados 129 por cumplir criterios de inclusión. La edad media a la cistectomía fue de 66.7 años, en un intervalo comprendido entre 35 y 85 años, y con una mediana de 67 años (gráfico 1).

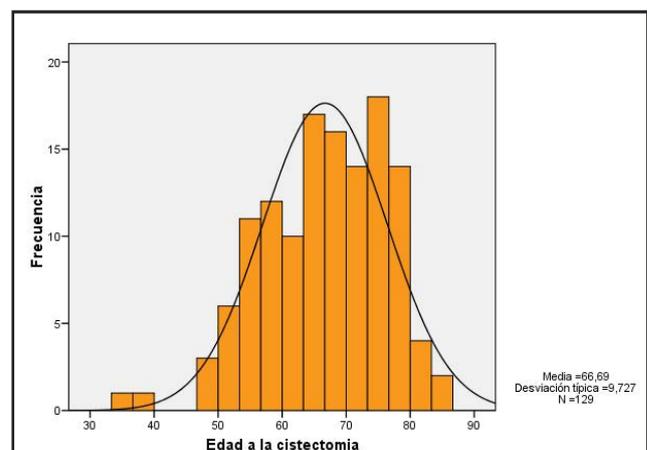


Gráfico 1: distribución de la edad de los pacientes sometidos a cistectomía.

117 fueron hombres (90.7%) y 12 mujeres (9.3%), con una edad media a la cistectomía de 66.3 y 70.6 años respectivamente.

De los 114 pacientes donde se informaba el grado histológico, todos excepto uno fueron informados como alto grado, grado 2 o grado 3. Sólo el tumor de una pieza de cistectomía fue informada como bajo grado. Al revisar la Anatomía Patológica del tumor en la RTU, se informó como tumor G3, por lo que se puede considerar como una sobreestadificación tumoral.

Con respecto a la diferenciación histológica de la célula tumoral, se informó en 126 pacientes. Lo más frecuentemente encontrado fue la ausencia de diferenciación, en un 73% de los casos, seguido de la diferenciación escamosa en un 19%. El resto de diferenciaciones se pueden ver en la tabla 1.

Diferenciación	N (126)	Frecuencia
Sin diferenciación	92	73,0 %
Escamosa	24	19,0 %
Sarcomatosa	3	2,4 %
Pagetoide	3	2,4 %
Glandular	1	0,8 %
Adenoide	1	0,8 %
Trofoblástica	1	0,8 %
Anaplásico	1	0,8 %

Tabla 1. Tipo de diferenciación encontrada en tumores papilares.

Se observó la presencia de carcinoma in situ en el 7.1%, angioinvasión en el 34.6%, permeación linfática en 21.4% e invasión perineural en 19.5%.

El patrón de crecimiento se describió en 49 pacientes, apareciendo patrón de crecimiento papilar en 9.3% y sólido en 29.5%. Todos estos datos se pueden apreciar en la tabla 2.

Factor estudiado	Porcentaje	Total pacientes incluidos
Presencia de carcinoma in situ	7,1 %	N 126
Invasión vascular	34,6 %	N 127
Invasión linfática	21,4 %	N 126
Invasión perineural	19,5 %	N 128
Patrón de crecimiento Papilar	9,3 %	N 129
Patrón de crecimiento Solido	29,5 %	N 129

Tabla 2. Otros marcadores pronósticos anatomopatológicos estudiados en la pieza quirúrgica.

Estudio por grupos de edad:

Para el estudio de la relación de estos marcadores pronósticos con la mortalidad en relación a la edad, se dividieron los pacientes en dos grupos. El grupo 1 se asignó a aquellos pacientes que tienen 65 años o menos y en el grupo 2 asignaron los pacientes con más de 65 años. De ese modo, el grupo 1 está compuesto por 54 pacientes y el grupo 2 por 75.

Se estudió si existe diferencia significativa entre ambos grupos con respecto a los factores pronósticos anteriormente citados (excepto en el grado tumoral debido a ser muestras homogéneas

en este sentido).

No se encontraron diferencias significativas en los dos grupos con respecto a la frecuencia de patrón de crecimiento, diferenciación escamosa, carcinoma in situ, invasión linfática o perineural. Con respecto a la permeación vascular (gráfico 2), se apreció que existe angioinvasión en 24 de 53 pacientes del grupo 1 (45.3%) y 20 de 74 pacientes del grupo 2 (27%), con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.033$). La OR se estimó en 0.448 (IC 95% 0.212-0.943). Los datos se pueden apreciar más claramente en la tabla 3.

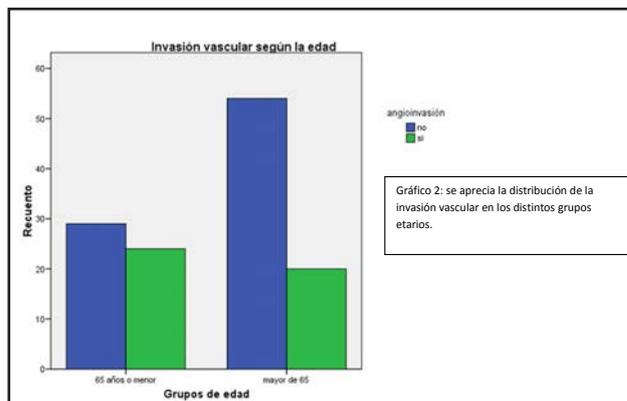


Gráfico 2: se aprecia la distribución de la invasión vascular en los distintos grupos etarios.

Factor estudiado	Valor p
Patrón de crecimiento sólido o papilar	0.251
Diferenciación escamosa	0.756
Carcinoma in situ	0.366
Invasión vascular	0.033
Invasión linfática	0.705
Invasión perineural	0.456

Tabla 3: valores de significación estadística con respecto a los marcadores de riesgo histológicos al comparar frecuencias en el grupo 1 y 2.

También se estudió si existen diferencias en el riesgo de muerte cáncer específica o mortalidad global entre ambos grupos etarios. Sin embargo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo 1 y 2 ($p = 0.565$ para el riesgo de mortalidad específica por tumor y $p = 0.131$ para la mortalidad global).

Estos resultados nos indujeron a analizar si la invasión vascular, sin tener en cuenta la edad, se asociaba con mayor riesgo de mortalidad cáncer específica o global, sin encontrar diferencias significativas en aquellos pacientes con angioinvasión y sin ella ($p = 0.074$ y $p = 0.225$ respectivamente).

Estratificación por edad:

Dentro del grupo 1 (54 pacientes con 65 años o menos) se estudió si los diferentes marcadores de riesgo histopatológico se asociaban con mayor riesgo de mortalidad cáncer específica o global. No se encontraron diferencias significativas en los marcadores de riesgo estudiado (tabla 4) excepto con respecto a la diferenciación escamosa: aquellos pacientes menores de 65 años con tumores uroteliales con diferenciación escamosa tienen más riesgo de morir por tumor que aquellos que no tienen diferenciación o cuya diferenciación tumoral no es escamosa.

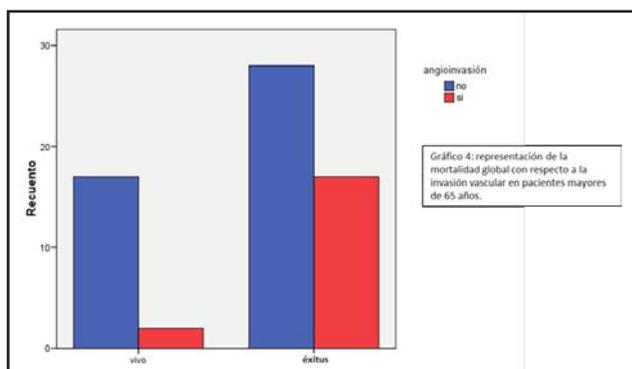
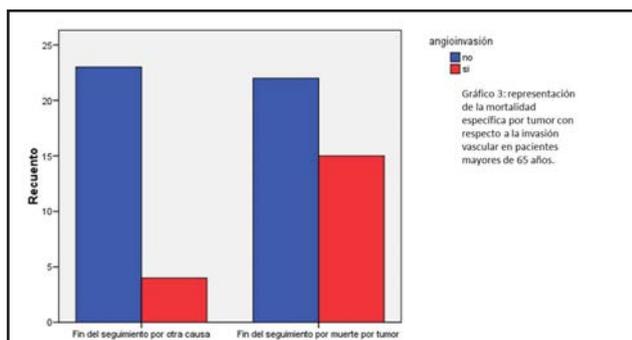
Al estudiar los marcadores de riesgo histológico tras cistectomía en el grupo 2 (75 pacientes con más de 65 años) se apreció que la invasión vascular se asocia significativamente con el riesgo de mortalidad por tumor (gráfico 3) con una OR de 3.920 (IC 95% 1.125-13.660) y de mortalidad global (gráfico 4) OR de 5.161 (IC 95% 1.058-25.162). La invasión perineural también se asocia significativamente con la mortalidad cáncer específica (OR de 5.093 con IC 95% 1.026-25.270). Se expresan todos los datos en la tabla 5.

	Riesgo de mortalidad por cáncer	Riesgo de mortalidad global
Factor estudiado en el grupo 1	Valor p	Valor p
Patrón de crecimiento sólido o papilar	0.159	0.156
Diferenciación escamosa	0.044	0.093
Carcinoma in situ	0.352	0.377
Invasión vascular	0.715	0.883
Invasión linfática	0.918	n. s.
Invasión perineural	0.735	n. s.

Tabla 4. Asociación entre riesgo de mortalidad y marcadores de riesgo histológicos en el grupo 1.

	Riesgo de mortalidad por cáncer	Riesgo de mortalidad global
Factor estudiado en el grupo 2	Valor p	Valor p
Patrón de crecimiento sólido o papilar	n. s.	n. s.
Diferenciación escamosa	0.952	0.740
Carcinoma in situ	0.070	0.151
Invasión vascular	0.026	0.029
Invasión linfática	0.181	0.273
Invasión perineural	0.032	0.315

Tabla 5: asociación entre riesgo de mortalidad y marcadores de riesgo histológicos en el grupo 2.



DISCUSIÓN

Existen abundantes marcadores histológicos y bioquímicos que se han estudiado como predictores de la supervivencia y la posibilidad de recidiva tumoral. La necesidad de nomogramas es sabida desde hace tiempo, para conocer la posible evolución tumoral y ofrecer el tratamiento más óptimo para cada paciente, de forma individualizada.

La búsqueda de nuevos modelos es continua, como se manifiesta en el estudio de Nuhn et al (7), donde realiza un estudio comparativo de varios nomogramas validados posquirúrgicos, aunque aún no existe uno totalmente eficaz. También Mayr et al basan sus nomogramas en el estudio postquirúrgico (8), al igual que el nomograma del Consorcio Internacional del cáncer vesical (5), estudiando sobre todo factores pronósticos en la pieza quirúrgica.

Algunos marcadores pronósticos ya están establecidos, como el grado y el estadio tumoral, junto con la estirpe y el subtipo histológico (1, 6). Estos factores, junto con la presencia de infiltración masiva de la pared vesical y el estudio de los ganglios linfáticos regionales completan el pronóstico del paciente y son determinantes para la supervivencia tras la cistectomía (8, 10).

Es por esto que estos factores son de obligado informe por parte del patólogo cuando estudia la pieza quirúrgica (1), aunque en nuestra revisión comprobamos que no siempre es así.

Junto a ellos, la invasión linfovascular se ha considerado fundamental y determinante, considerándose factor pronóstico independiente (8, 10), y asociándose significativamente a la recurrencia y a la mortalidad cáncer específica (9). Sin embargo, dicho dato no se considera obligado de investigar por parte del anatomopatólogo (1).

Varios estudios han demostrado que la existencia de permeación linfovascular es relativamente frecuente como para ser considerada de bastante interés. Shariat et al lo consideran presente en el 37% de los pacientes de su serie (9), un porcentaje muy similar al encontrado en la nuestra, donde demostramos invasión vascular en el 34.6% de las cistectomías y permeación linfática en un 21.4%. La permeación perineural puede ser otro dato de interés en el pronóstico, presentándose en nuestra serie en el 19.5% de los casos.

No obstante, existen nomogramas prequirúrgicos que usan variables como las cifras de creatinina y hemoglobina preoperatoria, la historia previa de nefroureterectomía o radioterapia pélvica, o incluso, sintomatología irritativa miccional antes de la cirugía como factores pronósticos (6). Megel et al usaron marcadores tumorales como CEA, Ca 125 o Ca 19.9 además de los marcadores clásicos para realizar un nomograma prequirúrgico (4). El hecho de poder realizar un mapa de riesgo antes de la cistectomía nos ayudaría a diferenciar a aquellos pacientes que serían sometidos a quimioterapia preoperatoria, ya que debido al infausto pronóstico hay quien aboga por la necesidad de realizar quimioterapia neoadyuvante a todos los pacientes (2). La necesidad de un modelo molecular es patente (7) y cada vez son más frecuentes los estudios con genes y marcadores tumorales asociados al carcinoma vesical, como el p53 (1), como factor pronóstico.

Mientras tanto, el modelo clásico posquirúrgico sigue siendo útil para calcular pronóstico individualizado y realizar un tratamiento óptimo.

Otro factor asociado con bastante frecuencia al pronóstico del tumor vesical es la edad, aunque de forma algo controvertida (3). En la mayoría de los nomogramas pronósticos tanto prequirúrgicos como postoperatorios se incluye la edad (5, 6, 8) como marcador.

La edad de presentación del carcinoma vesical es de 69 años en el hombre (3) y cuanto mayor es el paciente aumenta en más del 50% la tasa de complicaciones (11). En el trabajo de Froehner et al se diferencia al paciente anciano del paciente joven, usando como punto de corte los 65 años (11).

El motivo de realizar nuestro trabajo es afianzar los datos ya conocidos y reproducir las series existentes, con respecto a los factores pronósticos descritos. No hemos encontrado diferencias significativas en la mayoría de los ítems estudiados, aunque una

muestra de mayor tamaño podría ayudar al estudio. No deja de ser un estudio preliminar para completar más adelante. Además, la circunstancia de estudiar varios factores pronósticos en estratos etarios hace necesario completar el estudio estadístico para aumentar la potencia del trabajo.

Otra de las circunstancias que se ponen de manifiesto es la necesidad de reflejar en el informe anatomopatológico todos los datos que se puedan extraer de una pieza quirúrgica, ya que cuanto más datos obtengamos más posibilidades hay de que podamos llegar a un pronóstico óptimo e individualizado para aprovechar al máximo todas las opciones terapéuticas evitando el sobretratamiento y la posibilidad de efectos adversos evitables.

En un futuro un nomograma pre y postquirúrgico apoyado de oncogenes y moléculas asociadas al tumor nos ayudará a la toma de decisiones. Sin embargo, nunca hemos de olvidar que hay ciertos marcadores de riesgo establecidos durante años, y que con cierta periodicidad se refutan en la literatura, que nos ayudan en nuestra práctica clínica diaria.

Entre las deficiencias que encontramos en nuestro estudio, cabe destacar que no hemos encontrado diferencias significativas en la mayoría de los ítems analizados, aunque una muestra de mayor tamaño podría ayudar al estudio. No deja de ser un estudio preliminar para completar más adelante.

CONCLUSIONES

Tras el estudio estadístico descriptivo se puede concluir que las piezas de cistectomía de aquellos pacientes con 65 años o menores tienen más incidencia de invasión vascular que los pacientes mayores de 65 años. Sin embargo esta diferencia no afecta a la mortalidad global o cáncer específica en los dos grupos.

Dentro de los pacientes con 65 años o menores, aquellos pacientes con diferenciación escamosa de los tumores uroteliales tienen mayor riesgo de morir por cáncer de vejiga que aquellos pacientes sin diferenciación tumoral o con otro tipo de diferenciación.

Entre aquellos pacientes mayores de 65 años, se aprecia que la permeación vascular y perineural aumentan el riesgo de fallecer por tumor, y que además la invasión vascular aumenta el riesgo de mortalidad global.

REFERENCIAS

1. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M et al. Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines. *Eur Urol* 2011;59:1009–18.
2. Babjuk M. Current Value of Neoadjuvant Chemotherapy Prior to Cystectomy. *Eur Urol Suppl.* 2010 Apr;9(3):424-27.
3. Moyano Calvo JL, Gutiérrez González M, Pérez-Lanzac Llorca A et al. Influencia de la edad en el comportamiento de los carcinomas uroteliales superficiales. *Actas Urol Esp* 2005;29(1):82-88.
4. Margel D, Harel A, Yossepowitch O et al. A novel algorithm to improve pathologic stage prediction of clinically organ-confined muscle-invasive bladder cancer. *Cancer.* 2009;115(7):1459-64. doi: 10.1002/cncr.24138.
5. International Bladder Cancer Nomogram Consortium, Bochner BH, Kattan MW, Vora KC. Postoperative nomogram predicting risk of recurrence after radical cystectomy for bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(24):3967-72. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2007;25(11):1457.
6. Thrasher JB, Frazier HA, Robertson JE et al. Clinical variables which serve as predictors of cancer-specific survival among patients treated with radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and prostate. *Cancer.* 1994;73(6):1708-15.
7. Nuhn P, May M, Sun M et al. External validation of postoperative nomograms for prediction of all-cause mortality, cancer-specific mortality, and recurrence in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2012;61(1):58-64.
8. Mayr R, May M, Martini T et al. Comorbidity and performance

indices as predictors of cancer-independent mortality but not of cancer-specific mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2012;62(4):662-70.

9. Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI et al. Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy. *Eur Urol.* 2007;51(1):137-49; discussion 149-51.

10. Fritsche H-M, et al. Prognostic Value of Perinodal Lymphovascular Invasion Following Radical Cystectomy for Lymph Node-positive Urothelial Carcinoma. *Eur Urol* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.09.053>.

11. Froehner M, Brausi MA, Herr HW et al. Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly. *Eur Urol.* 2009;56(3):443-54.

Diferencias en la movilidad, estilos de conducción y accidentalidad entre conductores según sean o no usuarios de bicicleta

Differences in mobility, driving styles and road crashes among drivers, according to their status of user and non-user of bicycle

Carmen Carmona Navarro¹, Eladio Jiménez Mejías², Virginia Martínez Ruíz², Rocío Olmedo Requena², Pablo Lardelli Claret²

¹ Distrito Sanitario Alpujarra Costa. Servicio Andaluz de Salud. Motril. Granada

² Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Granada

Resumen

Introducción: Se conoce la tendencia al menor respeto de las normas de seguridad vial por parte de los usuarios de bicicleta. Los objetivos de este estudio fueron identificar las diferencias en la movilidad, estilos de conducción y accidentalidad entre conductores de turismo, en función de su condición o no de usuarios de bicicleta y valorar el efecto de montar en bicicleta sobre cada una de estas variables.

Material y Métodos: Se realizó un estudio transversal sobre una muestra de 1114 conductores de turismo (34,4% de ellos usuarios de bicicleta) empleando un cuestionario autoadministrado que valoró: su movilidad, uso de dispositivos de seguridad, estilos de conducción y accidentalidad.

Resultados: Los conductores usuarios de bicicleta presentaron mayores exposiciones, manifestaron conducir más deprisa, se percibieron como mejores al volante y se implicaron más frecuentemente en estilos de conducción de riesgo.

Conclusión: En nuestra población, ser usuario de bicicleta se asoció positivamente con todos los factores relacionados con una mayor morbi-mortalidad por tráfico.

Palabras clave: Usuarios de bicicleta, jóvenes conductores, estilos de conducción de riesgo, accidentes de tráfico.

Abstract

Introduction: It is well known the lower respect to the road safety rules by the bicycle users. The objectives of this study were to identify differences in mobility, driving styles and road crashes among car drivers, according to their condition or not as bicycle users and to assess the effect of being bicycle users on each of these variables.

Material and Methods: A cross sectional study was conducted on a sample of 1114 car drivers (34.4% of them cyclists) using a self-administered questionnaire which assessed: mobility, use of safety devices, driving styles and road crashes.

Results: The drivers who were also bicycle users had: higher level of exposure, they drove faster, they perceived themselves as better car drivers and they had been more frequently involved in risky-driving styles than car drivers not bicycle users.

Conclusion: In our population, the bicycle user condition was positively associated with all factors that increase morbidity and mortality due to traffic accident.

Keywords: Bicycle users, young drivers, risky-driving styles, road crashes.

INTRODUCCIÓN

Todavía hoy, pese a los notables esfuerzos llevados a cabo en la prevención de Lesiones por Tráfico (LPT) en muchos países, éstas continúan siendo la principal causa de mortalidad en todo el mundo en jóvenes de entre 15 a 29 años (1). Uno de los argumentos que se esgrimen para explicar este hecho, es la escasa atención que se les ha prestado desde la Salud Pública, al entenderlas como eventos fortuitos y no prevenibles (2, 3). Sin embargo, la epidemio-

logía analítica ha demostrado que, el que un sujeto se accidente, resulte lesionado, o muera por una LPT, es el resultado final de una serie de eventos secuencialmente ordenados en una cadena causal que, en su versión más simple, consta de los siguientes eslabones: 1) Intensidad de exposición (medida en distancia/tiempo), 2) Accidentalidad y 3) Consecuencias residuales (lesividad y mortalidad) (4). Sobre cada uno de estos eslabones, ejercen su efecto diferentes factores o marcadores de riesgo (el sexo, la edad, la antigüedad al volante, la implicación en conductas de riesgo, el tipo de vehículo

implicado, etc.), todos ellos responsables últimos de que un sujeto se vea implicado en un accidente y sufra uno u otro desenlace (5). En relación al tipo de vehículo, los usuarios de bicicleta son considerados como uno de los grupos más vulnerables al riesgo de sufrir LPT con respecto otros usuarios de las vías abiertas al tráfico rodado, por su menor masa y desprotección ante una colisión (6).

En España, el 25% de los usuarios de bicicleta son jóvenes menores de 25 años, y son quienes ostentan las mayores cifras de siniestralidad en bicicleta (7). En nuestro estudio, hemos considerado usuarios de bicicleta aquellos sujetos que manifestaron haber recorrido al menos, una distancia entre 1 a 499 km montando en bicicleta durante el último año. Son diversas las razones que aparecen en la literatura como posibles causas de esta siniestralidad: unas apuntan como se ha comentado, a la mayor vulnerabilidad de este colectivo, pero también son varios los estudios e informes que constatan que, los usuarios de bicicleta, tanto a nivel internacional como en nuestro país, tienden a adoptar conductas de riesgo y a incumplir las normas de seguridad vial con más frecuencia que el resto de conductores: no usar el casco, no respetar los semáforos en rojo o conducir por encima de los límites de velocidad permitidos en las vías, son algunos ejemplos (8, 9).

Dado que se trata de un colectivo escasamente estudiado por la epidemiología analítica de las LPT, en especial en España (10) y que no hemos encontrado estudios en contra de la hipótesis de que, la condición de usuario de bicicleta lleva aparejados determinados comportamientos que pueden actuar como factores o marcadores de riesgo de una mayor accidentalidad, cuando un usuario de bicicleta conduce un turismo, nos ha parecido pertinente llevar a cabo el presente estudio cuyos objetivos fueron:

- Identificar la existencia de diferencias en los patrones de movilidad, uso de dispositivos de seguridad, estilos de conducción y accidentalidad entre conductores de turismo, en función de su condición o no de usuarios de bicicleta.

- Valorar el efecto ajustado de ser usuario de bicicleta sobre cada una de estas variables.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio transversal, tomando como población de estudio los alumnos de diversos grados o titulaciones (Medicina, Farmacia, Odontología, Enfermería, Fisioterapia, Nutrición Humana y Dietética, Trabajo Social y Terapia Ocupacional), que recibieran docencia por parte del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Granada, durante los cursos académicos 2007-2008 a 2009-2010. Algún día de las dos primeras semanas lectivas, el profesor informaba a los alumnos sobre el objetivo del estudio y repartía un cuestionario autoadministrado de cumplimentación voluntaria y anónima. Su cumplimentación no comportó para los participantes recompensa alguna. Pese a ello, la tasa de participación fue siempre superior al 80% en los diferentes grupos a los que se les ofertó participar. En total, el cuestionario fue cumplimentado por 1595 alumnos de los que 1114 (el 69,8%), manifestaron haber conducido un turismo durante el año anterior a la encuesta. Entre tales conductores, 383 (34,4%) manifestaron además ser usuarios de bicicleta frente a 656 (58,9%) que no.

El cuestionario empleado [Cuestionario sobre Movilidad, Accidentalidad por Tráfico y Circunstancias Asociadas (MATCA)], consta de cinco bloques: I: Datos demográficos; II: Intensidad de exposición según tipo de usuario (km recorridos al año, estratificados originalmente en ocho categorías y posteriormente reagrupados en tres para los conductores de coche: < 1000, 1000 – 9999 y 10000 o más km); III: Frecuencia de uso de cinturón de seguridad estratificado por posición en el vehículo (conductor o pasajero) y tipo de vía (carretera o zona urbana); IV: Datos para conductores de vehículos a motor: edad de obtención del permiso, velocidad percibida, calidad de conducción percibida e implicación durante el mes anterior a la encuesta, en 28 diferentes circunstancias al volante de respuesta dicotómica (0=No y 1=Si). A partir de esta última información, se construyó un índice de riesgo sumando la implicación en aquellas circunstancias más fuertemente asociadas a un mayor riesgo de sufrir un accidente según la literatura; V: Accidentes de tráfico sufridos en el año anterior a la encuesta y, para el último accidente sufri-

do, diversas características del mismo (tipo de usuario, severidad, responsabilidad). De los cinco bloques anteriores, la fiabilidad del segundo fue previamente medida en una muestra de 90 alumnos y médicos residentes de primer año del Hospital Clínico Universitario de Granada, contrastándola con la obtenida a través de una versión modificada del Driving Habits Questionnaire, desarrollado por Owsley, Stalvey, Wells y Sloane (1999) (11), obteniéndose una concordancia aceptable entre ambos instrumentos. Con respecto al bloque IV, la validez de convergencia y de criterio de las 28 circunstancias planteadas [seleccionadas por un panel de expertos a partir de una revisión exhaustiva de la bibliografía (12)], ha sido validada previamente a partir de la muestra de estudiantes universitarios de Granada (13).

Análisis: se han considerado alternativamente cuatro grupos de variables dependientes: intensidad de exposición como conductor de coche, frecuencia de uso del cinturón de seguridad, implicación en circunstancias y estilos de conducción de riesgo y frecuencia de implicación en accidentes de tráfico. Con respecto a cada grupo de variables, el análisis se ha desglosado en una triple vertiente:

- Estudio descriptivo de las diferencias en la distribución de cada grupo de variables en función de la condición o no de usuario de bicicleta de los conductores encuestados, para el que empleamos el test chi-cuadrado.

- Estudio analítico de la influencia de la condición de usuario de bicicleta en cada uno de los siguientes elementos cuando se conduce un turismo: intensidad de exposición, implicación en circunstancias de conducción de riesgo, empleo de dispositivos de seguridad e implicación en accidentes. A tal efecto se han construido modelos de regresión en los que, alternativamente, se han ido considerando las variables anteriores como variables dependientes del modelo y, como variable de exposición, el ser usuario de bicicleta. Se construyeron modelos ajustados, añadiendo a la condición de usuario de bicicleta, el sexo, la edad, la antigüedad del permiso de conducir y las variables correspondientes a la exposición, la implicación en circunstancias de conducción y el uso de dispositivos de seguridad. Dependiendo del tipo de variable dependiente se aplicaron modelos de regresión logística (para la frecuencia de haber sufrido algún accidente de tráfico, para el no uso siempre del cinturón y para la implicación en cada una de las circunstancias de conducción), de regresión polinómica nominal (para los tres niveles de intensidad de exposición y los tres niveles de velocidad y calidad percibidas), y de regresión lineal (para el número de circunstancias de conducción de riesgo referidas).

Finalmente, para valorar si la asociación entre la exposición y las circunstancias de riesgo se asociaban con una magnitud diferente en función de la condición o no de usuario de bicicleta de nuestros conductores, se construyeron sendos modelos de regresión logística (uno para los conductores que eran además usuarios de bicicleta y otro para los que no), en los que la variable dependiente fue la accidentalidad y, como variables independientes, se incluyeron la intensidad de exposición, la velocidad y la calidad percibidas, el número de circunstancias de riesgo referidas por cada conductor, junto con el sexo, la edad y la antigüedad en el permiso de conducir. El software empleado para todos los análisis fue el paquete estadístico Stata en su versión 11.0 (14).

RESULTADOS

Un 73,1% de los conductores encuestados fueron mujeres. La edad media fue de 23,3 años, con mediana de 23 y desviación típica de 4,8. En la tabla 1 se muestran las características socio-demográficas y la intensidad de exposición al volante de los conductores encuestados en función de su condición o no de usuarios de bicicleta. En ella se observa que, fue mayor el porcentaje de varones usuarios de bicicleta que el de mujeres. En todos los grupos de edad, predominaron los conductores que no usaron bicicleta durante el año anterior a la encuesta frente a los que sí. Las mayores diferencias en este sentido se dieron para el grupo de 21 a 22 años. Entre los que si usaron la bicicleta, la frecuencia de uso siempre de casco fue de un 18,7% en carretera vs a un 11,3% en ciudad. Respecto a la intensidad de exposición, fueron los conductores usuarios de bicicleta los que acumularon mayor número de km recorridos durante el año anterior conduciendo un turismo, frente a los conductores que no montaban en bicicleta ($p < 0,05$).

Variable	Categorías	Conductor usuario de bicicleta (N=383)		Conductor no usuario de bicicleta (N = 656)		p
		N	% ^a	N	% ^a	
Sexo	Varón	157	55,7	125	44,3	<0,001
	Mujer	220	29,5	525	70,5	
Edad	<=20	69	41,1	99	50,9	<0,035
	21-22	97	30,5	221	69,5	
	23-24	126	40,5	185	59,5	
	>=25	65	37,1	110	62,9	
Antigüedad permiso de conducir	<=1	50	35,9	89	64,0	0,135
	2-3	122	33,2	246	66,9	
	4-5	113	39,1	176	60,9	
	>=6	57	43,9	73	56,2	
Exposición (km/año)	< 500	99	29,8	233	70,2	0,010
	500-999	73	37,4	122	62,6	
	1000-4999	86	41,9	119	58,1	
	>= 5000	125	40,7	182	59,3	

Tabla 1: Distribución del sexo y edad según la condición de usuarios de bicicleta de los conductores. ^a Excluyendo del análisis los casos faltantes.

Fueron también los conductores que montaban en bicicleta los que con mayor frecuencia manifestaron conducir más deprisa que el resto de conductores (figura 1), se percibieron como mejores al volante (figura 2) y tendieron a emplear con menor frecuencia el cinturón de seguridad, en especial, en ciudad (figura 3). Además, los conductores usuarios de bicicleta se implicaron en un mayor número de circunstancias de riesgo al volante que los que no lo eran (7,8 vs 6,7 respectivamente p<0,001). En la tabla 2 se muestran las diferentes circunstancias consideradas, así como la frecuencia de implicación de los conductores en función de su condición o no de usuarios de bicicleta. Puede observarse como los conductores que usaban la bicicleta, se implicaron con mayor frecuencia en casi todas ellas. Las mayores diferencias se dieron para las circunstancias: "Conducir por encima de la velocidad autorizada", "Conducir con sueño", "No respetar un semáforo", "Conducir y hablar por el móvil" o "Conducir con síntomas de embriaguez", entre otras.

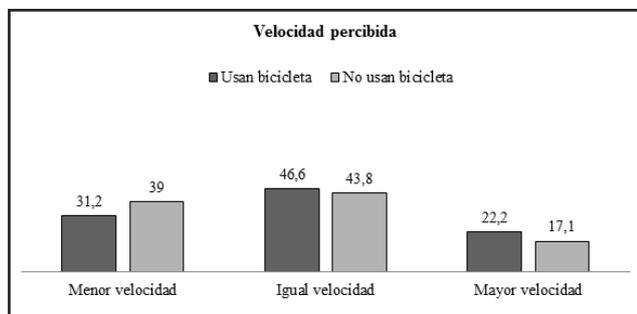


Figura 1: Velocidad percibida por los conductores de turismo según su condición o no de usuarios de bicicleta.

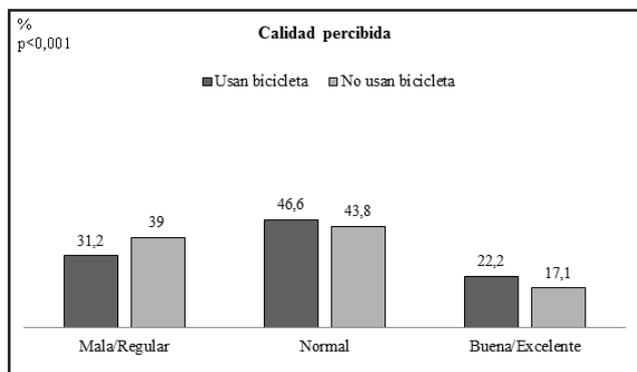


Figura 2: Calidad percibida por los conductores de turismo según su condición o no de usuarios de bicicleta.

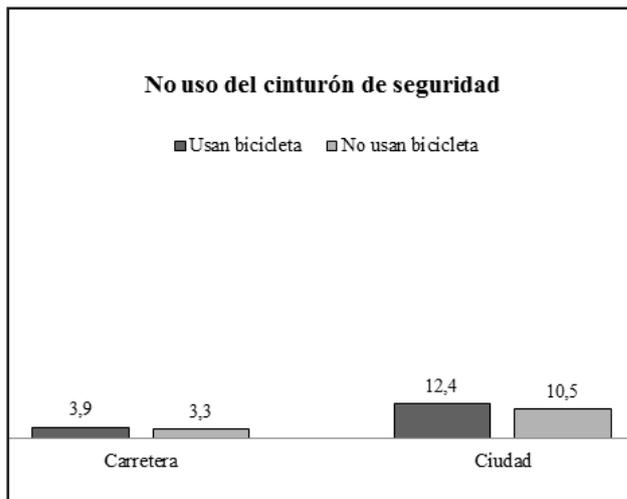


Figura 3: Frecuencia de no uso del cinturón de seguridad por los conductores de turismo según su condición o no de usuarios de bicicleta.

Circunstancias durante la conducción	Conductor usuario de bicicleta (N=383)		Conductor no usuario de bicicleta (N = 656)		p
	N	% ^a	N	% ^a	
Conducir de noche	320	83,6	505	77,0	0,012
Conducir por encima de la velocidad permitida	221	57,7	272	41,5	<0,001
Conducir con sueño	100	26,1	122	18,6	0,004
No respetar un semáforo	85	22,2	100	15,2	0,005
Conducir después de haber consumido alcohol	65	17,0	87	13,3	0,103
Conducir solo	315	82,3	498	75,9	0,017
Conducir después de haber consumido drogas	9	2,3	16	2,4	0,928
Conducir bajo meteorología adversa	284	74,2	464	70,7	0,236
Conducir y hablar por el móvil a la vez	110	28,7	146	22,3	0,020
No respetar una señal de STOP	65	17,0	72	11,0	0,006
Conducir sin cinturón	23	6,9	42	6,4	0,799
Conducir en autopista	313	81,7	505	77,0	0,072
La policía me ha puesto una multa	14	3,7	23	3,5	0,090
Conducir con síntomas de embriaguez	17	4,4	10	1,5	0,004
No respetar un paso de peatones	150	39,2	214	32,6	0,033
Un acompañante me ha dicho que corro mucho	65	17,0	93	14,2	0,226
Me he distraído al volante	82	21,4	117	17,8	0,158
Fumar mientras conduzco	32	8,4	54	8,2	0,944
Escuchar la radio y cambiar de emisora	289	75,5	459	70,0	0,057
Cambiar el CD mientras conduzco	154	40,2	225	34,3	0,056
Comer mientras conduzco	60	15,7	94	14,3	0,559
Conducir más de dos horas sin descansar	102	26,6	109	16,6	<0,001
Pitar al de delante en un ceda el paso o semáforo	49	12,8	70	10,6	0,300
Discutir con otros conductores	49	12,8	91	13,9	0,623
Adelantar por la derecha estando prohibido	34	8,9	38	5,8	0,059

Tabla 2: Frecuencia de implicación en diferentes circunstancias de conducción en el último mes según condición o no de usuario de bicicleta. ^a Porcentaje de conductores implicado en cada circunstancia sobre el total de conductores de cada subgrupo.

Finalmente, en la tabla 3 se muestran los modelos multivariantes para la asociación entre la condición de usuario de bicicleta y cada una de las variables contempladas en la cadena causal, ajustada secuencialmente por sexo, edad y antigüedad en el permiso, intensidad de exposición, velocidad y calidad percibidas al volante, así como por el número de circunstancias de riesgo en las que el conductor usuario de bicicleta se vio implicado en el último mes con respecto al resto de conductores. Se observa que, montar en bicicleta se asoció de manera positiva con: una mayor intensidad de exposición, conducir más deprisa que el resto de conductores, implicarse en un mayor número de circunstancias de conducción de riesgo, así como presentar una mayor accidentalidad autodeclarada. Si bien, fueron la intensidad de exposición entre 1000 a 4999 Km/año y la implicación en un mayor número de circunstancias de conducción de riesgo, las variables más claramente asociadas a la condición de montar en bicicleta entre los conductores, con OR de 1,55 (IC 95% 1,03-2,34) y coeficiente de regresión de 0,53 (IC 95% 0,17-0,89), respectivamente.

Variable Dependiente	Categorías (Efecto)	Variable independiente: conductor usuario de bicicleta (referencia: conductor no usuario de bicicleta)		
		ORa ^b	I.C. 95%	
*Exposición ^c (km/año)	500-999	1,25	0,28	1,90
	1000-4999	1,55	1,03	2,34
	>=5000	1,23	0,83	1,84
Velocidad percibida ^d	Igual	1,10 ^b	0,78	1,53
	Más deprisa	1,09 ^b	0,69	1,71
Calidad percibida ^e	Normal	0,83 ^b	0,45	1,54
	Buena/Excelente	0,87 ^b	0,46	1,65
Uso siempre del cinturón en carretera ^f	No	0,59 ^b	0,25	1,37
Uso siempre del cinturón en zona urbana ^g	No	0,95 ^b	0,60	1,51
Haber reportado algún accidente ^h	Sí	1,04 ^e	0,53	2,03
*Número de circunstancias de riesgo	Incremento en una circunstancia	Coef. ajustado	I.C. 95%	
		0,53 ^b	0,17	0,89

^a Todas las estimaciones están ajustadas por sexo, edad y años de antigüedad del permiso.
^b Estimaciones ajustadas adicionalmente por la intensidad de exposición.
^c Estimaciones ajustadas adicionalmente por la intensidad de exposición, la velocidad y calidad percibidas y el número de circunstancias de conducción referidas en el mes anterior.
^d Regresión polinómica nominal; categoría de referencia del efecto: < 500 km/año.
^e Regresión polinómica nominal; categoría de referencia del efecto: Conducir más despacio.
^f Regresión polinómica nominal; categoría de referencia del efecto: Mala/Muy mala.
^g Regresión logística; categoría de referencia del efecto: Sí.
^h Regresión logística; categoría de referencia del efecto: No.
ⁱ Regresión lineal.
* Asociaciones para las que se alcanza el nivel de significación.

Tabla 3: Asociaciones ajustadas entre ser conductor usuario de bicicleta con la intensidad de exposición, la velocidad y calidad percibidas, el no uso de cinturón, el número de circunstancias de conducción y haber sufrido algún accidente.

DISCUSIÓN

En nuestra muestra predominaron las mujeres frente a los varones (73,1% vs 26,9%, respectivamente). Dato que no sorprende teniendo en cuenta que, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) relativos al curso académico 2009-2010, en la Universidad de Granada el 55% de los alumnos fueron mujeres y este porcentaje fue del 70% en las titulaciones relacionadas con las Ciencias de la Salud (15). Fueron los varones conductores los que mayoritariamente manifestaron además haber montado en bicicleta durante el año anterior a la encuesta. Este dato también está en consonancia con un estudio realizado por el Real Automóvil Club de España (RACE) que cifra el porcentaje de mujeres usuarias de bicicleta en tan sólo un 36% vs a un 57% de los varones (16). Resulta llamativa la baja frecuencia de uso de casco por parte de los alumnos encuestados, en especial en ciudad (menor del 12%), pues contrasta con la frecuencia de uso autodeclarada que recogen otros estudios cercana al 89%. Sobre todo, tratándose de una población altamente instruida, motivada por la salud y probablemente consciente de que, el no uso de casco aumenta el riesgo de lesión craneal y la probabilidad de morir en un accidente de tráfico (17). Probablemente este hecho se deba en parte, al carácter no profesional de los usuarios de bicicleta entre nuestro alumnado, como muestran el predominio de las bajas intensidades de exposición (un 87% manifestó haber recorrido distancias menores a los 500 km/año).

Dentro de los estudiantes universitarios conductores de turismo, fueron múltiples las diferencias encontradas en función del uso o no de bicicleta. Cabría esperar que estas diferencias fuesen mínimas, puesto que ambos grupos de conductores provienen de una población diana común, a la que se presupone cierto grado de homogeneidad: similar segmento de edad, nivel educativo universitario, infraestructuras de movilidad comunes y ambos grupos parten de una formación común en cuanto a normas de conducción y seguridad vial puesto que todos ellos tienen permiso de conducción de turismos. El estudio comparativo reflejó que, los conductores usuarios de bicicleta, presentaron mayores intensidades de exposición, manifestaron circular a más velocidad que el resto de conductores y percibieron su calidad al volante como buena o excelente con más frecuencia que los conductores que no montaban en bicicleta. Además, también fue menor en este colectivo el empleo del cinturón de seguridad, en

especial en ciudad. Hecho este ya constatado en estudios previos referidos a población de jóvenes conductores (18, 19). Similares resultados se obtuvieron para las circunstancias de conducción evaluadas, donde los conductores usuarios de bicicleta se implicaron más frecuentemente en casi todas ellas. Estudios previos ya mostraron que con frecuencia, los sujetos que montan en bicicleta, tienden a respetar menos las normas de seguridad vial (9, 20) y en España, según el Barómetro Anual de la Bicicleta de 2011, el 10,8% de los usuarios de bicicleta manifestó respetar las normas sólo a veces, mientras que el 1,5% nunca o casi nunca (8). En concreto, cabe subrayar la mayor implicación de los conductores usuarios de bicicleta en circunstancias como: "Conducir por encima de la velocidad autorizada", "Conducir más de dos horas sin descansar", "Conducir con síntomas de embriaguez", "Conducir con sueño" y "No respetar un semáforo".

Cuando se estudia la asociación entre ser usuario de bicicleta con el resto de variables, ajustada en función de la edad, el sexo y la antigüedad, la mayor parte de las diferencias descritas anteriormente desaparecen. Tan sólo se mantiene la asociación entre ser usuario de bicicleta con la exposición a niveles intermedios (entre 1000 y 4999 km/año) y con la implicación en un mayor número de circunstancias de riesgo al volante. El no hallazgo de otras asociaciones tras ajustar por sexo, edad y antigüedad, probablemente sea debido al efecto confusor de estas tres variables, especialmente de la variable sexo varón, cuya proporción fue mayor en el subgrupo de conductores ciclistas. En este sentido, son numerosos los estudios que constatan la asociación del sexo varón con elevadas intensidades de exposición y su mayor implicación en conductas de riesgo al volante, con respecto a la mujer (21, 22). Este hecho nos permite conjeturar que, probablemente, algunas de las diferencias antes detectadas no se deben al hecho de ser usuario o no de bicicleta, sino probablemente a la mayor proporción de varones existentes en el subgrupo de conductores que montan en bicicleta, y que sea esta la circunstancia que determina las diferencias en cuanto a la conducción y la mayor implicación en conductas de riesgo.

Entre las limitaciones de nuestro estudio se encuentra, en primer lugar, su carácter transversal, que impide identificar asociaciones causales entre las variables consideradas. A dicha limitación se unen el más que posible sesgo de selección de nuestra muestra que estuvo condicionada por la necesidad de que los alumnos acudieran a clase y que desearan cumplimentar el cuestionario, por lo que los resultados sólo serían aplicables a similares poblaciones de estudio. Finalmente, cabe destacar el ya comentado efecto confusor que la desigual distribución por sexos ha podido introducir en nuestros resultados.

CONCLUSIONES

De todo lo anteriormente expuesto se deduce que, pese a las limitaciones antes mencionadas, nuestros resultados sugieren que, entre los conductores jóvenes universitarios que recibieron docencia por parte de nuestro Departamento, la condición de usuario de bicicleta se asocia de forma desfavorable a todos los factores de riesgo clásicamente identificados en la cadena causal de la morbi-mortalidad por tráfico: mayor intensidad de exposición, mayor implicación en conductas de conducción de riesgo, mayor auto-confianza en sus propias capacidades y menor empleo de dispositivos de seguridad pasiva. Hallazgos que pueden ser tomados como punto de partida para el estudio de este importante problema de salud pública en muestras más heterogéneas de un colectivo hasta el momento, poco estudiado por la epidemiología de las LPT.

REFERENCIAS

1. Peden M, Scurfield R, Sleet D, et al. (eds.). World report on road traffic injury prevention. Geneva: World Health Organization, 2004.
2. Seguí-Gomez M, Miller M. Injury prevention and control: reflections on the state and the direction of the field. Salud Pública Mex. 2008; 50:101-11.
3. Jiménez-Moleón JJ, Lardelli Claret P. ¿Cómo puede ayudar la medicina? Epidemia de los accidentes de tráfico. Med Clin (Barc). 2007; 128:178-80.

4. Seguí Gómez M, González-Luque JC, Robledo de Dios T. La problemática del accidente de tráfico. En: Arregui Dalmases C, Luzón Narro J, Seguí-Gómez. Fundamentos de Biomecánica en las lesiones por accidente de tráfico. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
5. Jiménez Mejías E, Lardelli Claret P, Jiménez Moleón JJ, Amezcua Prieto C, Pulido Manzanero J, Luna del Castillo JD. Decomposing the association between the amount of exposure and the frequency of self-reported involvement in a road crash. *Inj Prev*. 2012 (in press).
6. Organización Mundial de la Salud (OMS). Informe sobre la situación mundial de la seguridad vial: es hora de pasar a la acción. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2009. [Citado 12 dic. 2012]. www.who.int/violence_injury_prevention/road_safety_status/2009
7. DGT. Siniestralidad vial: España 2010. Madrid: Dirección General de Tráfico, 2011.
8. Barómetro anual de la bicicleta 2011. Fundación ECA Bureau Veritas, 2011. [Citado 22 dic. 2012]. <http://www.fundacionecabv.org/search/node/barometro>
9. Johnson M, Newstead S, Charlton J, Oxley J. Riding through red lights: The rate, characteristics and risk factors of non-compliant urban commuter cyclists. *Accid Anal Prev*. 2011;43:323-28.
10. Martínez-Ruiz V, Lardelli-Claret P, Jiménez-Mejías E, Amezcua-Prieto C, Jiménez-Moleón JJ, Luna Del Castillo JD. Risk factors for causing road crashes involving cyclists: An application of a quasi-induced exposure method. *Accid Anal Prev*. 2012 (in press).
11. Owsley C, Stalvey B, Wells J, Sloane ME. Older drivers and cataract: Driving Habits and crash risk. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1999;54:203-11.
12. Jiménez Mejías E, Lardelli Claret P, Amezcua Prieto C, Jiménez Moleón JJ. Cuestionarios sobre factores de riesgo de la exposición y la accidentalidad por tráfico. *An Sist San Navar*. 2011; 34:443-52.
13. Jiménez Mejías E, Luna del Castillo JD, Amezcua Prieto C, Olvera Porcel MC, Lardelli Claret P, Jiménez Moleón JJ. Diseño y validación de un cuestionario sobre patrones de conducción de riesgo en jóvenes. *Rev Esp Salud Pública*. 2012;86:71-84.
14. StataCorp. Stata Statistical Software: Release 11.0. College Station, TX: Stata Corporation. 2009.
15. Instituto Nacional de Estadística (INE). Estadística de la enseñanza universitaria en España. Alumnado matriculado en estudios de primer y segundo ciclo por universidad, sexo, ciclos y ramas. Curso 2009-2010 [citado 2 dic. 2012]. <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t13/p405/a2009-2010/l0/&file=02013,px&type=pcaxis&L=0>
16. RACE. Situación actual del colectivo ciclista en España. Real Automóvil Club de España, 2009. [citado 27 nov. 2012]. <http://www.race.es/seguridad-vial/informes>
17. Lardelli P, Luna JD, Jiménez JJ, García M, Bueno A, Gálvez R. Valoración del efecto del uso de casco en los ciclistas sobre el riesgo de sufrir lesiones craneales y de morir en España entre 1990 y 1999. *Med Clínica*. 2003;120:85-8.
18. Nallet N, Bernard M, Chiron M. Self-reported road traffic violations in France and how they have changed since 1983. *Accid Anal Prev*. 2010; 42:1302-99.
19. Sangowawa AO, Alagh BT, Ekanem SE, et al. An observational study of seatbelt use among vehicle occupants in Nigeria. *Inj Prev*. 2010; 16:85-9.
20. Bacchieri G, Barros A, DosSantos J, Gigante D. Cycling to work in Brazil: Users profile, risk behaviors, and traffic accident occurrence. *Accid Anal Prev*. 2010;42:1025-30.
21. Giacomo C, Toledo T, Lotan T, Taubman O, Ari B. Modeling the behavior of novice young drivers during the first year after licensure. *Acc Anal Prev*. 2010; 42:480-6.
22. Shope JT, Bingham CR. Teen driving: motor-vehicle crashes and factors that contribute. *Am J Prev Med* 2008;35:261-71.

Excreción de glucosaminoglicanos urinarios en pacientes hipertensos con retinopatía

Urinary excretion of glycosaminoglycans in hypertensive patients with retinopathy

Urbano Gómez M¹, Pérez Blanco F.J.²

¹ UC de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Granada.

² Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Granada

Resumen

Introducción: Los glucosaminoglicanos (GAG) son componentes fundamentales de las membranas basales de distintos órganos, entre ellos el riñón y la retina. El objetivo de este trabajo es relacionar su excreción urinaria, uno de los más precoces indicadores de lesión, con un dato observable como es la lesión de los vasos retinianos.

Material y métodos: Se estudian 96 sujetos sanos tomados como control y 204 pacientes diagnosticados de hipertensión arterial esencial y distribuidos según el grado de retinopatía. Los GAG se determinaron en orina de 24 horas según un método colorimétrico.

Resultados: La excreción urinaria de GAG aumenta en relación al grado de retinopatía hipertensiva. Sin embargo la correlación de otros parámetros bioquímicos de lesión renal (ácido úrico sérico, aclaramiento de creatinina, microalbuminuria) con la afectación renal en el paciente hipertenso, no es tan manifiesta.

Conclusiones: Los GAG eliminados por la orina, utilizados como marcador de nefropatía, se relacionan con las lesiones retinianas en el hipertenso. Los GAG eliminados en orina, además de ser un marcador de nefropatía, lo es de la existencia y el grado de retinopatía en pacientes hipertensos.

Palabras clave: Glucosaminoglicanos, hipertensión arterial, retinopatía hipertensiva.

Abstract

Introduction: Glycosaminoglycans (GAG) are the main components of basement membranes in different organs such as the kidney and the retina. The objective of this work is link urinary excretion that accurately shows renal function changes with retinal injury.

Material and methods: Ninety-six healthy subjects were used as controls and 204 patients with essential arterial hypertension were divided according to the retinopathy stage. GAG were determined in 24-hour urine samples following a colorimetric method.

Results: GAG in urine increase depending on the stage of hypertensive retinopathy. However, the correlation of other biochemical parameters of renal injuries (such as serum uric acid, creatinine clearance, microalbuminuria) with the renal disease in the hypertensive patient is not so evident.

Conclusions: The GAG excreted in urine, used as a marker of kidney disease, are related to the retinal lesions in hypertensive patient. GAG are a marker of retinopathy in patients with hypertension.

Keywords: Glycosaminoglycans, arterial hypertension, hypertensive retinopathy.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha encontrado un incremento progresivo en la incidencia y prevalencia de la hipertensión arterial y representa una de las patologías con mayor morbilidad. Su condición de factor de riesgo cardiovascular, asociado comúnmente a otros (diabetes, tabaquismo, hipercolesterolemia, obesidad, sedentarismo, etc), hacen que la hipertensión y el riesgo vascular global, sean hoy un problema sanitario de primer orden en todo el mundo, que se debe de abordar por todos los profesionales implicados directa o indirectamente en el mantenimiento y mejora de la salud de la población (1).

El cerebro, corazón y riñón son los principales órganos diana en la hipertensión. En las últimas décadas las manifestaciones cerebro-vasculares han descendido y también las coronarias (2). En contraposición la insuficiencia renal crónica de origen hipertensivo aumenta.

La evolución natural de la hipertensión comienza cuando alguna combinación de los factores hereditarios y ambientales desencadena alteraciones transitorias pero reiteradas en la homeostasis cardiovascular, que no bastan para elevar la presión arterial hasta niveles definidos como anormales, pero sí para iniciar la cascada que, a lo largo de muchos años, lleva

a presiones que habitualmente son elevadas. La patogenia de la hipertensión involucra alteraciones estructurales de las arteriolas de resistencia, que se engloban en los términos de "remodelado e hipertrofia". Estas participan también en la aparición de arteriosclerosis de pequeños vasos, responsable de la mayoría de las lesiones sobre órganos diana observadas en la hipertensión de larga duración.

Los vasos oculares son especialmente sensibles a los cambios de presión arterial, y es el único lugar del organismo en el que estos pueden observarse de forma no invasiva. Las manifestaciones oculares de la hipertensión arterial incluyen la vascularización de la retina, coroides y nervio óptico (3,4)

Los signos oculares de hipertensión arterial se dividen en aquellos indicadores de premalignidad: irregularidad o tortuosidad venosa, cambios focales del calibre arteriolar, cambios en los cruces arteriovenosos, y en los asociados a hipertensión maligna: hemorragias, depósitos lipídicos, focos de isquemia retiniana, trasudados periarteriolares, edema macular y retiniano, coroidopatía, lesión del epitelio pigmentario, desprendimiento seroso de la retina, y la neuropatía óptica hipertensiva (5,6).

Con presiones arteriales, incluso por debajo de los límites de la normalidad, se observaron alteraciones a nivel renal con elevación en la creatinina sérica (7) y excreción urinaria de albúmina (8), datos que se relacionaron con la evolución de la nefropatía. Surgieron por tanto, aumento de una serie de pruebas bioquímicas que determinaban en cierta medida, el estadio evolutivo de la nefropatía y se denominaron "marcadores de función renal", y que uno de los más precoces indicadores de lesión, es la excreción urinaria de glucosaminoglicanos (GAG).

La finalidad de este trabajo es relacionar la excreción de GAG urinaria (fiel reflejo de la alteración de la función renal aún en los estadios iniciales de la nefropatía) con un dato objetivable como es la lesión de los vasos retinianos en la hipertensión arterial.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudiamos un total de 300 personas distribuidas de la siguiente forma:

Grupo control

Constituido por 96 sujetos sanos cuya edad osciló entre 19 y 86 años, 47 eran hombres y 49 mujeres. En ellos no había antecedentes de hipertensión arterial o diabetes mellitus y no estaban bajo ningún tipo de medicación o dieta especial.

A todos se les comunicó el estudio al que iban a ser sometidos, aceptándolo.

Grupo de hipertensión arterial

Formado por 204 pacientes diagnosticados de hipertensión arterial según los criterios de la European Society of Hypertension (9). Procedían de diferentes consultas del área Hospitalaria Sur de Granada. Tras su inclusión en el estudio fueron distribuidos según el grado de retinopatía. Teniendo en cuenta la dificultad de la valoración de las lesiones detectadas por la peculiaridad de la frecuente asociación entre retinopatía hipertensiva y arteriosclerótica, junto a manifestaciones de esclerosis vascular relacionadas con la edad, se decide utilizar una clasificación propia, que incluyera todos los signos posibles presentes pero que nos permitiera separar los básicamente hipertensivos, en los que incluimos a los pacientes del estudio según grado de retinopatía, que todos presentaban. Como es posible cualquier combinación de lesiones en un mismo paciente dependiendo de la severidad y duración de la hipertensión se asociaron las dos clasificaciones para establecer el grado de retinopatía: Keith-Wagener-Barker y la de Scheie.

Grado I: Lo componía 29 pacientes, es decir 14,2 % de los enfermos hipertensos, cuyas edades oscilaron entre 25 y 79 años, de los que 11 eran hombres (37.9%) y 18 mujeres (62.1%). Grado II : Se componía de 48 pacientes, es decir el 23,5 % de

los enfermos hipertensos, cuyas edades oscilaron entre 27 y 75 años, de los cuales 20 eran hombres (41.7 %) y 28 mujeres (58.3%). Grado III: Constituido por 111 pacientes, el 54,4 % de los hipertensos, y sus edades estaban comprendidas entre 29 y 87 años, siendo 42 hombres (37.8 %) y 69 mujeres (62.2 %). Grado IV : Estaba formado por 16 enfermos, el 7,9 % de los pacientes que eran hipertensos, con unas edades que oscilaron entre 32 y 83 años, de los que 5 eran hombres (31.3%) y 11 mujeres (68.8 %).

Tras el diagnóstico de hipertensión arterial, se rellena un protocolo encaminado a determinar aspectos que pueden tener interés en la evaluación de los resultados.

En la anamnesis se reseña el tipo de hipertensión (primaria o secundaria), tiempo desde que fue diagnosticado y el tratamiento que sigue. Es importante indicar el fármaco o fármacos antihipertensivo que estaban tomando y la dosis. Se descartan aquellos pacientes en tratamiento con inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina y antagonistas del receptor de la angiotensina, por el efecto que estos tienen sobre la excreción renal de albúmina y de enzimas. Se excluyeron todos los pacientes diabéticos o con nefropatías parenquimatosas, síndrome nefrótico o pielonefritis. También cuando había infección urinaria.

La determinación cuantitativa de GAG se realizó en orina de 24 horas, por método colorimétrico con CPC (10).

RESULTADOS

La edad de nuestros pacientes fue de 50,4 ±13,0 años en los hipertensos con retinopatía grado I, de 57,8±

10,1 años en los hipertensos del grado II, de 61,0 ±10,1 años en los de retinopatía hipertensiva grado III y de 66,1±12,6 años en los de retinopatía hipertensiva grado IV. Los del grupo control, sanos presentaron una edad media de 58,8±19,6 años.

Respecto al género, en el grupo de hipertensos con retinopatía grado I, el 37,9% eran hombres frente a un 62,1% de mujeres; en los del grado II, la proporción era 41,7% frente a 58,3%; en los del grado III, el 37,8% frente al 62,2%, y en los 8 pacientes con retinopatía grado IV el porcentaje era del 31,3% hombres frente a un 68,8% de mujeres. En el grupo control, se observaron un 49% de hombres frente al 51% de mujeres.

En el estudio del ácido úrico sérico, encontramos una media de 329,68 ±76,46 μmol/l en los hipertensos con retinopatía grado I, de 341,7±99,62 μmol/l en los hipertensos con retinopatía grado II, de 352,58±93,61 μmol/l en los hipertensos con retinopatía grado III, de 364,94±101,43 μmol/l en el grupo de hipertensos con retinopatía grado IV y de 320,64±81,52 μmol/l en el grupo de controles.

La creatinina sérica fue de 77,39 ± 14,51 μmol/l en el grupo de hipertensos con retinopatía grado I, de 89,02 ± 16,90 μmol/l en los hipertensos con retinopatía grado II, de 85,3±18,56 μmol/l en los hipertensos con retinopatía grado III, de 81,32±14,94 en los hipertensos con retinopatía grado IV y en los sanos del grupo control de 93,91±68,81 μmol/l.

El aclaramiento de creatinina fue de 1,33±0,31 ml/seg en los hipertensos con retinopatía grado I, de 1,06 ±0,28 ml/seg en los hipertensos con retinopatía grado II, de 1,07 y 0,28 ml/seg en los hipertensos con retinopatía grado III, de 1,01±0,23 ml/seg en los hipertensos con retinopatía grado IV y de 1,13±0,55 ml/seg en el grupo control.

Respecto a la microalbuminuria, el grupo de pacientes hipertensos con retinopatía grado I presentó una media de 110,00±89,60 μmol/ml, siendo en los hipertensos con retinopatía grado II de 178,28±166,68 μmol/ml, de 254,37±393,59 μmol/ml en los hipertensos con retinopatía grado III, de 403,33±348,09 μmol/ml en los hipertensos con retinopatía grado IV y en el grupo de controles de 15,01±25,83 μmol/ml .

Los niveles medios de creatinina urinaria en los distintos grupos de nuestro estudio, fueron de 10,27±5,86 mmol/dl en

los hipertensos con retinopatía grado I, de $9,42 \pm 4,43$ mmol/dl en los hipertensos con retinopatía grado II, de $9,69 \pm 5,75$ mmol/dl en los hipertensos con retinopatía grado III y de $9,00 \pm 5,35$ mmol/dl en el grupo de hipertensos con retinopatía grado IV. En los sujetos del grupo control, los niveles fueron de $7,29 \pm 3,35$ mmol/dl.

El estudio de la excreción urinaria de GAG en los distintos grupos de nuestra investigación reveló una media de $21,40 \pm 8,98$ U/gr de creatinina en los pacientes hipertensos con retinopatía grado I, siendo en los hipertensos con retinopatía grado II de $25,39 \pm 12,69$ U/gr de creatinina, en los hipertensos con retinopatía grado III de $49,06 \pm 24,17$ U/gr de creatinina, en los hipertensos con retinopatía grado IV de $32,93 \pm 11,70$ U/gr de creatinina y de $18,86 \pm 10,37$ U/gr de creatinina en los sujetos del grupo control (Tabla 1 y Figura 1).

	CONTROLES SANOS	RETINOPATÍA HIPERTENSIVA			
		GRADO I	GRADO II	GRADO III	GRADO IV
Nº	96	29	48	111	16
M	18.86	21.40	25.39	49.06	32.93
DE	10.37	8.98	12.69	24.17	11.70
EEM	2.40	2.11	2.83	5.27	2.92

Tabla 1. Excreción urinaria de los GAG en los distintos grupos GAG urinaria expresada en U/g de creatinina

Nº.- Número de casos
M.- Media
DE.- Desviación Estándar
EEM.- Error Estándar de la Media

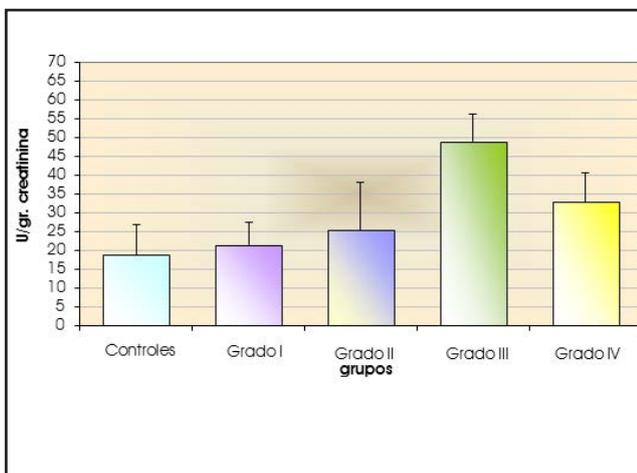


Figura 1. Excreción urinaria de GAG, expresada en U/g creatinina, en los controles y en los diferentes grados de nefropatía.

En el estudio comparativo entre el ácido úrico sérico de sujetos sanos e hipertensos con diferentes grados de retinopatía, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los mismos, excepto en la retinopatía grado III ($p < 0,01$); respecto a la creatinina sérica fue significativa la comparativa entre controles sanos y el grado I de retinopatía ($p < 0,05$), al igual que el aclaramiento de creatinina ($p < 0,05$). La microalbuminuria fue significativa en todas las comparaciones entre los controles y los distintos grupos de retinopatía, grado I ($p < 0,001$), grado II ($p < 0,05$), grado III ($p < 0,01$), grado IV ($p < 0,05$). La comparación de la excreción GAG urinaria entre controles y los distintos grupos de retinopatía fue significativa en las retinopatías avanzadas (grado III $p < 0,01$ y grado IV $p < 0,001$). La excreción de creatinina urinaria resultó significativa en la comparación entre los controles y el grupo de retinopatía grado I ($p < 0,05$), grado II ($p < 0,01$) y grado III ($p < 0,01$), no así en la comparación entre controles y retinopatía grado IV (Tabla 2).

En el estudio comparativo de las diferentes variables entre los hipertensos, atendiendo a su grado de retinopatía (Tablas 3 y 4), destacamos la significación estadística obtenida en la comparación entre los pacientes con retinopatía I y II en cuanto a los niveles de creatinina sérica ($p < 0,01$), y el aclaramiento de creatinina ($p < 0,001$). Estos parámetros también fueron significativos en la comparación entre retinopatía grado I y grado III ($p < 0,05$ y $p < 0,001$, respectivamente); asimismo el aclaramiento de creatinina fue significativo en la comparación entre retinopatía grado I y grado IV ($p < 0,01$).

En la comparación de los demás parámetros (microalbuminuria, creatinina urinaria) no se obtuvo significación. La excreción urinaria de GAG presentó diferencias estadísticamente significativas entre todos los grupos de retinopatía hipertensiva excepto entre los grupos I y II y entre los grupos III y IV.

	CONTROLES Y RETINOPATÍA GRADO I	CONTROLES Y RETINOPATÍA GRADO II	CONTROLES Y RETINOPATÍA GRADO III	CONTROLES Y RETINOPATÍA GRADO IV
EDAD	t= 0,033 p< 0,05*	t=0,754 p=0,702	t=0,296 p=0,317	t=0,154 p=0,061
ÁCIDO ÚRICO SÉRICO	t=0,597 p=0,585	t=0,177 p=0,208	t=0,010 p<0,01*	t=0,055 p=0,114
CREATININA SÉRICA	t=0,203 p<0,05*	t=0,629 p=0,512	t=0,211 p=0,242	t=0,469 p=0,117
ACLARAMIENTO DE CREATININA	t=2,419 p<0,05*	t=0,964 p=0,337	t=0,995 p=0,321	t=0,1420 p=0,162
MICROALBUMINURIA	t=0,001 p<0,001*	t=0,005 p<0,05*	t=0,001 p<0,01*	t=0,001 p<0,05*
GAG URINARIA	t=0,190 p=0,138	t=0,094 p=0,068	t=0,001 p<0,001*	t=0,001 p<0,001*
CREATININA URINARIA	t=0,01 p<0,05*	t=0,002 p<0,01*	t=0,001 p<0,01*	t=0,085 p=0,233

Tabla 2. Comparación de las variables estudiadas entre controles y retinopatía. *Significación estadística.

	RETINOPATÍA GRADO I/ GRADO II	RETINOPATÍA GRADO II/ GRADO III	RETINOPATÍA GRADO III/ GRADO IV
EDAD	t= 0,006	t=0,070	t=0,072
	p< 0.01*	p=0,070	p=0,142
ÁCIDO ÚRICO SÉRICO	t=0,578	t=0,511	t=0,626
	p=0,553	p=0,522	p=0,651
CREATININA SÉRICA	t=0,003*	t=0,246	t=0,405
	p<0,01*	p =0,230	p=0,336
ACLARAMIENTO DE CREATININA	t=3,770	t=0,100	t=0,701
	p<0,001*	p=0,920	p=0,485
MICROALBUMINURIA	t=0,247	t=0,105	t=0,443
	p=0,140	p=0,260	p=0,475
GAG URINARIA	t=0,825	t=0,001	t=0,284
	p=0,703	p<0,01*	p=0,103
CREATININA URINARIA	t=0,474	t=0,767	t=0,650
	p=0,504	p=0,743	p=0,636

Tabla 3. Comparación de las diferentes variables entre los distintos grupos de retinopatía. *Significación estadística.

	RETINOPATÍA GRADO I/ GRADO III	RETINOPATÍA GRADO I/ GRADO IV	RETINOPATÍA GRADO II/ GRADO IV
EDAD	t= 0,001	t=0,001	t=0,010
	p< 0.001*	p<0,001*	p<0,05*
ÁCIDO ÚRICO SÉRICO	t=0,227	t=0,195	t=0,425
	p=0,177	p=0,237	p=0,433
CREATININA SÉRICA	t=0,033	t=0,394	t=0,110
	p<0,05*	p =0,400	p=0,095
ACLARAMIENTO DE CREATININA	t=4,226	t=3,445	t=0,605
	p<0,001*	p=<0,01*	p<0,547
MICROALBUMINURIA	t=0,323	t=0,064	t=0,666
	p=0,079	p=0,167	p=0,497
GAG URINARIA	t=0,001	t=0,001	t=0,009
	p<0,001*	p<0,001*	p<0,01*
CREATININA URINARIA	t=0,635	t=0,479	t=0,758
	p=0,640	p=0,468	p=0,781

Tabla 4. Comparación de las diferentes variables entre los distintos grupos de retinopatía. *Significación estadística.

DISCUSIÓN

Las complicaciones de la hipertensión se deben directamente al aumento de la presión arterial en sí misma (11) (encefalopatía, hemorragia cerebral, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal, disección aórtica), o son debidas a múltiples causas con participación variable de la hipertensión (12) (trombosis cerebral, enfermedad coronaria ó síndrome de claudicación) Sin embargo, los datos epidemiológicos muestran con claridad la importante contribución de la hipertensión a las enfermedades arterioscleróticas (13).

La utilización de un oftalmoscopio permite observar la arteria y la vena central de la retina a partir de la papila y su recorrido sobre la superficie de la retina. El registro fotográfico del fondo de ojo nos documenta sobre las características de la vascularización para detectar cambios posteriores.

Es sabido que las tasas de morbilidad y mortalidad están aumentadas en pacientes hipertensos en comparación con los sujetos normotensos (3), si bien pueden reducirse mediante un diagnóstico precoz y un seguimiento adecuado del paciente durante el resto de su vida (14).

Se ha descrito una prevalencia de hipertensión del 59 % en los pacientes con oclusión de una rama arterial de la retina, 66 % en pacientes con oclusión de la arteria central, 63 % en presencia de una oclusión de una rama venosa, 49 % en caso de trombosis de la vena central, y 39 % en pacientes con neuropatía óptica isquémica anterior no arterial (15). Un paciente que ha sufrido una trombosis de la vena central de la retina, tiene un riesgo del 10-15 % de presentar otra en el ojo contralateral (16). Por otra parte, es infrecuente la recurrencia de una oclusión arterial, si bien la tasa de mortalidad por infarto de miocardio es significativamente mayor (17).

En hipertensos, incluso aquellos con elevación mínima de la presión arterial, es frecuente detectar disfunción renal, tanto estructural como funcional. Desde el punto de vista anatomopatológico, las principales alteraciones de los grados más leves de hipertensión son: hialinización y esclerosis de las arteriolas aferentes denominadas nefroesclerosis hipertensiva (18).

La hipertensión arterial esencial es con frecuencia asintomática, siendo el riñón el principal órgano dañado y la patología renal, el primer hallazgo de enfermedad hipertensiva. Al no existir una correlación lineal entre hipertensión arterial y daño renal objetivable, dificulta la evaluación precoz de lesión de este órgano y aún no se ha demostrado qué niveles de hipertensión arterial son los que pueden desencadenar la alteración renal .

Antes de que aparezca una insuficiencia renal detectada por un aumento de la creatinina sérica y descenso del aclaramiento de creatinina, se producen una serie de alteraciones bioquímicas que nos ponen en alerta sobre los posibles cambios hemodinámicos y estructurales que ocurren en el riñón del paciente hipertenso. Son múltiples, con diferente grado de especificidad y complejidad en su determinación, y entre ellos destacamos parámetros bioquímicos como la hipeuricemia(19), creatinemia, cistatina sérica(20), proteínas anormalmente elevadas en orina (β-2 microglobulina o microalbuminuria), y glucosaminoglicanos urinarios (GAG) cuya excreción está aumentada. En relación a este último ya hemos comprobado en trabajos previos como es su comportamiento en la nefropatía hipertensiva y diabética (21,22).

El efecto crónico de la hipertensión en los vasos retinianos, se asocia íntimamente con los cambios escleróticos arteriales en la retina, caracterizados por engrosamiento vascular. La compleja relación entre cambios vasculares hipertensivos puros y los de la esclerosis arteriolar, hace muy difícil realizar una clasificación de las alteraciones vasculares retinianos debidos puramente a la hipertensión .

En el presente trabajo ponemos de manifiesto, que el grado de afectación renal en el paciente hipertenso va paralelamente condicionado con las alteraciones en el fondo de

ojo, características de la enfermedad hipertensiva.

Hemos estudiado una serie de parámetros bioquímicos clásicos de función renal, como son el ácido úrico y creatinina séricas, microalbuminuria, creatinina en orina y aclaración de cratinina y sus resultados los comparamos con la excreción urinaria de GAG. Clínicamente se han considerado estos como el marcador más sensible de daño tubular, y con importante valor para distinguir entre daño glomerular y tubular (23). Se eleva en patologías renales con especial afectación del túbulo (pielonefritis, nefropatía tóxica y síndrome nefrótico), pero también en situaciones en las que está involucrada una lesión del parénquima renal como es la diabetes y la hipertensión arterial.

Las causas de la pérdida de selectividad de la barrera de filtración y la consiguiente aparición de proteínas por la orina, puede tener su origen en el aumento de la presión glomerular. El mecanismo por el cual la proteinuria produce mayor deterioro glomerular no se conoce con exactitud. Se ha postulado que podría deberse a una desestructuración mecánica de la barrera de filtración. Además en estas situaciones en las células podocitarias se produce un aumento de la captación de macromoléculas filtradas, que conducen a la formación de grandes vacuolas. Esto provoca la aparición de lesiones estructurales y funcionales irreversibles en estas células (24).

Por otra parte la pérdida de las propiedades selectivas de la barrera de filtración glomerular puede aumentar el tránsito de macromoléculas a través del mesangio que contribuye a la activación de la célula mesangial y aumento de la síntesis de la matriz mesangial lo que desemboca en la glomerulosclerosis, lesión fundamental de la nefropatía hipertensiva (25).

En un principio se comprobó que eran los GAG los que se alteraban en el riñón hipertenso. Estudios experimentales comprueban el incremento del ácido hialurónico y otros GAG en la matriz extracelular renal de los pacientes hipertensos (26) y se utiliza de forma sistematizada su excreción urinaria para evaluar el grado de afectación renal (27).

En nuestro estudio comprobamos como la excreción urinaria de GAG va en aumento en relación con el grado de retinopatía hipertensiva. A la vista de estos resultados podemos afirmar que la excreción urinaria de GAG, utilizada como posible marcador de función renal en el paciente con nefropatía hipertensiva, se relaciona con las lesiones retinianas y los cambios estructurales ocurridos en la retina, durante la hipertensión arterial, sobre todo en las fases avanzadas del proceso. Las alteraciones vasculares en el riñón se producen en fases avanzadas de la enfermedad (engrosamiento progresivo de las arterias de pequeño tamaño y disminución del espacio intraluminal) y nosotros lo que medimos es un marcador precoz de lesión renal. Sin embargo, a nivel de la retina sí observamos estas alteraciones vasculares de forma directa y la descripción de las lesiones en los estadios incipientes de retinopatía, son muy subjetivas. También podemos atribuir los cambios vasculares a la hipertensión, sin contemplar factores como la edad u otros mecanismos de vasoconstricción arteriolar.

Por tanto, el hecho de que encontramos correlación entre la excreción urinaria de GAG y las lesiones vasculares retinianas solamente cuando éstas son muy manifiestas (retinopatía grado III y IV) se puede deber a que es en ese momento cuando las lesiones en el fondo de ojo van a producir importantes alteraciones en los GAG, que son principales componentes de las membranas basales de los distintos órganos. Por tanto los GAG eliminados en orina son un marcador de retinopatía avanzada.

REFERENCIAS

1. Wright JD, Hughes JP, Ostchega Y et al. Mean systolic and diastolic blood pressure in adults age 18 and over in the United States 2001-2008. *Natl Health Stat Report* 2011;1-17.
2. Rossignol P, Hosseini K, Tropeano AI, Fay R, Tsassaris a, Guillemin F, Mounier-Vehier C. Target organ damage assessment in French hypertensive patients without established cardiovascular or renal disease: results of the PREVENT-A study. *J Hypertens* 2013;31:177-185.
3. Kawasaki R, Cheung N, Wang JJ, Klein R, Klein BEK, Cotch MF, Sharrett AR, Shea S, Islam A, Wong TY. Retinal vessel diameters and risk of hypertension: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *J Hypertens* 2009; 27: 2386-2393.
4. Wong TY, Wong T, Mitchell P. The eye in hypertension. *Lancet* 2007; 369: 425-429.
5. Gudmundsdottir H, Tearnoy NC, Straud AH. Blood pressure development and hypertensive retinopathy: 20-years follow-up of middle-aged normotensive and hypertensive men. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 505-509.
6. Hurcomb PG, Wolffsohn JS, Napper A. Ocular signs of systemic hypertension: a review. *Ophthalm Physiol Opt* 2001; 21:430-440.
7. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C, Klag MJ. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2001; 161: 1207-1211.
8. Shantha GP, Kumar AA, Bhaskar E. Hypertensive retinal changes, a screening tool to predict microalbuminuria in hypertensive patient: a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1839-1843.
9. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ. Reappraisal of European guidelines of hypertension management: a European Society of Hypertension Task force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121-2158.
10. Kodama C, Kodama T, Yosizawa Z. Methods for analysis of urinary glycosaminoglycans. *J Chromatogr* 1988; 429:293-313.
11. De Simone G, Devereux RB, Chinali M et al. Risk factors for arterial hypertension in adults with initial optimal blood pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2006; 47:162-167.
12. Berenson GS, Srinivasan SR, Baow et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and arteriosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998;338:1650-1656.
13. Kivimaki M, Batty GD, Singh-Manoux A et al. validating the Framingham Hypertension Risk Score: results from the Whitehall II study. *Hypertension* 2009; 54: 496-503.
14. Hyman L, Schachat AP, He Q, Leske MC. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2000, 118: 351-360.
15. Dodson PM, Kritzing EF. Medical cardiovascular treatment trials: relevant to medical ophthalmology in 1997. *Eye* 1997;11: 3-11.
16. Hayreh SS, Zimmermann MB, Podhajsky P. incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol* 1994;103: 429-441.
17. Cheung N, Bluemke DA, Klein R et al. retinal arteriolar narrowing and left ventricular remodeling the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 48-53.
18. Khosla N, Kalaizidis R, Bakris GL. The kidney, hypertension, and remaining changes. *Med Clin N Am* 2009; 93: 697-703.
19. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res*. 2011; 63: 102-110.
20. Menon V, Shlipak MG, Wang X et al. Cystatin C as a risk factor for outcomes in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2007; 147: 19-27.
21. Pérez Blanco FJ, Morales Camacho L, Miras Parra FJ, Rodríguez Cuartero A. Urinary glycosaminoglycans and their relationship to microalbuminuria in arterial hypertension. *Nephron* 1999;81: 444-445.
22. Perez Blanco FJ, Muñoz Casaubón T, Miras Parra FJ, Pérez Chica G, Rodríguez Cuartero A. Urinary activity of betaglyucuronidase and excretion of glycoaminoglycans in the diagnosis of diabetic nephropathy. *Clin. Nephrol.* 2000; 53:156-158.
23. Pérez Blanco FJ, Moreno G, Cantero J, Rodríguez Cuartero A. Urinary excretion of glycosaminoglycans in patients with early diabetic nephropathy. *Nephron* 1996; 73: 344-345.

24. Vlahu CA, Lemkes BA, Struij DG, Koopman MG, Krediet RT, Vink H. Damage of the endothelial glycocalyx in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1900-1908.

25. McCarty KJ, Wassenhove-McCarty DJ. The glomerular basement membrane as a model system to study the bioactivity of heparan sulfate glycosaminoglycans. *Microsc Microanal* 2012; 18: 3-21.

26. Simon G, Abraham G, Altman S. Stimulation of vascular glycosaminoglycans synthesis by subpressor angiotensin II in rats. *Hypertension* 1994; 23(suppl.1):1148-1151.

27. Afyonku E, Yilmaz G, Yilmaz FM, Yücel D. Performance of different screening methods for the determination of urinary glycosaminoclycans. *Clin Chem Lab Med* 2012; 15: 1-4.

Síndrome metabólico y litiasis urinaria de ácido úrico

Metabolic syndrome and urinary acid stones

Alberto Lancina Martín, Paula Portela Pereira, Darío Vázquez-Martul Pazos, Daniel López García, José María Sánchez Merino, Marcos Aller Rodríguez M, Cipriano Lamas Meilán y Dolores Rey Fraga

Servizo de Uroloxía. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

Resumen

Introducción: Estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto la asociación de urolitiasis con una serie de enfermedades de reconocido riesgo cardiovascular como la diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y síndrome metabólico. Es nuestro objetivo determinar la frecuencia del síndrome metabólico en una serie de pacientes diagnosticados en nuestro Servicio de cálculos de ácido úrico.

Material y métodos: Se incluye un total de 71 pacientes diagnosticados de litiasis de ácido úrico, 46 varones y 25 mujeres, con una edad media de 62,4 años. La lateralidad y localización del cálculo se confirma por ecografía y/o tomografía axial computerizada. Se establece el diagnóstico del síndrome metabólico siguiendo los criterios propuestos por el NCEP-ATP III. Se realiza análisis estadístico con test de chi-cuadrado aplicando corrección de Yates.

Resultados: Se observó síndrome metabólico en 49 pacientes (69,0%), muy por encima del 31% de la frecuencia reportada para la población española ($p < 0.0001$). Además se comprobó descenso de HDL-colesterol sérico en 59 pacientes (83,1%), obesidad abdominal en 48 (67,8%), hipertensión arterial en 46 (64,8%), hipertrigliceremia en 39 (54,9%) e hiperglucemia en 31 (43,7%), mostrando todos estos factores diferencias estadísticamente significativas en relación con los datos registrados para la población general española.

Conclusiones: Existe una marcada relación entre litiasis de ácido úrico y síndrome metabólico, como también para cada uno de los factores que constituyen el síndrome metabólico, con porcentajes que están muy por encima de su frecuencia poblacional registrada en España.

Palabras clave: Urolitiasis, ácido úrico, síndrome metabólico.

Abstract

Introduction: Epidemiologic studies have reported association between urolithiasis with cardiovascular diseases as type 2 diabetes, arterial hypertension and metabolic syndrome. This study was conducted to examine the proportion of metabolic syndrome in patients with uric acid stones.

Materials and methods: 71 patients with uric acid stones were included, 46 males and 25 females, mean age was 62.4 years. Diagnosis of stone laterality and localization was confirmed by ultrasonography and/or computerized axial tomography. Metabolic syndrome definition was made according of criteria proposed by NCEP-ATP III. Chi-square test with correction of Yates was used to assess the statistical significance of differences.

Results: Metabolic syndrome were observed in 49 patients (69.0%), significantly higher than 31% rate reported for Spanish population ($p < 0.0001$). In addition, it was found decrease serum HDL-cholesterol in 59 patients (83.1%), abdominal obesity in 48 (67.8%), high blood pressure in 46 (64.8%), hypertriglyceremia in 39 (54.9%) and hyperglycemia in 31 (43.7%), all of that was significantly more frequent than data reported for Spanish population.

Conclusions: Uric acid stones were positively associated with metabolic syndrome, as well as for each of the factors of metabolic syndrome, with rates higher than registered in Spanish population.

Keywords: Urolithiasis, uric acid, metabolic syndrome.

INTRODUCCIÓN

Estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto la asociación de urolitiasis con una serie de enfermedades de reconocido riesgo cardiovascular como la diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y síndrome metabólico. Esta relación ha podido observarse de una forma bidireccional (Figura 1).

El síndrome metabólico se define por la presencia de obesidad abdominal, descenso de HDL-colesterol sérico, hipertrigliceremia, hipertensión arterial y/o hiperglucemia, factores todos ellos que tienen un marcado riesgo para diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular (1). Su prevalencia va en aumento, con incremento progresivo en relación con mayor edad. En Estados Unidos se observa del 35.2 al 40.1%

de la población (2). En España, el estudio DARIOS revela una prevalencia del 31% para la población adulta, 32% en varones y 29% en mujeres (3). Se considera secundario a un aumento de la resistencia a insulina y a la existencia de un estado proinflamatorio. Se ha establecido una relación entre este síndrome y la mayor predisposición a formar cálculos urinarios, en especial de ácido úrico. El objetivo del estudio es determinar la frecuencia de síndrome metabólico en una serie de pacientes diagnosticados en nuestro Servicio de cálculos de ácido úrico.

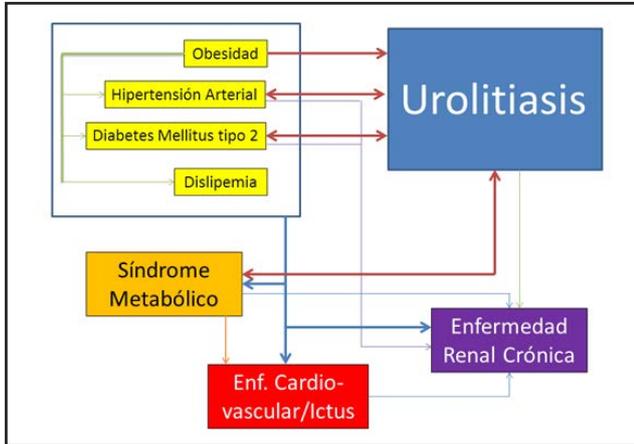


Figura 1. Asociación de litiasis, síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica. La urolitiasis está asociada a obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y dislipemia, factores constituyentes del síndrome metabólico. Todas estas patologías tienen riesgo elevado de enfermedad cardiovascular y de enfermedad renal crónica, como también los pacientes con urolitiasis.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio recoge un total de 71 pacientes diagnosticados de litiasis de ácido úrico en nuestra Unidad de Litiasis, de forma correlativa desde enero de 2011 hasta enero de 2012, suponiendo 46 varones y 25 mujeres, con una edad media de 62,4 años (Tabla 1). Se incluyen todos los casos con cálculos de ácido puro o mixtos con calcio, siempre que la proporción de ácido úrico fuera superior al 50 por 100 de la masa total del cálculo. Se describe lateralidad y localización del cálculo por ecografía y/o tomografía axial computerizada. Se determina pH de orina, ácido úrico en sangre y creatinina plasmática.

Número de pacientes	71	pH orina <5,5	66 (93,0%)
Sexo	Varones 46 (64,8%) Mujeres 25 (35,2%)	Hiperuricemia	48 (67,6%)
Edad (años)	Media 62,4 Rango 40-86	Función renal	Normal 46 (64,8%) Alterada 25 (35,2%)
Composición del cálculo	Ácido úrico puro 43 (60,6%) Ácido úrico mixto 28 (39,4%)	Localización del cálculo	Renal 63 (88,7%) Ureteral 45 (63,4%) Vesical 2 (2,9%)
Tipo de litiasis	Única 15 (21,1%) Recurrente 56 (78,9%)	Tratamiento médico	Profilaxis general 71 (100%) Alcalinizantes orina 71 (100%) Alopurinol 39 (54,9%)
Lateralidad	Unilateral 41 (57,8%) Bilateral 30 (42,2%)	Tratamiento invasivo	Derivación urinaria 24 (33,8%) Litotricia extracorpórea 29 (40,8%) Cirugía endoscópica 4 (5,6%)

Todos recibieron tratamiento médico disolvente y/o profiláctico mediante medidas preventivas generales (ingesta acuosa, dieta y estilo de vida) y tratamiento farmacológico con alcalinizantes urinarios (citrato potásico, bicarbonato sódico y/o acetazolamida). En 39 pacientes con hiperuricemia se añadió alopurinol a dosis de 100 a 300 mg al día. En 44 pacientes se precisaron procedimientos invasivos. Se realizó derivación urinaria en 24 con finalidad desobstructiva o previa a realización de litotricia extracorpórea en cálculos voluminosos. En 29 se practicó litotricia extracorpórea por fracaso del tratamiento disolvente. Además en 4 pacientes se realizó cirugía endoscópica, en 3 casos ureteroscopia y en otro caso nefrolitotomía percutánea.

Se establece el diagnóstico del síndrome metabólico de acuerdo con los criterios propuestos por el National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (4) (Tabla 2), donde deben existir tres o más factores para su confirmación. Se determina la frecuencia del síndrome metabólico y cada uno de los factores en el total de la serie, y en relación al sexo. Se comparan los resultados entre varones y mujeres, como también del total de la serie con los datos reportados por el estudio DARIOS para la población en España (5). Para el análisis estadístico se emplea el programa G-Stat 2.0, realizando test de chi-cuadrado con corrección de Yates.

Factor	Criterio
Elevada longitud de cintura abdominal	>102 cm en varones >88 cm en mujeres
Reducido HDL-colesterol sérico o tratamiento por esta patología	<40 mg/dl en varones <50 mg/dl en mujeres
Elevados triglicéridos séricos o tratamiento por esta patología	≥150 mg/dl
Elevada tensión arterial o tratamiento por esta patología	Sistólica ≥130 mmHg Diastólica ≥85 mmHg
Elevada glucemia en ayuna o tratamiento por esta patología	≥100 mg/dl

≥3 factores son diagnósticos de síndrome metabólico

RESULTADOS

Cumplían criterios de síndrome metabólico 49 pacientes (69,0%), 20 con 3 factores, 17 con 4 y 12 con 5. Comparado con el porcentaje de síndrome metabólico observado en la población española en el estudio DARIOS (31%), se observan diferencias significativas (p<0.0001). Con respecto al sexo, la asociación a síndrome metabólico fue mayor en mujeres que en varones pero sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas (Tabla 3).

	Total n.71	Varones n.46	Mujeres n.25	p Chi-Cuadrado*	España Prevalencia ^b	p Chi-Cuadrado ^c
Síndrome metabólico	49 (69,0%)	28 (60,9%)	21 (84,0%)	0.08	31,0%	<0.0001

	0	1	2	3	4	5
0	0	1 (1,4%)	1 (2,2%)	0	0	0
1	0	8 (11,3%)	6 (13,0%)	2 (8,0%)	0	0
2	0	13 (18,3%)	11 (23,9%)	2 (8,0%)	0	0
3	0	20 (28,2%)	10 (21,7%)	10 (40,0%)	0	0
4	0	17 (23,9%)	9 (19,6%)	8 (32,0%)	0	0
5	0	12 (16,9%)	9 (19,6%)	3 (12,0%)	0	0

*Yarnés-Bergiel D et al. Estudio DARIOS. Rev Esp Cardiol 2012;65:243-8 (3)
^brespecto al sexo
^crespecto a población española

En relación a cada factor del síndrome metabólico por separado, se observó descenso de HDL-colesterol sérico en 59 pacientes (83,1%), obesidad abdominal en 48 (67,8%), hipertensión arterial en 46 (64,8%), hipertrigliceremia en 39 (54,9%) e hiperglucemia en 31 (43,7%), mostrando para cada factor diferencias significativas respecto a los datos del estudio DARIOS reportados para la población española (Tabla 4).

	Total n.71	Varones n.46	Mujeres n.25	p Chi-Cuadrado*	España Prevalencia ^b	p Chi-Cuadrado ^c
Reducido HDL-colesterol sérico o tratamiento por esta patología	59 (83,1%)	38 (82,6%)	21 (84,0%)	0.86	41,0% ^d	<0.001
Elevada longitud de cintura abdominal	48 (67,6%)	29 (63,0%)	19 (76,0%)	0.39	29,0%	<0.001
Elevada tensión arterial o tratamiento por esta patología	46 (64,8%)	27 (58,7%)	19 (76,0%)	0.23	43,0%	0.003
Elevados triglicéridos séricos o tratamiento por esta patología	39 (54,9%)	27 (58,7%)	12 (48,0%)	0.53	-	-
Elevada glucemia en ayunas o tratamiento por esta patología	31 (43,7%)	19 (41,3%)	12 (84,0%)	0.76	13,0%	<0.001

*Graw M et al. Estudio DARIOS. Rev Esp Cardiol 2011;64:295-304 (5)
^brespecto al sexo
^crespecto a población española
^dcolesterol total >250 mg/dl

DISCUSIÓN

Existen ya suficientes evidencias en la literatura médica de estudios que relacionan la urolitiasis con el síndrome metabólico y sus factores: obesidad, diabetes mellitus e hipertensión. Ya en el año 1965, Tibblin (6) observó en Goteborg (Suecia) una mayor frecuencia de litiasis cuanto mayor eran las cifras de tensión arterial registradas en la población de estudio. Estas observaciones fueron confirmadas por Cirillo et al (7), en donde los pacientes con hipertensión tenían más litiasis que los normotensos. Borghi et al (8) encuentran una mayor incidencia de litiasis en pacientes hipertensos en un grupo de cohortes con 8 años de seguimiento. Es de extraordinario interés el Olivetti Prospective Heart Study realizado en la factoría Olivetti en Nápoles (Italia), donde se observa mayor prevalencia e incidencia de litiasis en pacientes hipertensos (9, 10), y también como los pacientes con litiasis tienen mayor probabilidad de desarrollar hipertensión arterial (11). En EEUU, Madore et al (12, 13) observan que los pacientes con litiasis tienen una mayor incidencia de hipertensión, pero no hay una relación contraria. Por otra parte, Guillen et al (14) comprueban que el mayor riesgo de hipertensión se produce en mujeres con litiasis pero no en varones.

En 2003, Meydan et al (15) publican el primer estudio que relaciona significativamente a la diabetes mellitus como un factor de riesgo para desarrollar litiasis. Estos resultados son confirmados más tarde por Zimmerer et al (16). Los interesantes estudios de Harvard School of Public Health (17) nos muestran un riesgo mayor de litiasis en pacientes diabéticos, pero solamente en las mujeres, mientras que los pacientes con litiasis son más propensos a tener diabetes, igualmente en ambos sexos. En el Olmsted County MN Study (18) y en el Portuguese National Health Survey (19) se observa que los pacientes con litiasis tienen una mayor prevalencia de hipertensión y diabetes. Por otra parte, en el Atheromatosis Risk in Communities Study (20) se comprueba que los pacientes con hipertensión o con diabetes tienen un riesgo mayor de desarrollar litiasis.

Los estudios HPFS y NHS de Harvard en Boston (21, 22) revelan que los pacientes con obesidad tienen un mayor riesgo de padecer litiasis. Inci et al (23) observan en los pacientes litiasicos niveles superiores de colesterol y triglicéridos séricos que en los controles.

Por otra parte, varios estudios comprueban una mayor prevalencia e incidencia de litiasis en pacientes con síndrome metabólico respecto a controles (24-27). Asimismo, otros autores encuentran una mayor probabilidad de padecer síndrome metabólico entre los pacientes con urolitiasis (24, 28). El estudio norteamericano NHANES III (29) muestra un riesgo mayor de litiasis en pacientes con síndrome metabólico, y esta probabilidad es mayor a medida que aumenta el número de factores implicados. Estos resultados son confirmados por Jung et al (30) en Corea del Sur.

De la asociación del síndrome metabólico y sus factores con la urolitiasis se puede deducir un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular para los pacientes litiasicos. Y así se ha podido confirmar una mayor prevalencia e incidencia de riesgo cardiovascular en litiasicos en estudios realizados por Humano et al (31) en Japón, Raynal et al (32) en Francia y Domingos et al (19) en Portugal. En el estudio Olmsted County de Minnesota (33) se observa una mayor incidencia de infarto de miocárdico entre los pacientes con litiasis urinaria. En el estudio CARDIA (34) se comprueba que los pacientes con litiasis muestran mayor riesgo de padecer estenosis carotídea arteriosclerótica. En el estudio LHID2000 (35), realizado en Taiwan, se observó una mayor incidencia de accidentes vasculo-cerebrales entre los pacientes litiasicos.

Como factores de riesgo para desarrollar litiasis en pacientes con síndrome metabólico y sus factores se han descrito causas metabólicas, celulares y moleculares. El aumento de consumo en la dieta de fructosa, de proteínas de origen animal y de sal son factores de riesgo tanto para la litiasis como para la obesidad de forma independiente. En pacientes hipertensos se ha reportado un mayor nivel del calcio y del oxalato en la orina, así como menores niveles de citrato que en sujetos controles (11, 36-39).

En pacientes diabéticos se ha observado pH ácido en orina y descenso del nivel de citrato y aumento del oxalato en orina (40-44). En los pacientes con obesidad y síndrome metabólico se ha encontrado descenso del pH urinario, aumento del nivel de ácido úrico y del oxalato en orina (25, 27, 45-54). Con estas alteraciones metabólicas existe la posibilidad de formar tanto cálculos de calcio como de ácido úrico y de naturaleza mixta cálcica y úrica.

Se ha comunicado una mayor frecuencia de cálculos de ácido úrico en pacientes litiasicos con síndrome metabólico, o cada uno de sus factores, que entre los que no existe esta asociación. Cupisti et al (55) observan que los pacientes litiasicos con cálculos de ácido úrico tienen una mayor prevalencia de hipertensión que los que tienen cálculos de calcio. En varios estudios se observa una mayor frecuencia de cálculos de ácido úrico entre los pacientes diabéticos de aquellos que no lo son. Daudon et al (56) encuentra un 35.7% de cálculos de ácido úrico en pacientes litiasicos con diabetes y solamente un 11.3% en los pacientes litiasicos sin diabetes. Este mismo grupo encuentra también una mayor frecuencia de cálculos de ácido úrico en pacientes litiasicos obesos (57). Por otra parte, Cho et al (58) observan mayor número de cálculos de ácido úrico en pacientes litiasicos que tienen síndrome metabólico.

El factor de riesgo principal para la formación de cálculos de ácido úrico en pacientes con síndrome metabólico es el descenso del pH de orina. Esto se produce por un aumento de la excreción ácida en orina que se cree debido a un aumento de la producción ácida endógena posiblemente debido a un aumento de la resistencia a insulina periférica que está presente en pacientes con síndrome metabólico (42, 59). El aumento de la excreción ácida en orina no parece ser condición suficiente para descender de forma permanente el pH urinario por el efecto buffer del amonio. En estos pacientes también se ha visto una disminución de la excreción de amonio en orina (52) como consecuencia de un posible aumento de la resistencia a la insulina (41, 60) y/o efecto de lipotoxicidad a nivel del túbulo proximal del riñón (61, 62). También podría ser consecuencia del aumento de los ácidos grasos libres circulantes que están presentes en los pacientes con síndrome metabólico (63).

Strohmaier et al (64) ponen en entredicho que factores exclusivamente metabólicos puedan explicar la formación de cálculos de ácido úrico en algunos pacientes con síndrome metabólico. En la actualidad se están invocando factores etiopatogénicos comunes entre las patologías que componen el síndrome metabólico. La obesidad podría ser el factor desencadenante que, mediante el aumento de resistencia a la insulina y un estado proinflamatorio con estrés oxidativo, podría favorecer el desarrollo de hiperglucemia, dislipemia e hipertensión, condicionando así la lesión vascular (65). Se ha observado que el estrés oxidativo y la inflamación provoca lesión epitelial renal que favorece la formación cristalina (66). Los depósitos de cristales de oxalato o fosfato cálcico en el intersticio renal provocan estrés oxidativo e inflamación (67). También se ha visto que la exposición del epitelio renal a cristales de oxalato o fosfato cálcico en los túbulos provoca estrés oxidativo y respuesta inflamatoria (68). Por otra parte, en los pacientes con urolitiasis se han podido detectar en orina toda la variedad de marcadores de respuesta a la inflamación crónica (69). Khan (67) destaca al estrés oxidativo y a la inflamación como los factores comunes que están interrelacionados entre la obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus y urolitiasis. La dieta DASH consigue reducir tanto el riesgo de enfermedades cardiovasculares como de urolitiasis por encima del 45% (70), lo que pone en evidencia la estrecha interrelación entre estas dos patologías.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio observamos una relación marcada entre litiasis de ácido úrico y síndrome metabólico (69% de los pacientes), muy por encima de la frecuencia de síndrome metabólico referida para la población española (31%). Esta mayor relación también es observada para cada uno de los factores que constituyen el síndrome metabólico, asimismo mayor a su frecuencia poblacional en España. Aunque el síndrome metabólico fue más frecuente en mujeres (84,0%) que en

hombres (60,9%), esta diferencia no tuvo significación estadística ($p=0.08$). El mayor riesgo cardiovascular al que están sometidos los pacientes con litiasis pudiera aconsejar la puesta en marcha de medidas profilácticas y de control para intentar reducir su impacto. Futuros estudios deberán dilucidar la importancia de esta relación y de las medidas de prevención, por las limitaciones de nuestros resultados a la casuística de un solo centro.

REFERENCIAS

- Eckel RH, Grundt SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005; 365: 1415-28.
- Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, Hinojosa MW, Lane JS. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *J Am Coll Surg*. 2008; 207: 928-34.
- Fernández-Bergés D, Cabrera de León A, Sanz H et al. Síndrome metabólico en España: prevalencia y riesgo coronario asociado a la definición armonizada y a la propuesta por la OMS. Estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65: 241-8.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143-3421.
- Grau M, Elosua R, Cabrera de León A et al. J. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64: 295-304.
- Tiblin G. A population study of 50-year-old men. An analysis of the non-participation group. *Acta Med Scand*. 1965; 178: 453.
- Cirillo M, Laurenzi N. Elevated blood pressure and positive history of kidney stones: results from a population-based study. *J Hypertens*. 1988; Suppl 6: S485.
- Borghi L, Meshi T, Guerra A et al. Essential arterial hypertension and stone disease. *Kidney Int*. 1999; 55: 2397-406.
- Cappuccio FP, Strazzullo P, Mancini M. Kidney stones and hypertension: population based study of an independent clinical association. *BMJ*. 1990; 300: 1234-6.
- Cappuccio FP, Siani A, Barba G et al. A prospective study of hypertension and the incidence of kidney stones in men. *J Hypertens*. 1999; 17: 1017-22.
- Strazzullo P, Barba G, Vuotto P et al. Past history of nephrolithiasis and incidence of hypertension in men: a reappraisal based on the results of the Olivetti Prospective Heart Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16: 2232-5.
- Madore F, Stampfer MJ, Rimm EB, Curhan CG. Nephrolithiasis and risk of hypertension. *Am J Hypertens*. 1998; 11: 46-53.
- Madore F, Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE, Curhan CG. Nephrolithiasis an risk of hypertension in women. *Am J Kidney*. 1998; 32: 802-7.
- Gillen DL, Coe FL, Worcester EM. Nephrolithiasis and increased blood pressure among females with high body mass index. *Am J Kidney Dis*. 2005; 46: 263-9.
- Meydan N, Barutca S, Caliskan S, Camsari T. Urinary stone disease in diabetes mellitus. *Scand J Urol Nephrol*. 2003; 37: 64-70.
- Zimmerer T, Weiss C, Hammes HP et al. Evaluation of urolithiasis: a link between stone formation and diabetes mellitus?. *Urol Int*. 2009; 82: 350-5.
- Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan CG. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int*. 2005; 68: 1230-5.
- Lieske JC, De la Vega LS, Gettman MT et al. Diabetes mellitus and the risk of urinary tract stones: a population-based case-control study. *Am J Kidney Dis*. 2006; 48: 897-904.
- Domingos F, Serra A. Nephrolithiasis is associated with an increased prevalence of cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26:864-8.
- Akoudad S, Szklo M, McAdams Ma et al. Correlates of kidney stone disease differ by race in a multi-ethnic middle-aged population: the ARIC study. *Prev Med*. 2010; 51: 416-20.
- Curhan CG, Willett WC, Rimm EB, Speizer FE, Stampfer MJ. Body size and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol*. 1998; 9: 1645-52.
- Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan CG. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA*. 2005; 293:455-62.
- Inci M, Demirtas A, Sarli B, Akinsal E, Baydilli. Association between body mass index, lipid profiles, and types of urinary stones. *Renal Failure*. 2012; 34: 1140-3.
- Jeong, IG, Park J, Kang T et al. Association between metabolic syndrome and the presence of kidney stones in a screened population. *Am J Kidney Dis*. 2011; 58: 383-8.
- Chang IH, Lee YT, Lee DM et al. Metabolic syndrome, urine pH, and time-dependent risk of nephrolithiasis in Korean men without hypertension and diabetes. *Urology*. 2011; 78: 753-8.
- Binbay M, Yuruk E, Akman T et al. Updated epidemiologic study of urolithiasis in Turkey II: role of metabolic syndrome components on urolithiasis. *Urol Res*. 2012; 40: 247-52.
- Filgueiras RD, Almeida JR, Kang HC, Rosa ML, Lugon JR. Metabolic syndrome and associated urolithiasis in adults enrolled in a community-based health program. *Fam Pract*. doi: 10.1093/fampra/cms075.
- Rendina D, Mossetti G, De Filippo G et al: Association between metabolic syndrome and nephrolithiasis in an inpatient population in southern Italy: role of gender, hypertension and abdominal obesity. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 900-6.
- West B, Luke A, Durazo-Arvizu RA, Cao G, Shoham D, Kramer H. Metabolic syndrome and self-reported history of kidney stones: The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 1988-1994. *Am J Kidney Dis*. 2008; 51: 741-7.
- Jung HS, Chang IH, Kim KD et al. Possible relationship between metabolic syndrome traits and nephrolithiasis: Incidence for 15 Years according to gender. *Korean J Urol*. 2011; 52: 548-53.
- Hamano S, Kakatsu H, Suzuki N, Tomioka S, Tanaka M, Murakami S. Kidney stone disease and risk factors for coronary heart disease. *Int J Urol*. 2005; 12: 859-63.
- Raynal G, Achkar K, El Samad R, Kikassa JC, Jorest R. Cardiovascular risk associated with urolithiasis. *Prog Urol*. 2008; 18:288-91.
- Rule AD, Roger VL, Melton LJ et al. Kidney stones associate with increased risk for myocardial infarction. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21:1641-4.
- Reiner AP, Kahn A, Eisner BH et al. Kidney stones and subclinical atherosclerosis in young adults: The CARDIA study. *J Urol*. 2011; 186: 920-5.
- Chung SD, Liu SP, Keller J, Lin HC. Urinary calculi and an increased risk of stroke: a population-based follow-up study. *BJU Int*. 2012; 110: E1053-9.
- Schleicher MM, Reis MC, Costa SS, Rodrigues MP, Casurali LA. Patients with nephrolithiasis and blood hypertension have higher calciuria than those with isolated nephrolithiasis or hypertension?. *Minerva Urol Nephrol*. 2009; 61: 9-15.
- Eisner BH, Porten SP, Bechis SK, Stoller ML. Hypertension is associated with increased urinary calcium excretion in patients with nephrolithiasis. *J Urol*. 2010; 183: 576-9.
- Taylor EN, Mount DB, Forman JP, Curhan CG. Association of prevalent hypertension with 24-hour urinary excretion of calcium, citrate and other factors. *Am J Kidney Dis*. 2006; 47: 780-9.
- Losito A, Nunzi EF, Covarelli E, Nunzi E, Ferrara G. Increased acid excretion in kidney stone formers with essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 34: 137-41.

40. Pak CY, Sakhaee K, Moe O et al. Biochemical profile of stone-forming patients with diabetes mellitus. *Urology*. 2003; 61: 523-7.
41. Abate N, Chandalla M, Cabo-Chan AV, Moe OW, Sakhaee K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestations of insulin resistance. *Kidney Int*. 2004; 65:386-92.
42. Cameron MA, Maalouf NM, Adams-Huet B, Moe OW, Sakhaee K. Urine composition in type 2 diabetes: predisposition to uric acid nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: 1422-8.
43. Eisner BH, Porten SP, Bechis SK, Stoller ML. Diabetic kidney stone formers excrete more oxalate and have lower urine pH than nondiabetic stone formers. *J Urol*. 2010; 183: 2244-8.
44. Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, Sakhaee K. Metabolic basis for low urine pH in type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5: 1277-81.
45. Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, Coe FL, Adams-Huet B, Pak CY. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int*. 2004; 65:1422-5.
46. Siener R, Glatz S, Nicolay C, Hesse A. The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. *Obes Res* 2004; 12: 106-13.
47. Negri AL, Spivacow FR, Del Valle EE, Forrester M, Rosende F, Pinduli I. Role of overweight and obesity on the urinary excretion of promoters and inhibitors of stone formation in stone formers. *Urol Res*. 2008; 36: 303-7.
48. Wrobel BM, Schubert G, Hörmann M, Strohmaier WL. Overweight and obesity: risk factors in calcium oxalate stone disease?. *Avd Urol*. doi: 10.1155/2012/438707.
49. Ekeruo WO, Tan YH, Young MD et al. Metabolic risk factors and the impact of medical therapy on the management of nephrolithiasis in obese patients. *J Urol*. 2004; 172: 159-63.
50. Lemann J, Pleuss JA, Worcester EM et al. Urinary oxalate increases with body size and decreases with increasing dietary calcium intake among healthy adults. *Kidney Int*. 1996; 49: 200-8.
51. Taylor EN, Curhan GC. Body size and 24-hour urine composition. *Am J Kidney Dis*. 2006; 48: 905-15.
52. Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, Adams-Huet B, Sakhaee K. Low urine pH: a novel feature of the metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007; 2: 883-8.
53. Rendina D, De Filippo G, Zampa G, Muscariello R, Mossetti G, Strazzullo P. Characteristic clinical and biochemical profile of recurrent calcium-oxalate nephrolithiasis in patients with metabolic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26: 2256-63.
54. Sakhaee K, Capolongo G, Maalouf NM et al. Metabolic syndrome and the risk of calcium stones. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27: 3201-9.
55. Cupisti A, Morelli E, Meola M, Cozza V, Parrucci M, Barsotti G. Hypertension in kidney stone patients. *Nephron*. 1996; 73: 569-72.
56. Daudon M, Traxer O, Conort P, Lacour B, Jungers P. Type 2 diabetes increases the risk for uric acid stones. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: 2026-33.
57. Daudon M, Lacour B, Jungers P. Influence of body size on urinary stone composition in men and women. *Urol Res*. 2006; 34: 193-9.
58. Cho ST, Jung SI, Myung SC, Kim TH. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition. *Int J Urol*. 2013; 20: 208-13.
59. Sakhaee K, Maalouf NM: Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis. *Semin Nephrol*. 2008; 28: 174-80.
60. Chobanian MC, Hammerman MR. Insulin stimulates ammoniogenesis in canine renal proximal tubular segments. *Am J Physiol*. 1987; 253: F1171-7.
61. Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007; 2: 550-6.
62. Bobulescu IA, Dubree M, Zhang J, McLeroy P, Moe OW. Effect of renal lipid accumulation on proximal tubule Na⁺/H⁺ exchanger and ammonium secretion. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008; 294: F1315-22.
63. Vinay P, Lemieux G, Cartier P, Ahmad M. Effect of fatty acids on renal ammoniogenesis in vivo and in vitro studies. *Am J Physiol*. 1976; 231: 880-7.
64. Strohmaier WL, Wrobel BM, Schubert G. Overweight, insulin resistance and blood pressure (parameters of the metabolic syndrome) in uric acid urolithiasis. *Urol Res*. 2012; 40: 171-5.
65. Cheung BM, Li C. Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway?. *Curr Atheroscler Rep*. 2012; 14: 160-6.
66. Huang HS, Ma MC, Chen CF, Chen J. Lipid peroxidation and its correlation with urinary levels of oxalate, citric acid and osteopontin in patients with renal calcium oxalate stones. *Urology*. 2003; 62: 1123-8.
67. Khan SR. Is oxidative stress, a link between nephrolithiasis and obesity, hypertension, diabetes, chronic kidney disease, metabolic syndrome?. *Urol Res*. 2012; 40: 95-112.
68. Tobili JE, Ferder L, Stella J, De Cavanaugh EM, Angerosa M, In-serra F. Effects of angiotensin II subtype I receptor blockade by losartan on tubulo interstitial lesions caused by hyperoxaluria. *J Urol*. 2002; 168: 1550-5.
69. Tsao KC, Wu TL, Chang PY, Sun CF, Wu LL, Wu JT. Multiple risk markers for atherogenesis associated with chronic inflammation are detectable in patients with renal stones. *J Clin Lab Anal*. 2007; 21: 426-31.
70. Taylor EN, Fung TT, Curhan CG. DASH-style diet associates with reduced risk for kidney stones. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20: 2253-9.

Relaciones entre capilares, fibras musculares esqueléticas y células satélite durante la regeneración

Relations among capillaries, skeletal muscle fibers and satellite cells during regeneration

Ignacio Ruz Caracuel, Fernando Leiva Cepas, Evelio Luque Carabot, Ignacio Jimena Medina y José Peña Amaro

Departamento de Ciencias Morfológicas. Sección de Histología. Facultad de Medicina. Universidad de Córdoba. España

Resumen

Introducción: En este estudio se analizan las modificaciones en las relaciones topográficas de los capilares con las fibras musculares y células satélite durante la fase de remodelación de la regeneración muscular.

Material y métodos: Los músculos tibial anterior de ratas Wistar, lesionados por inyección intramuscular de mitotóxico, fueron analizados a los 5, 7 y 20 días postlesión en microscopía de luz y electrónica. En cortes semifinos teñidos con azul de toluidina fueron analizadas la densidad capilar, densidad de fibras e índice capilar/fibra; sobre micrografías electrónicas se analizaron las distancias de difusión entre capilares-fibras musculares regenerativas y capilares-células satélite, así como el número de células satélite junto a un capilar.

Resultados: A los 5 días postlesión la densidad capilar y la densidad de fibras se encontraron significativamente incrementadas así como las distancias de difusión entre los capilares con las fibras regenerativas y células satélite; además sólo un 47% de las células satélite se situaban junto a un capilar. A partir del día 7 postlesión todos los parámetros se aproximaron a los valores controles, normalizándose a los 20 días postlesión.

Conclusión: Estos hallazgos indican que al inicio de la fase de remodelación la mayor densidad capilar no parece estar ligada a mayores necesidades de oxigenación de las fibras musculares regenerativas y células satélite. Estos resultados están en buena relación con recientes estudios que señalan que bajas concentraciones de oxígeno favorecen la miogénesis.

Abstract

Introduction: This study analyzes the modifications in topographic relations among capillaries, skeletal muscle fibers and satellite cells during the remodeling phase of muscle regeneration.

Material and methods: Tibial anterior muscles of Wistar rats were injured by intramuscular myotoxic injection and analyzed 5, 7 and 20 days postlesion under light and electron microscopy. Capillary density, fiber density, and capillary/fiber index were analyzed in toluidine blue semithin sections; diffusion distances between capillaries-regenerative muscle fibers and capillaries-satellite cells, as well as the number of satellite cells beside a capillary, were analyzed on electron micrographics.

Results: At day 5 postlesion capillary density and fiber density DF are significantly increased as well as diffusion distances of capillaries in relation to regenerative fibers and satellite cells; moreover only the 47% of satellite cells are beside a capillary. From day 7 postlesion, all the parameters approach normal values, becoming normal at day 20 postlesion.

Conclusion: These findings show that high capillary density at the beginning of the remodeling phase is not related to an increase in the oxygenation requirement of regenerative muscle fibers and satellite cells. These results are in good relation with recent studies that point out that low oxygen concentrations contribute to myogenesis.

Palabras clave: Músculo esquelético, regeneración muscular, células satélite, capilares musculares.

Keywords: Skeletal muscle, muscle regeneration, satellite cells, muscle capillaries.

INTRODUCCIÓN

Los dos tipos celulares que constituyen el tejido muscular esquelético, la fibra muscular esquelética y la célula satélite, mantienen una estrecha relación con la microvascularización. Por un lado, el abastecimiento capilar del músculo, que permite el intercambio de gases respiratorios, suministro de nutrientes y metabolitos con las fibras musculares (1) se ve afectado tanto por el tamaño como por la proporción de tipos de fibras musculares (2). De otro lado, los capilares mantienen también una estrecha relación con las células satélites tanto por mantener una correlación positiva en su número como por su colocalización, ya que en un músculo normal un 88% de éstas presenta un capilar en su vecindad (3); además, en condiciones de normalidad, esta población celular se encuentra localizada entre la membrana plasmática y la lámina basal de la fibra muscular, con lo que se establece un microambiente bien definido histológicamente conocido como nicho capilar- célula satélite (4,5).

En la lesión tiene lugar una severa destrucción de la histoarquitectura muscular que, sin embargo, es seguida de una completa regeneración. Se trata de un complejo proceso espacio-temporal de acontecimientos moleculares, celulares y tisulares coordinados por los efectos de factores de crecimiento y componentes de la matriz extracelular, interacciones célula-célula y célula-matriz (6). En este proceso se distinguen las fases de degeneración o destrucción, regeneración o reparación y remodelación (7). Básicamente, la fase degenerativa incluye la destrucción del área afectada y la respuesta inflamatoria; tras ésta, la fase de regeneración se caracteriza por la activación, proliferación y diferenciación de las células satélites, y su fusión en miotubos o fibras musculares regenerativas. En la fase de remodelación, y simultáneamente con el crecimiento y maduración de fibras musculares regenerativas hacia miofibras adultas, otros elementos tisulares como la matriz extracelular, red vascular y nervios sufren notables modificaciones cuyo papel es esencial para garantizar la recuperación morfológica y funcional del músculo (8).

La revascularización del área lesionada se ha relacionado con las mayores necesidades de oxigenación y nutrientes, necesarias en la intensa fase metabólica de la regeneración (9, 10). En concreto, se sabe que la fase de remodelación se acompaña de un aumento de la capilarización, gobernado por los cambios en el tamaño de las fibras musculares, que se normaliza gradualmente al final del proceso regenerativo (11,12). De acuerdo a la etapa de maduración de las fibras musculares regenerativas, las células satélites que se asocian a ellas también varían en número, características morfológicas y morfométricas (13).

Si bien se ha señalado que la miogénesis y la angiogénesis son acontecimientos coordinados durante la regeneración (14), no queda claro si las modificaciones cuantitativas que ocurren en la red capilar, fibras musculares y células satélites pueden afectar también a sus relaciones topográficas. En nuestra opinión este aspecto es importante ya que determinaría el comportamiento funcional de estos elementos en la coordinación de la angiogénesis y miogénesis regenerativa.

En este sentido, el presente estudio examina, en tres etapas evolutivas de la fase de remodelación, las modificaciones en las relaciones topográficas de los capilares con las fibras musculares regenerativas y con las células satélites que las acompañan. Por lo que respecta a la fibra muscular en regeneración, analizamos las distancias de difusión, un parámetro de gran importancia para determinar la oxigenación de un tejido (15, 16, 17). Por otro lado, aunque se ha referido que probablemente la razón de la posición yuxtavascular de las células satélites durante la regeneración esté en relación con la influencia reguladora mediante la secreción de factores solubles que interaccionan entre ambos elementos (5), no existen datos estructurales de la relación entre capilares y células satélites durante este proceso.

MATERIAL Y MÉTODOS

Animales:

Ratas Wistar adultas de un peso aproximado de 210 g recibieron, bajo anestesia, una inyección intramuscular de mepiva-

caina al 2% en los músculos tibial anterior para inducir la degeneración y posterior regeneración de las fibras musculares. Los animales fueron sacrificados por decapitación bajo anestesia (75 mg/Kg de ketamina y 0.5 mg/Kg de medetomidina), en grupos de seis ratas cada uno, a los 5, 7 y 20 días tras la lesión; seis ratas normales fueron empleadas como controles. Todos se mantuvieron en condiciones controladas de temperatura (20-23°C), iluminación (ciclos controlados de 12 h luz-12 h de oscuridad) y con suministro de comida (Purina, Barcelona, España) y agua ad libitum. El protocolo de cuidado y condiciones experimentales de los animales fueron aprobados por el Comité de Bioética de la Universidad de Córdoba (España).

Procesamiento de muestras y técnicas de estudio:

Tras el sacrificio los músculos tibial anterior fueron diseccionados y del vientre muscular se tomaron muestras que fueron troceadas en pequeños fragmentos, fijadas en glutaraldehído al 2.5% durante 48 horas a 4°C y refijadas en tetróxido de osmio al 1% durante 1 hora a 4°C. Posteriormente fueron deshidratadas en acetonas de graduación creciente e incluidas en araldita. En un ultramicrotomo se obtuvieron cortes semifinos que fueron teñidos con azul de toluidina para su análisis en microscopía de luz y cortes ultrafinos, contrastados con citrato de plomo y acetato de uranilo, para su observación en un microscopio electrónico de transmisión Philips CM10 (Servicio Centralizado de Apoyo a la Investigación SCAI. UCO).

Estudio cuantitativo:

Empleando cortes semifinos teñidos con azul de toluidina, seleccionamos aquellos bloques (10 por cada período regenerativo y grupo control) que contenían áreas homogéneas de fibras musculares cortadas transversalmente. Puesto que con esta tinción fue evidente la distinción de tipos de fibras en los músculos normales y a los 20 días postlesión (pero no a los 5 y 7) el estudio cuantitativo se realizó teniendo en cuenta la existencia de fibras tipo I y II. Las imágenes fueron capturadas y digitalizadas, a unos aumentos de x400, con una cámara Sony Exwaved HAD montada en un microscopio Nikon Eclipse E1000. El estudio cuantitativo-morfométrico se realizó empleando el programa de análisis de imagen Imago-Pro Plus (Media Cybernetics, Version 6, 2006).

Sobre los cortes seleccionados analizamos la densidad de fibras (DF:número de fibras/área), la densidad capilar (DC: número de capilares/área); a partir de estos parámetros fue calculada la proporción capilar/fibra (índice C/F). En las mismas áreas fue medida el área ocupada por intersticio que fue expresada como porcentaje de la región analizada. Estas mediciones se realizaron en dos áreas de cada sección semifina bloque, cubriendo en conjunto un área total de 94500 μm^2 .

Distancias de difusión entre capilares y fibras musculares:

A unos aumentos de x1000 se estimó la distancia de difusión utilizando un esquema de círculos concéntricos superpuestos sobre la fibra muscular. Desde 20 puntos tomados al azar del interior de cada fibra se midió la distancia al capilar más cercano a cada uno de ellos (18, 19). Este procedimiento se repitió para un total de 20 fibras, tomadas al azar, de cada tiempo postlesión (5, 7 y 20 días) y fibras normales. Los resultados obtenidos se presentaron como una distribución de frecuencias acumulativas de forma individualizada para cada estadio regenerativo y fibras musculares normales. De los valores obtenidos fueron calculados el percentil 50 (R50) y el percentil 95 (R95) como distancias de difusión media y máxima respectivamente.

Distancias de difusión entre capilares y células satélites:

En microscopía electrónica de transmisión fueron cuantificadas las células satélites que presentaban un capilar en su vecindad (3), fotografiadas a unos aumentos de 6000x y transferidas a un ordenador. Sobre las micrografías electrónicas se estimó la distancia de difusión desde 20 puntos de la célula satélite, tomados al azar y siguiendo el esquema de círculos concéntricos, al capilar más cercano a ella. Este procedimiento se repitió para un total de 20 células satélites en cada tiempo postlesión y de músculos controles. Las distancias fueron agrupadas en tres tramos (<5 μm , 5-10 μm , >10 μm) según lo descrito por Christov et al (3).

Análisis estadístico:

Los resultados se expresaron como medias ± SD. Los datos obtenidos fueron sometidos a un análisis de varianza, seguido por la comparación múltiple usando el test Newman-Keuls. El nivel de significancia fue p<0.05.

RESULTADOS

Evaluación histológica en cortes semifinos:

En los músculos controles (fig.1a) las fibras musculares tenían una morfología poligonal con mionúcleos periféricos; los capilares, dispuestos en el endomisio, se situaban muy próximos a las fibras musculares.

A los 5 días tras la lesión (fig.1b) las fibras regenerativas mostraban núcleos pálidos con evidente nucleolo y un citoplasma ocupado por miofibrillas separadas entre sí; el espacio intersticial estaba aumentado y los capilares, claramente evidentes, se disponían alrededor de las fibras aunque notablemente alejados de ellas.

A los 7 días postlesión (fig.1c) las fibras musculares regenerativas mostraban contornos redondeados, núcleos grandes pálidos con evidente nucleolo y su citoplasma, aunque ocupado por miofibrillas aún separadas, tenía un anillo periférico carente de ellas. El intersticio estaba aún aumentado y en su seno se apreciaban capilares y gran celularidad intersticial.

A los 20 días postlesión (fig.1d) era evidente la diferencia en tipos de fibras (I y II) mostrando como rasgo diferencial la presencia de núcleos internos; en el reducido espacio endomisial se observaban los capilares rodeando a las fibras y muy escasa celularidad.

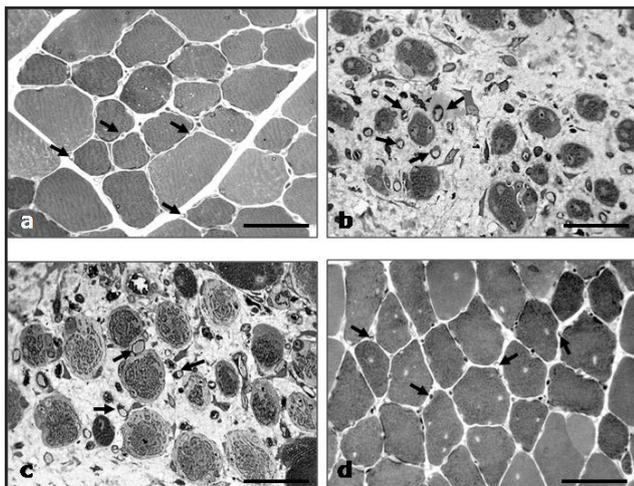


Figura 1. Secciones transversales correspondientes a músculos control (a), 5 días (b), 7 (c) y 20 días postlesión (d). Obsérvese la disposición y distancia entre las fibras musculares normales y los capilares (flechas). Azul de toluidina, x400. Barra de calibración = 35 µm (en a, b, c y d).

Relaciones entre capilares y fibras musculares regenerativas:

La DF por área (tabla 1) mostró un progresivo descenso conforme avanzaba la maduración de las fibras regenerativas, pero se mantuvo más alta a los 20 días que la de los músculos controles, existiendo entre ellas diferencias significativas para p < 0.05. La DC (tabla 1) siguió un comportamiento similar a la DF, de forma que fue encontrado un progresivo descenso conforme las fibras regenerativas maduraron, existiendo diferencias significativas cuando se comparaban los músculos correspondientes a 20 días postlesión con los músculos normales. El similar comportamiento que siguieron DF y DC provocó que el índice C/F no mostrase diferencias significativas entre ninguno de los tiempos estudiados (tabla 1).

Los resultados de la distancia de difusión media (R50) y máxima (R95) mostraron valores similares para las fibras regenerativas a los 5, 7 y para las fibras tipo I a los 20 días postlesión. En cambio

las fibras regenerativas tipo II a los 20 días, en relación con las fibras normales tipo I, mostraron datos diferentes para la distancia de difusión media aunque no para la distancia de difusión máxima.

El área de músculo ocupada por intersticio en cada período analizado, descendió progresivamente, representando el 59.9%, 48.3%, 24.7% y 13,2 % respectivamente a los 5, 7, 20 días postlesión y músculo normal. Estos porcentajes fueron en todos los casos significativamente diferentes entre sí para p< 0.05 (tabla 1).

	Densidad capilar	Densidad de fibras musculares	Índice Capilar / fibra	Distancia de difusión		% de intersticio
				R50	R95	
5 días pl	1590 ± 312.7	1259 ± 197.7	1.29 ± 0.35	13.3	25.0	59.9%
7 días pl	1176 ± 237.5 a	780 ± 106.2 a	1.50 ± 0.19	11.4	24.1	48.3%
20 días pl	I 761.2 ± 55.0 a, b	518.8 ± 48.1 a, b	1.46 ± 0.10	12.2	20.4	24.7%
	II 542.2 ± 48.1 a, b	427.2 ± 40.6 a, b	1.26 ± 0.80	18.9	30.0	
Control	I 701.6 ± 67.5 a, b	482.6 ± 41.4 a, b	1.47 ± 0.16	14.0	27.5	13,2 %
	II 414.2 ± 23.8 a, b, c, e	335.8 ± 26.8 a, b, c	1.23 ± 0.04	21.9	40.2	

a: significativamente diferente (s.d.) (p<0.05) con 5 días pl (postlesión); b: s.d. (p<0.05) con 7 días pl; c: s.d. (p<0.05) con 20 días pl (fibras tipo I); d: s.d. (p<0.05) con 20 días pl (fibras tipo II); e: s.d. (p<0.05) con control (fibras tipo I)

Tabla 1. Resultados cuantitativos del análisis de la capilarización del músculo regenerativo.

	< 5 µm	5-10 µm	> 10 µm
5 días pl	10 %	50 %	40 %
7 días pl	84 %	16 %	0 %
20 días pl	95 %	5 %	0 %
Control	95 %	5 %	0 %

Tabla 2. Distancia entre células satélite y capilares.

Relaciones entre capilares y células satélite:

De los datos obtenidos sobre el porcentaje de distancias de difusión entre células satélite y capilares según los tramos establecidos, se comprueba que a los 5 días postlesión el 90% de las distancias eran superiores a 5 µm, llegando un 40% de ellas a más de 10 µm. A los 7 días postlesión tiene lugar una rápida normalización de las distancias llegando a ser un 84% el número de células satélite situadas a una distancia <5 µm de un capilar.

La cuantificación del número de células satélite que se encontraban junto a un capilar fue de 46±8%, 73±4%, 86±5% a los 5, 7 y 20 días postlesión respectivamente. En la fig.2 se muestran imágenes representativas de células satélite y capilares en los distintos períodos analizados.

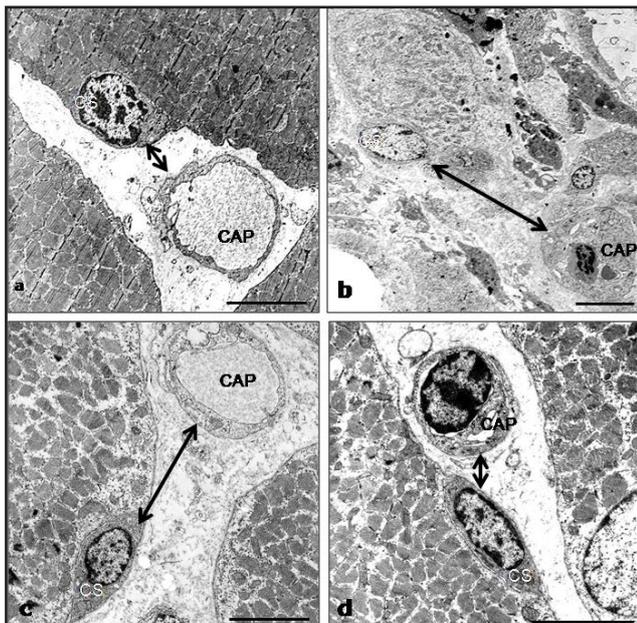


Figura 2. Micrografías electrónicas correspondientes a músculos control (a), 5 días (b), 7 (c) y 20 días postlesión (d). Obsérvese la distancia (flecha) que separa la célula satélite (CS) y el capilar (CAP). (a) x3900, (b) x1200, (c) x3900 (d) x5200. Barra de calibración = 5 μ m (en a, b, c y d).

DISCUSIÓN

Sobre las distancias de difusión capilares - fibras musculares regenerativas:

Durante el proceso de la regeneración muscular tienen lugar cambios en el patrón microvascular que acompaña a las fibras musculares regenerativas durante su crecimiento y maduración. Estos cambios, que incluyen un inicial aumento de la DC que retorna gradualmente hasta valores normales en la etapa final del proceso, parecen estar gobernados por el progresivo incremento en el tamaño de las fibras regenerativas (11). Además, el hecho de que se encuentren rodeadas por un mayor número de capilares y el área de fibra abastecida por cada capilar es menor, parece, en principio, una mejora en la difusión para la fibra regenerativa en crecimiento (12, 16). Sin embargo los resultados de nuestro estudio ponen de manifiesto que las distancias de difusión que acompañan a las fibras musculares regenerativas durante su maduración y crecimiento no son más cortas, sino que mantienen valores similares a las de las fibras musculares tipo I normales a los 5 y 7 días postlesión y estableciéndose distancias de difusión similares para fibras tipo I y II a los 20 días. Por tanto, la mayor densidad capilar que se establece durante las fases más tempranas de la regeneración muscular podría no significar, necesariamente, una mayor oxigenación.

Un dato que puede justificar que las fibras regenerativas no presentaran distancias de difusión más cortas sería la ausencia de modificaciones en el índice C/F. En el músculo maduro la distancia de difusión está condicionada no sólo por la densidad capilar y el tamaño de las fibras musculares, sino también por el índice capilar fibra (18, 19, 20). De hecho, el establecimiento de distancias de difusión más cortas como mecanismo adaptativo para una mejor oxigenación conlleva un incremento en la densidad capilar, un descenso en el área de las fibras y un aumento en el índice capilar/fibra (17). Sin embargo, en nuestro caso, aunque el número de capilares/área aumentaba también lo hace paralelamente el número de fibras por área, dado que en la regeneración tiene lugar un proceso de neoformación de miofibras. Por tanto, la ausencia de un aumento en el índice C/F influiría en que las distancias de difusión para las fibras de los estadios regenerativos analizados no hayan sido más cortas que las encontradas en las fibras de los músculos controles.

Por otro lado aunque las distancias de difusión para las fibras regenerativas a los 5 y 7 días fueron similares a las fibras normales tipo I esto no implica necesidades metabólicas similares. Es conocido que las fibras tipo I (oxidativas) normales, que requieren por su metabolismo un mayor suministro de oxígeno, están rodeadas de un mayor número de capilares y son más pequeñas en tamaño para favorecer la difusión desde los capilares (21, 22). Sin embargo, a pesar de mantener distancias de difusión similares, el tamaño de las fibras musculares regenerativas a los 5 y 7 días postlesión es significativamente menor en comparación con las fibras tipo I normales (alrededor de un 80% y 58% más pequeñas respectivamente) (12). Esto indica una mayor separación de la fibra regenerativa de los capilares que la rodean lo que viene dado por la existencia de un mayor espacio intersticial como revelaron nuestros resultados (60%, 48% y 25% a los 5, 7 y 20 días postlesión respectivamente, frente a un 13% en músculo normal) como consecuencia de la importante remodelación de la matriz extracelular en la regeneración (8).

Es razonable pensar que para que las fibras regenerativas a los 5 y 7 días, aún siendo menores en tamaño, mantuviesen distancias de difusión similares a las fibras tipo I normales, la posición de los capilares se habría modificado escasamente de la posición original en el músculo sano. Schmalbruch (23), ha señalado que a diferencia de lo que ocurre en la miogénesis embrionaria donde las fibras musculares se desarrollan conjuntamente con el tejido conectivo y el sistema capilar, durante la regeneración las nuevas miofibras tienen que adaptarse a un almacén endomisial preexistente, al igual que ocurre en la regeneración capilar (24).

Por tanto los resultados obtenidos para la distancias de difusión apuntan a que las necesidades de las fibras regenerativas inicialmente no requieren de una mayor oxigenación. Se asume que los capilares dispuestos a la distancia de 5 μ m o menos de la superficie de la fibra están abasteciendo a la fibra muscular (25). Por tanto, en base a nuestros datos, las fibras musculares regenerativas a los 5 días postlesión, a pesar de encontrarse rodeadas de un mayor número de capilares (12), no parecían recibir una mayor oxigenación desde el punto de vista funcional. Esto está en buena relación con el hecho de los miotubos regenerativos más jóvenes tienen pocas mitocondrias, metabolismo aeróbico moderado y una aumentada actividad anaeróbica (26, 27, 28) y baja tinción la enzima succínico deshidrogenasa (29). Asimismo, Duguez et al (30) han mostrado que a partir del quinto día tras la lesión por bupivacaína se produce en las fibras regenerativas una biogénesis mitocondrial indicada por el incremento de la actividad citrato sintetasa, pero que se mantiene por debajo de los valores normales al día 10 postlesión (31). Por tanto la mayor capilarización podría obedecer a una proliferación vascular asociada al propio proceso degenerativo-regenerativo más a que un mayor requerimiento de oxígeno y nutrientes por parte de las fibras musculares. En este sentido, se ha comprobado in vitro que una situación de hipoxia asociada a la presencia de productos de degradación de la matriz extracelular induce proliferación y migración de células madre perivasculares (32) y que las células endoteliales juegan un papel fundamental sobre la diferenciación de las fibras musculares, la vascularización y la innervación (33).

La aproximación de las distancias de difusión que acompañan a las fibras regenerativas a los 20 días postlesión a los valores obtenidos para las fibras tipo I y II normales reflejarían, además de una normalización en las relaciones entre la red capilar y los tipos de fibras musculares, la recuperación estructural de su relación garantizando el adecuado suministro de oxígeno (28). Esta normalización de la red capilar, que también es evidente a nivel ultraestructural (34), precisa en la fase de remodelación de una adecuada reorganización del tejido conectivo conjuntamente con el desarrollo de las fibras regenerativas que de verse desequilibrada conduciría a la fibrosis (35) dificultando su abastecimiento sanguíneo al aumentar las distancias de difusión y favoreciendo su degeneración (36).

Sobre las distancias de difusión capilares- células satélites:

Nuestros resultados confirman la íntima relación entre las células satélites y capilares (88%) referida por Christov et al (3) ya que en los músculos de animales controles un 86% de las células

satélites se encontraban junto a un capilar. Sin embargo, hemos comprobado que a los 5 días sólo el 46.8% de las células satélites están próximas a un capilar, lo que indica que en etapas iniciales de la maduración de las fibras musculares regenerativas, a pesar del incremento en el número de capilares y de células satélites (13), no se mantiene la correlación positiva entre ambos aunque se recupera en fases más avanzadas. Esto contradice lo señalado por Mounier et al (5) para quienes la célula satélite mantiene su posición yuxtavascular durante la regeneración y, mientras que ellas se diferencian, pueden beneficiarse in vivo de las señales de apoyo por parte de las células vasculares. En nuestra opinión, nuestros datos plantean la posibilidad de que al menos una parte de la población de células satélites pudiera, al menos inicialmente, no estar sometida al "influjó" vascular al no mantenerse la relación topográfica entre ambos.

Además, sólo un 10% de las células satélites asociadas a las fibras musculares regenerativas a los 4 días postlesión se encontraban a una distancia inferior a 5 µm, mientras que un 50% y un 40% mantenían distancias de 5-10 µm y más de 10 µm respectivamente. Por tanto, estos datos también hablan a favor de que en esta etapa los nichos no están aún configurados ya que resultados de Christov et al (3) muestran que la distancia que separa las células satélites de los capilares era de 2.6±3.3 µm; por consiguiente, y a pesar de encontrarse incrementados en número tanto los capilares como el número de células satélites (11, 12, 13), el funcionamiento de éstas inicialmente dependería de otros factores y tipos celulares. Así se ha comprobado que durante la regeneración tanto los macrófagos (37) como los fibroblastos (38) desempeñan un papel fundamental en la diferenciación y estabilidad en la población de células satélites y en su contribución al crecimiento de la fibra muscular regenerativa. En cualquier caso, parece ser que los mioblastos no proliferan ni se diferencian en distancias superiores a unas 150 µm del suministro de oxígeno (39); no obstante las distancias a las que se encontraban las células satélites de los capilares siempre fueron menores a 150 µm.

Por el contrario, cuando las fibras musculares regenerativas maduran y crecen, tanto el número de células satélites junto a un capilar y las distancias entre ambos se aproximan a valores normales a los 7 días y son similares a los 20 días. Esto, junto con el hecho de que el número de células satélites y su grado de activación son similares a los valores normales (13), sugiere que el reestablecimiento de los nichos podría estar implicado en el control de la situación de quiescencia de las células satélites. Se ha planteado que los pericitos próximos al nicho de la célula satélite pueden secretar factores como la angiopoyetina 1 que contribuye al mantenimiento de la quiescencia de la célula satélite (5).

En conclusión, a diferencia de lo generalmente aceptado, nuestros resultados parecen indicar que la mayor densidad capilar podría no estar ligada a unas mayores necesidades de oxigenación de las fibras musculares regenerativas ni tampoco las células satélites mantienen las relaciones topográficas con los capilares que muestran en el músculo normal. Aunque se precisan más estudios que lo corroboren, nuestros datos estructurales sugieren una baja oxigenación en las primeras etapas de la fase de remodelación en la regeneración muscular lo que está en buena relación con recientes estudios in vitro que demuestran que una baja concentración de oxígeno favorece la miogénesis (32, 40).

REFERENCIAS

- Lexell J. Muscle capillarization: Morphological and morphometrical analysis of biopsy samples. *Muscle Nerve* 1997; 20: S110-S112.
- Porter MM, Koolage CW, Lexell J. Biopsy sampling requirements for the estimation of muscle capillarization. *Muscle Nerve* 2002; 26: 546-548.
- Christov C, Chretien F, Abou-Khalil R, et al. Muscle satellite cells and endothelial cells: Close neighbors and privileged partners. *Mol Biol Cell* 2007; 18: 1397-409.
- Cosgrove BD, Sacco A, Gilbert PM, Blau HM. A home away from home: Challenges and opportunities in engineering in vitro muscle satellite cell niches. *Differentiation* 2009; 78: 185-194.
- Mounier R, Chretien F, Chazaud B. Blood vessels and the satellite cell niche. *Curr Top Dev Biol* 2011; 96: 121-138.
- Tajbakhsh S, Relaix F. From development to regeneration of skeletal muscle. *Biofutur* 2011; 321: 50-52.
- Jarvinen TAH, Jarvinen TLN, Kaariainen M, Äärämaa V, Vaittinen S, Kalimo H, Järvinen M. Muscle injuries: optimising recovery. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21:317-331.
- Grounds MD, McGeachie JK, Davies MJ, Sorokin LM, Maley MAL. The expression of extracellular matrix during adult skeletal muscle regeneration: How the basement membrane, interstitium and myogenic cells collaborate. *Basic Appl Myol* 1998; 8: 129-141.
- Harris JB. Myotoxic phospholipases A(2) and the regeneration of skeletal muscles. *Toxicol* 2003; 42: 933-945.
- Ullman M, Oldfors A. Skeletal-muscle regeneration in young-rats is dependent on growth-hormone. *J Neuro Sci* 1991; 106: 67-74.
- Luque E, Pena J, Alonso PJ, Jimena I. Microvascular pattern during the growth of regenerating muscle-fibers in the rat. *Ann Anat* 1992; 174: 245-249.
- Luque E, Peña J, Martin P, Jimena I, Vaamonde R. Capillary supply during development of individual regenerating muscle fibers. *Anat Histol Embryol* 1995; 24: 87-89.
- Luque E, Peña J, Salas P, Jimena I, Martin JD. Changes in satellite cell population associated with regenerating muscle fibers in rats. *J Submicrosc Cytol Pathol* 1996; 28: 305-311.
- Scholz D, Thomas S, Sass S, Podzuweit T. Angiogenesis and myogenesis as two facets of inflammatory post-ischemic tissue regeneration. *Mol. Cell. Biochem* 2003; 246: 57-67.
- Plyley MJ. The capillary supply of skeletal muscle. *Can J Sport Sci* 1989; 14: 130-131.
- Plyley M, Green H, McKee N. Capillary supply in regenerated skeletal muscle. *Med Sci Sports Exerc* 1992;S168.
- Bae KA, An NY, Kwon YW, et al. Muscle fibre size and capillarity in Korean diving women. *Acta Physiol Scand* 2003; 179: 167-172.
- Kayar SR, Hoppeler H, Essengustavsson B, Schwerzmann K. The similarity of mitochondrial distribution in equine skeletal muscles of differing oxidative capacity. *J Exp Biol* 1988; 137: 253-263.
- Snyder GK. Estimating diffusion distances in muscle. *J Appl Physiol* 1987; 63: 2154-2158.
- Snyder GK. Capillarity and diffusion distances in skeletal-muscles in birds. *J Comp Physiol [B]* 1990; 160: 583-591.
- Hughes SM, Schiaffino S. Control of muscle fibre size: a crucial factor in ageing. *Acta Physiol Scand* 1999; 167: 307-312.
- Nakatani T, Nakashima T, Kita T, Ishihara A. Cell size and oxidative enzyme activity of type-identified fibers in rat hindlimb muscles: a review. *Acta Histochem Cytochem* 2003; 36: 105-114.
- Schmalbruch H. Muscle regeneration: fetal myogenesis in a new setting. *Bibl Anat* 1986; 29: 126-153.
- Vracko R, Benditt EP. Basal lamina - scaffold for orderly cell replacement - observations on regeneration of injured skeletal-muscle fibers and capillaries. *J Cell Biol* 1972; 55: 406-419.
- Kubinova L, Janacek J, Ribaric S, Cebasek V, Erzen I. Three-dimensional study of the capillary supply of skeletal muscle fibres using confocal microscopy. *J Muscle Res Cell Motil* 2001; 22: 217-227.
- Snow MH. Metabolic-activity during degenerative and early regenerative stages of minced skeletal-muscle. *Anat Rec* 1973; 176: 185-203.
- Wagner KR, Carlson BM, Max SR. Developmental patterns of glycolytic enzymes in regenerating skeletal-muscle after autogenous free grafting. *J Neuro Sci* 1977; 34: 373-390.
- Jarvinen TAH, Kaariainen M, Jarvinen M, Kalimo H. Muscle strain injuries. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 155-161.
- Jimena I, Peña J, Luque E, Vaamonde R. Histological, histochemical and morphometric characteristics of regenerating fibers in rat skeletal

muscle. *Histol Med* 1992; 8: 31-38.

30. Duguez P, Feasson L, Denis C, Freyssenet D. Mitochondrial biogenesis during skeletal muscle regeneration. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282: E802-E809.

31. Wagatsuma A, Kotake N, Yamada S. Muscle regeneration occurs to coincide with mitochondrial biogenesis. *Mol Cell Biochem* 2011; 349: 139-147.

32. Tottey S, Corselli M, Jeffries EM, Londono R, Peault B, Badylak SF. Extracellular matrix degradation products and low-oxygen conditions enhance the regenerative potential of perivascular stem cells. *Tissue Eng Part A* 2011; 17: 37-44.

33. Criswell TL, Corona BT, Wang Z, Zhou Y, Niu G, Xu Y, Christ GJ, Soker S. The role of endothelial cells in myofiber differentiation and the vascularization and innervation of bioengineered muscle tissue in vivo. *Biomaterials* 2013; 34: 140-149.

34. Luque E, Peña J, Martin P, Jimena I, Vaamonde R. Ultrastructural and morphometric analysis of capillaries surrounding regenerating muscle-fibers in rats. *J Submicrosc Cytol Pathol* 1995; 27: 367-374.

35. Li Y, Cummins J, Huard J. Muscle injury and repair. *Curr Opin Orthop* 2001; 12: 409-415.

36. Watkins SC, Cullen MJ. A qualitative and quantitative study of the ultrastructure of regenerating muscle-fibers in Duchenne muscular-dystrophy and polymyositis. *J Neurol Sci* 1987; 82: 181-192.

37. Segawa M, Fukada S, Yamamoto Y, Yahagi H, Kanematsu M, Sato M, Ito T, Uezumi A, Hayashi S, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Tsujikawa K, Yamamoto H. Suppression of macrophage functions impairs skeletal muscle regeneration with severe fibrosis. *Exp Cell Res* 2008; 314: 3232-3244.

38. Murphy MM, Lawson JA, Mathew SJ, Hutcheson DA, Kardon G. Satellite cells, connective tissue fibroblasts and their interactions are crucial for muscle regeneration. *Development* 2011; 138: 3625-3637.

39. Turner NJ, Badylak SF. Regeneration of skeletal muscle. *Cell Tissue Res* 2012; 347: 759-774.

40. Redshaw Z, Loughna PT. Oxygen concentration modulates the differentiation of muscle stem cells toward myogenic and adipogenic fates. *Differentiation* 2012; 84:193-202.

Proceso de convergencia de los hospitales universitarios de Granada: “propuestas de los profesionales”

Convergence process of the University Hospitals of Granada: “proposals from professionals”

Manuel Bayona García

Director Gerente del Complejo Hospitalario de Granada

Resumen

La Consejería de Salud y Bienestar Social de la Junta de Andalucía está llevando a cabo una reorganización de centros buscando mejorar la accesibilidad, la calidad, la eficiencia y los resultados en salud. En Granada este proyecto afecta a los Hospitales Universitarios Virgen de las Nieves y San Cecilio y al nuevo Hospital del Campus de la Salud. Este proyecto tiene la peculiaridad de que nace de los profesionales (“de abajo arriba”), buscando la calidad y la eficiencia, con criterios técnicos y con el compromiso del profesional, en lugar de que otros lo hagan con criterios puramente economicistas. Se basa en tres pilares fundamentales: convergencia de Unidades de Gestión Clínica de los Hospitales Virgen de las Nieves y San Cecilio en Unidades Intercentros, puesta en marcha del nuevo Hospital del Campus de la Salud y el desarrollo de un plan estratégico.

Palabras clave: Gestión clínica, convergencia, unidad de gestión, calidad, eficiencia.

Abstract

The Andalusian Government is carrying out a reorganization of Health Care Centres seeking to improve the accessibility, quality, efficiency and health outcomes. This project affects Granada University Hospital Virgen de las Nieves and San Cecilio and the new Hospital in the Health Campus. This project is unusual in that comes from professionals, looking for quality and efficiency, technical criteria and professional commitment, rather than others which are based on purely economic criteria. The project is based on three fundamental pillars: convergence of Clinical Management Units of the Virgen de las Nieves and San Cecilio Hospital to Inter-centre Units, commissioning of the new Hospital in the Health Campus and the development of a strategic plan.

Keywords: Clinical management, convergence, clinical management unit, quality, efficiency.

INTRODUCCIÓN

La Consejería de Salud y Bienestar Social de la Junta de Andalucía está llevando a cabo una reorganización de centros buscando mejorar la accesibilidad, la calidad, la eficiencia y los resultados en salud. En Granada, al proceso de convergencia de los Hospitales Universitarios Virgen de las Nieves y San Cecilio, se suma la inminente puesta en funcionamiento del nuevo Hospital del Campus de la Salud, una oportunidad para mejorar la oferta de servicios, recursos, tecnología y conocimiento, haciendo de la sanidad pública granadina un referente en entornos de excelencia profesional.

La mayoría de las organizaciones reconocen que “el talento está en los profesionales”. Los profesionales estamos convencidos de que el talento útil aparece cuando somos conscientes de ello, pero además decidimos, voluntariamente, ponerlo a disposición de una causa común y compartida. Por eso, este proyecto tiene la peculiaridad de que nace “de abajo arriba”, buscando la calidad y la eficiencia, con criterios técnicos y con

el compromiso profesional, en lugar de que otros lo hagan con criterios puramente economicistas.

Nuestro proyecto reorganizativo ofrece un modelo de sanidad pública que garantiza a la ciudadanía: 1) una cartera de servicios completa, de máxima calidad, organizada en torno a áreas de conocimiento; 2) un mayor desarrollo profesional, independientemente del lugar en el que cada uno preste su servicio; 3) máxima accesibilidad a la población, independientemente de su lugar de residencia; 4) potenciar la formación, docencia e investigación; 5) un mayor equilibrio sostenible, acorde con el compromiso y la responsabilidad social e institucional.

DESARROLLO DEL PROYECTO DE CONVERGENCIA: MÉTODO Y RESULTADOS

El Plan Director se ha articulado en tres ejes de actuación, liderados por los propios profesionales y coordinados en diferentes grupos de trabajo:

Convergencia de actuales Unidades de Gestión Clínica (UGC) de los Hospitales Virgen de las Nieves y San Cecilio, en Unidades Intercentros. Hemos intervenido los directores y equipos profesionales de las más de 70 unidades de gestión clínica de ambos centros.

2. Puesta en marcha del nuevo Hospital del Campus de la Salud. 60 profesionales, en 6 grupos de trabajo, definen los recursos y tecnología necesaria para la cartera de servicios.

3. Elaboración del Plan Estratégico para la convergencia Hospitalaria en Granada. 150 profesionales, en 15 grupos de trabajo, correspondientes a las 15 áreas funcionales de los Hospitales, hemos definido Análisis de Situación, Objetivos Estratégicos y Plan de Acción.

En todos los grupos hemos trabajado con un enfoque estratégico y metodológico común, teniendo como guía que este proceso de convergencia reúna lo mejor de cada centro, sea positivo y se enmarque en el contexto de los Principios y Valores del SSPA.



Por lo tanto, el Plan Director, tanto en su desarrollo como en su puesta en marcha, ha estado impregnado por los valores del Sistema Sanitario Público Andaluz (SSPA), enfatizando en:

- El Conocimiento reside en el SSPA, por lo que el Plan Director se ha desarrollado con recursos propios, contando con los profesionales de los centros, y siendo las áreas de Conocimiento el eje en torno al cual gira el proceso de unificación de UGC.

- Las prioridades han sido siempre mantener las prestaciones sanitarias y el nivel de excelencia del SSPA, siendo la CIUDADANÍA nuestra razón de ser.

- En contextos de crisis económica es el momento de desarrollar alianzas estratégicas que maximicen la calidad y la eficiencia, y se aprovechen al máximo los recursos disponibles. Los profesionales de Granada queremos actuar de una manera proactiva para resolver los retos a los que nos enfrentamos.

- Participación de los profesionales de los dos Hospitales, así como de Atención Primaria, para tomar las mejores decisiones, con una apuesta clara por la corresponsabilidad profesional con nuestro sistema sanitario.

- Este es un proceso de Convergencia, no de absorción de un Centro por otro, contando con todos los componentes de un centro y de otro, para que aporten valor a la organización. Queremos construir un nuevo escenario en el mapa sanitario de Granada en el que, a partir de la excelencia de ambos Centros, los profesionales podamos compartir el conocimiento, la mejor experiencia, los recursos y la tecnología existente.

- Máxima Transparencia y Comportamiento ético y Socialmente Responsable, tal como demanda actualmente la Sociedad a un Sistema Público.

MÉTODO

1.- Convergencia de Unidades de Gestión Clínica de los Hospitales Virgen de las Nieves y San Cecilio, en Unidades Intercentros.

Las UGC Intercentros e Interniveles son unidades funcionales en las que nos agrupamos en equipos multidisciplinares, con el objetivo de dar una mejor respuesta a las necesidades asistenciales de la población a la que atendemos. Suponen la máxima expresión operativa de la Gestión Clínica, al producirse el desempeño profesional en un entorno colaborativo integrado, que incluye a diferentes centros sanitarios de la provincia, y que trasciende la tradicional ordenación funcional de la asistencia sanitaria.

El proceso de creación de UGC Intercentros lo estamos realizando con la participación activa de los profesionales de ambos centros sanitarios, ya que los profesionales tienen el mayor protagonismo en la toma de decisiones y costes asociados en la práctica clínica. Los profesionales, como depositarios del conocimiento, aportamos nuestra opinión y asesoramiento para dar alto valor añadido a la organización sanitaria, que de este modo podrá optimizar la eficiencia, allí donde no afecte a la calidad de los servicios.

En los Equipos de Trabajo constituidos hemos participado una media de 4 profesionales por cada una de las UGC existentes, y siempre en una relación paritaria (50 % del HUSC 50 % HUVN). Para la constitución de estas UGC Intercentros y/o Interniveles, ha habido plena autonomía, tanto en el análisis de situación como en la propuesta de actuaciones (organización, plan de gestión y definición de objetivos), lo que implica que más de 200 profesionales estamos desarrollando una participación activa en esta fase del diseño del nuevo modelo.

Como consecuencia de este trabajo, en la actualidad ya se han constituido distintas UGC Intercentros (Anatomía Patológica, Farmacia, Traumatología y Cirugía ortopédica, Nefrología, Epidemiología y Medicina Preventiva, Angiología y Cirugía Vasculat, etc.), hasta llegar al Mapa de unidades y servicios completos que se prestan en cada centro a la ciudadanía.

2.-Puesta en marcha del nuevo Hospital del Campus de la Salud, con la dotación del mismo, para prestar los servicios definidos en la cartera. Para ello se han puesto en marcha Grupos de Trabajo internos, que llevarán a cabo el "Proceso de Diálogo Competitivo del expediente de colaboración público privado del Hospital del Campus de la Salud de Granada", con los siguientes

Objetivo

Definir necesidades y requerimientos, Intercambiar ideas, propuestas, aportaciones, etc., entre los grupos técnicos y las empresas licitadoras, a fin de lograr el mejor proyecto.

Objetivos específicos

Dar a conocer a las empresas licitadoras, los requisitos técnicos más adecuados a las necesidades y requerimientos de los seis Grupos Técnicos, a fin de que los proveedores interesados puedan desarrollar una o varias soluciones posibles.

Dar respuesta a las necesidades de equipamiento clínico y general en relación al grupo asignado el Hospital Campus de la Salud.

Objetivos:

La Mesa de Diálogo Competitivo ha designado la creación de una Comisión de Coordinación de los Grupos Técnicos, donde participan más de 60 profesionales de reconocido prestigio en el SSP.

¹Las Unidades de Gestión Clínica (UGC) Intercentros e Interniveles son Unidades funcionales que agrupan a equipos multidisciplinares y multiprofesionales de distintos centros sanitarios al objeto de dar una mejor respuesta a las necesidades asistenciales de la población a la que asisten (Resolución SA 0037/12 de 16 de febrero 2012).

Los Grupos de Trabajo son los siguientes:

- Grupo de trabajo 1: Monitorización y soporte vital
- Grupo de trabajo 2. Bloque quirúrgico
- Grupo de trabajo 3: Alta tecnología
- Grupo de trabajo 4. Laboratorios
- Grupo de trabajo 5: Mobiliario de oficina y general
- Grupo de trabajo 6. Electromedicina

La “Metodología de Trabajo de los Grupos Técnicos” especifica las funciones y responsabilidades, tanto de los Grupos como de sus integrantes, así como las sesiones de trabajo necesarias para cumplir con los objetivos previstos. De aquí surgirán los requisitos técnicos más adecuados a las necesidades, la renovación y mantenimiento del equipamiento clínico y general del Hospital del Campus.

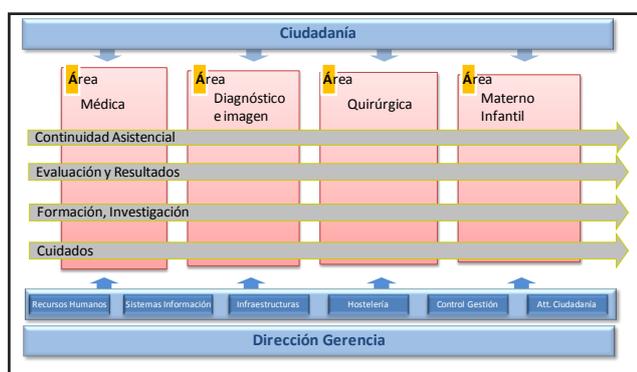
Para garantizar que el proceso de Diálogo Competitivo se lleva a cabo de acuerdo a la ley y en los términos que marca el art. 40 de la directiva 2004/18/CE (Invitaciones a presentar ofertas, a participar en el diálogo o a negociar) y el art.146 RD Legislativo 3/2011, todos los profesionales pertenecientes a la Mesa Especial, Comisión de Coordinación y Grupos Técnicos suscribimos el documento “Código Ético y de Conducta para el Desarrollo del Diálogo Competitivo”.

3.-Elaboración del Plan Estratégico.

De manera coherente con los principios inspiradores de este Proceso de convergencia, esta fase se ha abordado desde una configuración interna, con la participación de los profesionales como seña de identidad.

Para ello, y como punto de partida, en diferentes sesiones de trabajo se adoptó un modelo de Estructura Organizativa y Funcional de los Hospitales de Granada, configurado por 4 grandes áreas (Médica, Quirúrgica, Apoyo al Diagnóstico, Materno infantil), 4 áreas transversales (Continuidad asistencial, Evaluación y resultados, Formación e Investigación, y Cuidados), y 6 áreas de soporte (Recursos Humanos, Sistemas de Información, Infraestructuras, Hostelería, Control de Gestión y Atención a la Ciudadanía), como pilares básicos del funcionamiento de los Hospitales.

Además, desde la Dirección Gerencia se ha activado el Grupo 15, integrado por los ciudadanos que forman parte de las Comisiones de participación ciudadana de las UGC, con el objetivo de trasladarles desde la Dirección Gerencia información sobre el proyecto y sus fases, así como de recoger sus opiniones y sugerencias al respecto, a las que se les ha dado respuesta.



Para garantizar la representatividad de todos los profesionales en este enfoque, la composición de los Grupos de Trabajo se ha realizado de acuerdo a criterios de representatividad equilibrada:

- De Centro: el 50 % de profesionales de cada Grupo están adscritos en la actualidad al Hospital Virgen de las Nieves y el otro 50 % al San Cecilio.

- De la Multiprofesionalidad, participando de manera equilibrada profesionales del ámbito de la Atención Hospitalaria y Atención Primaria, maximizando sinergias, no ya solo inter centros, sino con el resto del SSPA.

- De Función y de jerarquía,

Con la implicación de más de 150 profesionales podemos decir que disponemos de una propuesta realista, consensuada, realizada por expertos en cada una de las Áreas funcionales y validada por los profesionales y estamentos. De esta forma somos los profesionales los que proponemos soluciones factibles y los que aportamos nuestro conocimiento en beneficio y soluciones para la ciudadanía. Las sesiones de trabajo de los Grupos han sido dirigidas por metodólogas de la propia Organización.



En cada grupo de trabajo hemos realizado:

I. Análisis de Situación

o Análisis del estado actual de cada una de las Áreas/Grupos. Estableciendo un punto de partida inicial basado en el análisis estratégico.

o Identificación de los elementos clave donde hay que poner todos los esfuerzos para alcanzar el éxito de este proyecto de convergencia.

II. Establecimiento de Objetivos Estratégicos

o Identificar y priorizar los Objetivos y Líneas Estratégicas que han de impulsar el desarrollo de cada una de las Áreas funcionales en los Hospitales de Granada. En este sentido, los Objetivos y Líneas Estratégicas son resultado del análisis realizado en la fase anterior.

o Identificar y valorar las actividades que se plantean para el abordaje de cada uno de los objetivos; el plan de acción incluye para cada una de ellas el Indicador, Estándar y Fuente de Información para facilitar el seguimiento y evaluación de las mismas.

III. Plan de Acción

o Identificar y valorar planes de acción para cada uno de los objetivos fijados, concretar las actividades que se plantean para el abordaje de cada uno de los objetivos; el plan de acción incluye para cada una de ellas el Indicador, Estándar y Fuente de Información para facilitar el seguimiento y evaluación de las mismas.

RESULTADOS

El proceso de Convergencia permitirá dar cobertura en tiempo y forma a toda la población granadina de referencia, aportando ventajas añadidas como:

- Equilibrio Asistencial y Mejora de accesibilidad al SSPA, al no estar asignados los pacientes a un hospital u otro en función de un domicilio.
- Mejora de la atención sanitaria, dado que cualquier paciente, independientemente de su Área de referencia, será atendido por equipos multiprofesionales de las diferentes unidades de gestión clínica de referencia.
- Puesta a disposición de la ciudadanía de Unidades agru-

padas en torno a Áreas de conocimiento y con los mejores profesionales trabajando en equipo y con alta tecnología diagnóstica y terapéutica

- Desarrollo de un modelo de hospital orientado al Desarrollo, la Investigación, la Docencia y la Innovación.
- Eficiencia en la reordenación mediante la Optimización de recursos, profesionales y tecnología, desarrollando una asistencia de máxima calidad.
- Procedimientos y Protocolos de trabajo homogéneos y basados en la mejor práctica clínica y evidencia científica disponible.
- Disminución del número de directivos con el ahorro consiguiente, así como la eliminación de duplicidades administrativas.

CRITERIOS PARA LA REORDENACION DE LA CARTERA DE SERVICIOS

En la propuesta de reordenación de cartera de servicios, los profesionales de Granada hemos tenido en cuenta los siguientes criterios:

- Asegurar la coherencia clínica, funcional y estructural del proceso de convergencia.
 - Mejorar la accesibilidad ciudadana y garantizar la equidad del sistema sanitario.
 - Incrementar la calidad asistencial adoptando la mejor práctica clínica en el conjunto de los centros hospitalarios, y de manera similar en cada uno de ellos.
 - Propiciar el desarrollo de equipos multidisciplinares/multiprofesionales como una oportunidad para alcanzar nuestro máximo desarrollo profesional, independientemente del lugar físico donde se desarrolle nuestro trabajo.
 - Facilitar el acceso de todos los profesionales a la mejor tecnología diagnóstica y terapéutica disponible en los centros, en beneficio de la ciudadanía que la necesite.
 - Establecer espacios y recursos compartidos que favorezcan nuestra participación colaborativa en proyectos de investigación, docencia e innovación en todos los centros de Granada.
 - Alcanzar la necesaria eficiencia de los servicios asistenciales, de forma que se garantice la sostenibilidad del sistema sanitario público.
- Para ello, estamos desarrollando medidas dirigidas a:
- Suprimir duplicidades así como procesos administrativos innecesarios
 - Implementar el nuevo mapa de UGC Intercentros orientado a la agrupación por grandes áreas de conocimiento relacionadas
 - Unificar la atención materno-infantil en un centro único, que permita una oferta asistencial integral de máxima calidad y eficiencia
 - Potenciar la alta resolución en todos los centros y puntos de atención a la ciudadanía, evitando derivaciones innecesarias de los pacientes, incluyendo urgencias finalistas y de alta resolución
 - Optimizar los recursos humanos y estructurales destinados a la atención sanitaria, tanto programada como urgente, de cada área de conocimiento

En base a estos criterios quedan configurados tres centros hospitalarios para Granada de alta complejidad:

a) Hospital ubicado en la zona de la Caleta: centro médico-quirúrgico, más orientado a las especialidades médicas. Incluye un gran Hospital de día onco-hematológico.

b) Hospital ubicado en el Campus de la Salud: centro médico-quirúrgico, más orientado a especialidades quirúrgicas, debido al mayor número de quirófanos instalados y nueva tecnología.

c) Hospital Materno-infantil en el entorno Cartuja: centro médico-quirúrgico con capacidad de dar respuesta integrada e integral a los problemas de salud de la población materno infantil de Granada.

PROPUESTA DE CARTERA DE SERVICIOS PARA GRANADA

1.-HOSPITAL DE LA CALETA

- Medicina Interna, especialidades médicas y Enfermedades Infecciosas.
- Área de Corazón. Cardiología y Cirugía Cardíaca y Hemodinámica
- Digestivo. Aparato Digestivo y Cirugía General
- Tórax. Neumología y Cirugía Torácica
- Riñón. Nefrología y Urología
- Oncología
- Hematología Clínica
- Salud Mental

2.- HOSPITAL EN EL CAMPUS DE LA SALUD

- Unidad de Neurociencias:
- Neurología
- Neurofisiología
- Neurocirugía
- Traumatología y Cirugía ortopédica
- Angiología y Cirugía Vasculár
- Rehabilitación
- Cirugía Plástica
- Dermatología
- Cirugía Maxilofacial
- Otorrinolaringología
- Oftalmología
- Unidad de CMA
- Hemodiálisis
- Medicina Interna
- Salud Mental

3.-HOSPITAL MATERNO INFANTIL. La opción propuesta es el traslado de la Asistencia Materno Infantil al Hospital de Cartuja (actual hospital de Traumatología y bloque de Consultas externas), que se convertirá en el gran Hospital Materno Infantil de Granada, monográfico, integral e integrado, donde se prestaría toda la cartera de servicios necesaria para atender a su población diana.

Esta área cuenta con unidades de referencia como Reproducción Humana o Medicina Fetal. La unificación beneficiará a toda la población granadina, que tendrá el mismo centro como referencia, y facilitará la implantación de un modelo de trabajo común, evitando duplicidades. La gran ventaja para la población es que toda la atención médica y quirúrgica en edad pediátrica se realizará en este mismo centro, tanto urgente como programada.

La ubicación de Materno- Infantil en un mismo centro del entorno Cartuja permitirá albergar la construcción de los nuevos paritorios, (necesaria en cualquier caso) y facilitaría el futuro crecimiento del Hospital General Virgen de las Nieves, a expensas del edificio anexo que alberga el actual Materno Infantil. En este edificio se mantendrían las Salas Blancas existentes y se ubicaría el Hospital de Día Onco-Hematológico, hecho que posibilita, además, la liberación de espacio necesario para la ampliación de las actuales urgencias del Hospital General.

4.- AREAS DE CONOCIMIENTO PRESENTES EN LOS TRES CENTROS GRANADINOS • Anatomía Patológica

- Anestesiología y reanimación
- Farmacia Hospitalaria
- Medicina Nuclear
- Laboratorios de respuesta hospitalaria (hematología, microbiología y análisis clínicos)
- Radiodiagnóstico
- Cuidados críticos y urgencias

5.- REORDENACIÓN DEL AREA DE CUIDADOS CRÍTICOS Y URGENCIAS

A efectos de la asistencia urgente y de los cuidados críticos, Granada dispondrá de tres grandes centros hospitalarios de alta complejidad: 1) Hospital en la Caleta, como centro médico-quirúrgico, más orientado a las especialidades médicas. 2) EL Hospital en el Campus de la Salud, como centro médico-quirúrgico más centrado en especialidades quirúrgicas, con un mayor número de quirófanos instalados; y 3) Hospital Materno Infantil, centro médico-quirúrgico con capacidad para dar respuesta integral a los problemas de salud de la población materno infantil de Granada.

Cada uno de estos centros contará con un gran Servicio de Urgencias específico. El Hospital ubicado en la Caleta albergará las urgencias médico quirúrgicas abdominales, torácicas y cardiológicas; el Hospital ubicado en el Campus de la Salud atenderá urgencias traumatológicas, neurológicas, oftalmológicas, de otorrino y dermatológicas. En ambos se atenderán las de salud mental. Por su parte, el Hospital Materno Infantil dará respuesta a todas las urgencias relacionadas con Pediatría, Obstetricia y Ginecología.

La mejora en la asistencia se basa, de manera decisiva, en los procesos tiempo-dependientes por la integración de todos los recursos: ictus y accidentes cerebrovasculares, cardiopatía isquémica, trauma grave y sépsis. Además, para todos los centros, se trata de Urgencias finalistas, ya que la asistencia a los pacientes se realizará de forma integral en el área al que acudan. Sólo se derivarán pacientes a otro centro, bajo protocolización estricta, para ingreso o procedimiento diagnóstico ó terapéutico específico.

Igualmente, cada hospital dispondrá de una unidad de Cuidados Intensivos. El Hospital en la Caleta atenderá a pacientes críticos cardiológicos, postoperatorio de cirugía cardiaca, además de todas las médicas y quirúrgicas, y el Hospital en el Campus a politraumatizados, de cirugía vascular y otras intervenciones como Traumatología o Maxilofacial y de Neurocirugía, entre otras.

Células madre en terapia celular cardíaca

Stem cells for cardiac cell therapy

Manuel Lobo González

Servicio de Cardiología Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

Resumen

La enfermedad cardiovascular, y su frecuente resultado final, el fallo cardíaco del ventrículo izquierdo, son la principal causa de morbimortalidad en los países desarrollados. La investigación con células madre podría regenerar una variedad de células que incluye a los cardiomiocitos. Se han utilizado diferentes fuentes celulares para la terapia regenerativa cardíaca, incluyendo células madre cardíacas, mioblastos de músculo esquelético, células madre derivadas de la médula ósea, células madre mesenquimales, células madre embrionarias y células madre pluripotenciales inducidas. En la presente revisión se recogen las diferentes fuentes celulares utilizadas y el ámbito donde han sido usadas: ensayos clínico o estudios experimentales.

Palabras clave: Regeneración cardíaca, enfermedad cardíaca, terapia con células madre.

Abstract

Cardiovascular disease and its frequent consequence, left ventricular failure, are the leading cause of morbidity and mortality in the developed countries. The stem cell research could be useful regenerating a variety of tissue cells, including cardiomyocytes. Different sources of stem cells for regenerative cardiac therapy have been reported, including cardiac stem cells, skeletal myoblasts, bone marrow-derived stem cells, mesenchymal stem cells, embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells. The present review shows the different cell sources used as well as their field of application: clinical trials or experimental studies

Keywords: Cardiac regeneration, heart disease, stem cell therapy.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) comprende un amplio espectro de entidades patológicas. En muchas de estas enfermedades, y como paradigma de ellas el infarto agudo de miocardio extenso, la evolución puede dirigirse hacia la pérdida de las funciones contráctiles y el fracaso ventricular izquierdo avanzado. (1,2).

La ECV aparece cada vez a edades más precoces al mismo tiempo que aumenta la prevalencia de factores de riesgo a edades más tempranas en la población (diabetes mellitus, sedentarismo, hiperlipidemia, obesidad...) (3, 4, 5). Tanto es así que se han detectado signos de enfermedad aterosclerótica en individuos de 18 años de edad e incluso de edad pediátrica (6).

Por otro lado el desarrollo de los desfibriladores implantables, los recientes avances farmacológicos, y las estrategias de re-perfusión, si bien han reducido de forma espectacular la mortalidad precoz tras un infarto agudo de miocardio (IAM), y optimizado el control crónico de los pacientes cardiopatas, han originado como resultado un aumento en la incidencia de fallo cardíaco entre los supervivientes. De modo que las tasas de mortalidad, la re-hospitalización, y el desarrollo en última instancia de fallo de la bomba cardíaca, siguen siendo elevados y suponen un costo abrumador. Para los pacientes en fase final de insuficiencia cardíaca, el trasplante de corazón es la única terapia posible.

Sin embargo, y a pesar de ser España uno de los países con mayores tasas de donación cardíaca, la disponibilidad está lejos de poder suplir toda la demanda existente.

En términos epidemiológicos la insuficiencia cardíaca afecta anualmente a 25 millones de personas en todo el mundo, y solo en Estados Unidos origina unos costes médicos que superan los 500 billones de dólares (7).

Estos datos han llevado a la comunidad científica e investigadora a plantearse la necesidad de nuevas estrategias terapéuticas que permitan reemplazar las células dañadas durante el IAM para así prevenir e incluso revertir el proceso de remodelado cardíaco vinculado a la insuficiencia cardíaca (1). En respuesta a esta necesidad, en los últimos años se están investigando y desarrollando protocolos de terapia celular con el objetivo de hacer de la medicina regenerativa celular una opción terapéutica en este contexto (8).

En algunos casos estos protocolos ya se han llevado al ámbito del ensayo clínico obteniéndose resultados controvertidos, debido, según algunos autores, a su precipitado paso de fases preclínicas a ensayos en pacientes, y a la falta de un conocimiento detallado de las variables que afectan a la terapia celular cardíaca, a saber: tipos celulares, control de calidad y de viabilidad celular, vía de administración celular, número de células implantadas, microambiente proinflamatorio en miocardio, estado de

evolución clínica, y técnicas de evaluación de la actividad funcional cardíaca. En el presente trabajo analizamos la situación en relación con la primera de las variables mencionadas: los tipos celulares. En concreto se describen las características de las células y los resultados obtenidos en los ensayos clínicos efectuados o en ejecución hasta el momento presente y los desarrollados tan solo a nivel experimental.

FUENTES CELULARES USADAS EN ENSAYOS CLÍNICOS

-LAS CÉLULAS MADRE CARDÍACAS INTRÍNECAS (CMCIs):

Un importante campo en la terapia de regeneración cardíaca ha sido la identificación de células madre residentes cardíacas (CMCI). La caracterización de las CMCIs es muy reciente (9, 10, 11, 12, 13, 14). Actualmente se han aislado varias poblaciones de células indiferenciadas a partir de corazones neonatales y corazones que fallan como consecuencia de un infarto agudo (15): CMCIs C-Kit+, CMCIs Sca-1, CMCIs Sca-1/pdgfr-alfa+, CMCIs Isl+, CMCIs S.P. (Side-population), Cardioesferas, CMCIs derivadas del epicardio y de la grasa pericárdica. Las CMCIs se encuentran en nichos específicos diseminados en el espesor de la pared cardíaca y en el epicardio y grasa pericárdica (16). En muchos casos expresan varios marcadores de células madre y pueden realizar división asimétrica, lo que asegura la auto-renovación. Son células multipotenciales, capaces de originar progenitores cardíacos comprometidos a cada uno de los linajes cardíacos, cardiomiocitos, células del músculo liso y células endoteliales (17). Los progenitores cardíacos tienen la capacidad de proliferar y convertirse en precursores y, finalmente, en células diferenciadas (14). Se cree que el factor que define la tasa de expansión para las CMCIs de ratón ronda el 1000x. La cantidad de cardiomiocitos nuevos producidos diariamente en el corazón humano ha sido cuantificada en aproximadamente 5×10^6 , pero podría verse incrementado unas 100 veces tras un IAM. Este incremento se debe por un lado al crecimiento en el número de CMCIs y a un aumento en la frecuencia del ciclo celular. Las CMCIs también aumentan durante la hipertrofia cardíaca inducida por la estenosis aórtica (17). Por tanto podemos afirmar que las células madre procedentes del tejido miocárdico tienen potencial para originar diferentes tipos de células miocárdicas; sin embargo, no se conoce bien por qué las células madre endógenas del borde sano de la lesión cardíaca no son capaces de regenerar el tejido de forma más eficiente cuando este sufre un daño, ni siquiera al recibir estímulos exógenos con factores de crecimiento (18). Esto, probablemente es debido a la escasa viabilidad de las células madre cardíacas intrínsecas en pacientes mayores (18).

En resumen, la posibilidad de obtener, aislar y expandir las CMCIs y su potente capacidad de reparación del músculo cardíaco hace de estas poblaciones celulares una atractiva estrategia terapéutica para el futuro una vez se superen los principales inconvenientes: la baja viabilidad de estas células, el difícil acceso para su obtención y la escasa experiencia en su uso (19).

A pesar de estos inconvenientes, ya se han realizado dos ensayos clínicos con CMCIs: Cardiosphere-Derived autologous stem cells to reverse ventricular dysfunction (CADUCEUS), basado en terapia con cardioesferas mediante aplicación intracoronaria (20).

El estudio Stem cell infusion in patients with ischemic cardiomyopathy (SCPIO) (21), estudia el tratamiento del IAM con CMCIs de tipo C-kit+, instiladas por vía intracoronaria. Los resultados han mostrado mejorar la capacidad funcional cardíaca en términos de mejoría en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) según datos del SCPIO. El estudio CADUCEUS no mostró mejoría funcional aunque sí, aumento de la masa de miocardio afectado, de la contractilidad regional y reducción de la escara. Sin embargo algunos autores han señalado la baja capacidad regeneradora de las C-kit cardíacas adultas (22) y proponen a las C-kit procedentes de la médula ósea como las posibles responsables de la mejoría funcional (23). Dos años después del inicio del ensayo SCPIO los datos de seguimiento indican que esta terapia es útil, aunque se requieren nuevos estudios para obtener conclusiones más sólidas.

En cualquier caso, ambos ensayos parecen demostrar la se-

guridad de la terapia con CMCI, si bien la comparación en términos de mejoría de la funcionalidad cardíaca aún no se ha concluido, y son necesarios nuevos ensayos clínicos para obtener datos más concretos (24).

-LAS CÉLULAS MADRE DEL MÚSCULO ESTRIADO ESQUELÉTICO.

El músculo esquelético del adulto contiene una población de células inmaduras, mioblastos, capaces de reparar las lesiones sufridas por el músculo durante toda la vida. Aunque se ha propuesto el uso de mioblastos en una fase relativamente temprana tras el IAM, su aplicación clínica actual se centra fundamentalmente en el remodelado cardíaco, en el que la disfunción del ventrículo izquierdo (VI) y la fracción de eyección (FE) baja respaldan la necesidad de formación de músculo nuevo.

En 2007, Invernici y cols. (25) estudiaron la capacidad de diferenciación de mioblastos humanos a cardiomiocitos sometiéndolos a ácido retinoico y co-cultivándolos con cardiomiocitos de ratón. Los resultados prometedores de este estudio dieron paso al primer estudio prospectivo aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con cardiopatía isquémica crónica, en el llamado estudio MAGIC: "Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy Trial" (26). En este estudio se incluyó a 97 pacientes con disfunción del VI severa que fueron sometidos a la inyección transepicárdica de progenitores de músculo esquelético cardíaco autólogos en el momento de la cirugía de revascularización coronaria mediante bypass, utilizando 30 inyecciones. A los seis meses, los grupos de tratamiento con mioblastos no mejoraron la función del ventrículo izquierdo respecto al grupo placebo. Se observó una excesiva tendencia a desarrollar arritmias ventriculares en pacientes tratados con inyección de mioblastos y el estudio fue prematuramente interrumpido. Se ha sugerido que el lugar de la cicatriz cardíaca (centro o periferia) donde se inyectan las células mioblásticas podría ser el causante de la mayor o menor tasa de arritmias cardíacas, siendo el centro de la cicatriz un punto de alto riesgo, al contrario de lo que ocurriría en las zonas periféricas de la misma. De ahí el concepto de colocación dirigida (27). Resultados similares al MAGIC ofreció el ensayo con mioblastos autólogos aplicados por vía transendocárdica denominado SEISMIC. El seguimiento de los pacientes a 4 años no mostró cambios significativos en la función del ventrículo izquierdo entre el grupo tratado con mioblastos y el grupo tratado con placebo (28). Recientemente, Narita y cols. (29), han trasplantando mioblastos de músculo esquelético aplicando la técnica de "cell-sheet" en modelo animal de rata. Sus resultados muestran una reducción en el tamaño del infarto, disminución de la fibrosis y de la hipertrofia, con aumento de la neovascularización, sin la presencia de arritmias. Estos resultados hacen replantear nuevos ensayos clínicos usando este método como el estudio MARVEL o el estudio PERCUTANEO (NCT00908622), este último todavía sin resultados preliminares.

En el ensayo MARVEL, al administrar de 400 a 800 millones de células mioblásticas a través de catéter en pacientes con insuficiencia cardíaca post-infarto, no se detectaron efectos adversos graves, más allá de taquicardias ventriculares, posiblemente en relación a la propia inyección (30).

-LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES (CMMs):

Son una población de células presentes en tejidos adultos como la médula ósea, el tejido adiposo y el propio corazón entre otros, (31,32,33) caracterizada por la ausencia de marcadores de célula madre de médula ósea hematopoyética. Se pueden aislar y ampliar en cultivo fácilmente y, como los estudios experimentales han demostrado, pueden transdiferenciarse en una amplia variedad de estirpes celulares, incluyendo cardiomiocitos totalmente funcionales que aplicados al tejido cardíaco anómalo podrían originar una mejoría en la función ventricular y en los procesos de re-modelado (34,35,36,37). Además tienen la capacidad de actuar como moduladores en la respuesta inmune (38). La capacidad real de transdiferenciación que ofrecen estas células está actualmente en estudio, pero hasta ahora, los resultados preliminares en modelos animales apoyan la diferenciación activa de las CMMs trasplantadas en tejido miocárdico hacia estirpes cardíacas (39). Sin embargo, parece que el efecto beneficioso de

este tipo celular no es tanto su capacidad de diferenciarse a cardiomiocitos, como su efecto paracrino, que mediante secreción de citoquinas promueve la supervivencia, crecimiento y diferenciación de otros tipos celulares en el área de infarto; además poseen no solo bajo potencial inmunogénico, sino que tienen cierta capacidad de inmunosupresión.(40) El tejido adiposo derivado del mesénquima embrionario contiene gran cantidad de CMMS, células progenitoras endoteliales y células adiposas. Los datos experimentales sugieren que las células derivadas de tejidos adiposo y mesenquimales pueden transdiferenciarse en células con las características de cardiomiocitos e incluso en vasos sanguíneos, o al menos en tejidos neovasculares (41,42). El uso de células adiposas es muy atractivo porque el acceso a ellas es fácil y se encuentran en elevada cantidad en prácticamente todos los individuos (43). En 2009, Hare JM. Y cols. (44) realizan un ensayo aleatorizado, doble ciego y prospectivo, en el que estudiaron la seguridad y la eficacia de la terapia intravenosa con CMMS alogénicas aisladas de la médula ósea (hCMMS) en pacientes con IAM (n=53). Las tasas de eventos adversos fueron similares entre el grupo tratado con hCMMS (5,3 por paciente) y el tratado con placebo (7,0 por paciente), y los índices de función renal, hepática, y la hematología no fueron diferentes. La monitorización electrocardiográfica ambulatoria demostró una reducción de episodios de taquicardia ventricular ($p = 0,025$), y las pruebas de función pulmonar demostraron mejoras en el volumen espiratorio forzado en 1 s ($p = 0,003$) en los pacientes tratados con hCMMS. La puntuación de los síntomas globales en todos los pacientes ($p = 0,027$) y la fracción de eyección en el subgrupo en los pacientes con IAM anterior fueron significativamente mejor en pacientes tratados con hCMMS frente a los tratados con placebo. Se comprobó una mejora en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo medido con resonancia magnética cardíaca en los pacientes tratados con hCMMS. A la luz de estos resultados se concluyó que la aplicación intravenosa de hCMMS alogénicos es segura en pacientes que han sufrido un IAM. Este ensayo proporciona sólidos datos de seguridad y datos provisionales de eficacia que deberán ser corroborados en ensayos clínicos posteriores. Además, ofrece un dato interesante, ya que la terapia con CMMS parece disminuir el riesgo de arritmias según se evidenció mediante monitorización electrocardiográfica ambulatoria. En estudios preclínicos con cerdos y roedores el tratamiento del IAM con CMMS derivadas de la grasa ha mostrado resultados prometedores (45,46). Tanto es así, que se ha iniciado un ensayo clínico utilizando CMMS adiposas aplicadas vía intracoronaria (estudio APOLLO, NCT 00442806). Otro estudio, en fase 1-2 (POSEIDON) en el que se realizan inyecciones transendocárdicas de CMMS autólogas y alogénicas a dos grupos respectivos, sin grupo control, muestra que la terapia de con estas células tanto endógenas como exógenas son seguras, incluso en términos de inmunogenicidad. (47)

Los últimos estudios que se están llevando a cabo, pretenden combinar los aspectos beneficiosos de diferentes estirpes celulares en una mismas aproximación terapéutica. Williams AR. Y cols. Han publicado los datos obtenidos al aplicar hCMMS junto a CMCi C-kit+ en modelos porcinos, comparando con placebo. El resultado ha sido una reducción en la extensión de la cicatriz, así como una mejoría tanto en la función sistólica como en la diastólica. Este nuevo estudio abre una nueva e interesante rama investigadora en la terapia regenerativa cardíaca.(48)

-LAS CÉLULAS MADRE HEMATOPÓYÉTICAS DE LA MÉDULA ÓSEA (CMHMOs)

Las CMHMOs son el tipo celular mejor caracterizado en términos de marcadores de superficie y comportamiento de crecimiento tanto in vivo como in vitro. Encontramos dos precursores celulares en la médula ósea, las hCMMS, ya mencionadas en el apartado anterior, y las CMHMOs. Las CMHMOs autólogas se utilizan por primera vez en personas en Marzo del 2001, en un paciente de 46 años con fallo de ventrículo izquierdo tras un IAM, por vía intracoronaria. Más tarde, en Julio de 2001, se realiza la primera aplicación intramiocárdica de CMHMO en un paciente de 64 años con fallo cardíaco tras IAM, iniciando un ensayo clínico en fase I. Estos primeros estudios dieron paso a una serie de investigaciones en las que se han empleado las CMHMOs en enfermedades cardíacas agudas y crónicas, como el IAM, la disfunción cardíaca sistólica y la cardiomiopatía dilatada (49).

Las CMHMOs tienen la ventaja de ser una fuente relativamente accesible y de una alta disponibilidad. Un requisito para esta modalidad de terapia celular es una precisa y cuidadosa preparación de las células aspiradas de la médula ósea adulta, para lograr una elevada concentración celular en la zona infartada, predominantemente en la zona de penumbra isquémica, y evitar en la medida de lo posible la recirculación de las CMHMOs hacia la médula ósea, el bazo, el hígado o los pulmones.

Para la terapia celular con CMHMOs se han ensayado diversos protocolos, técnicas de aislamiento, de cultivo y expansión con y sin medios diferenciadores, así como las ya mencionadas técnicas de aplicación en el tejido cardíaco dañado, llevados a cabo en una gran cantidad de ensayos clínicos, que han alcanzado en algunos casos las fases II y III (50). Hay dos cuestiones que cobran gran relevancia en la terapia con este tipo de célula madre: La cantidad de células infundidas, según los datos obtenidos hasta ahora en los diferentes estudios, es directamente proporcional a los efectos beneficiosos alcanzados. El método de administración o instilación de las células madre en el tejido miocárdico dañado. (50). Se han descrito 4 procedimientos para hacer llegar las CMHMOs hasta la zona infartada y la zona de penumbra cardíaca: la aplicación intracoronaria, la aplicación intravenosa, la inyección transendocárdica y la inyección transepicárdica.

Un buen ejemplo de ensayo clínico con CMHMOs, es el ya concluido estudio REPAIR-AMI (Reinfusion of Enriched Progenitor cells And Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction) (51,52): en él se incluyeron un total de 204 pacientes con IAM en los que se había realizado una intervención coronaria percutánea; a ellos se les asignó aleatoriamente un tratamiento con placebo o con CMHMOs, y se hizo un seguimiento a un año incluyendo imágenes de resonancia magnética. Los resultados obtenidos muestran una mejora en la fracción de eyección ventricular izquierda en los pacientes que recibieron infusión de células madre, igualmente la progresión del volumen final diastólico fue menor, y en comparación con los pacientes que recibieron placebo, esta no incrementó (53,54). En 2010, Assmus B. y cols. publican los resultados del ensayo REPAIR-AMI dos años después de su finalización. Los datos analizados 24 meses tras la terapia con CMHMOs muestran que la administración intracoronaria de las mismas se asoció con una reducción significativa de la incidencia de eventos adversos cardiovasculares, la cual se mantuvo durante 2 años tras el IAM. Por tanto, las mejoras funcionales después de la terapia de CMHMOs pueden persistir al menos durante 2 años.(55)

En 2011 se publicaron los resultados del seguimiento a cinco años tras la terapia con CMHMOs del ensayo TOPCARE-AMI, poniéndose de manifiesto la persistencia de efectos beneficiosos en términos de función ventricular izquierda (56).

Parece estar bien establecido que la terapia con CMHMOs es beneficiosa, sin embargo es necesario protocolarizar su aplicación. Por ello se llevan a cabo ensayos clínicos como el llevado a cabo por Traverse y cols. (57) en el que se estudia el efecto de iniciar la terapia celular a los tres días o a los siete después de la reperfusión coronaria, aunque en este caso no se ha demostrado una mejoría significativa de la función cardíaca en ninguno de los dos grupos.

Los recientes resultados del ensayo TIME (Effect of the use and timing of bone marrow mononuclear cell delivery on left ventricular function after acute myocardial infarction) obtenidos al administrar una infusión intracoronaria de CMHMOs en pacientes que habían sufrido IAM con elevación del segmento ST, no mejoraron la función cardíaca en términos de FEVI ni a los 3 ni a los 7 días, en comparación con el grupo que recibió placebo. (58)

Los metanálisis sobre terapia con CMHMOs muestran que estos procedimientos son seguros en cuanto que no causan empeoramiento de la isquemia ni incrementan las arritmias cardíacas. Esto unido a los prometedores resultados ofrecidos por estudios como el REPAIR-AMI o el TOPCARE-AMI, han estimulado a numerosos investigadores a iniciar nuevos ensayos clínicos para confirmar los efectos de la administración de CMHMOs sobre la mortalidad y la progresión de la insuficiencia cardíaca en pacientes con IAM (59) La reciente revisión sistemática llevada a cabo por Clifford y cols. pone de manifiesto que la mortalidad y la morbilidad de los pa-

cientes incluidos en 33 ensayos clínicos randomizados (1765 pacientes en total) no fue significativamente mayor que en los pacientes sometidos a terapia de reperfusión estándar; además sí que hubo una mejoría en la fracción de eyección en los pacientes tratados con CMHMOs que se mantuvo en los primeros meses tras la terapia (60).

Sin duda, es esta la modalidad de terapia celular cardíaca más estudiada, y sin embargo hay una gran cantidad de interrogantes que requieren nuevos ensayos así como protocolos concretos para resolverlos.

FUENTES CELULARES UTILIZADAS EN ESTUDIOS EXPERIMENTALES:

-LAS CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS (CMEs)

Son células derivadas de la masa embrionaria en etapa de blastocisto que tienen el mayor potencial para la regeneración de órganos y son el prototipo de célula madre (61). Las CMEs de origen murino fueron aisladas por primera vez en 1981 (62,63) y sus homólogas humanas en 1998 (64). Las CMEs pueden originar una gran variedad de tipos celulares y tejidos de las tres capas germinales, incluidos los cardiomiocitos; sin embargo su aptitud innata para la proliferación también representa un riesgo añadido para el desarrollo de teratomas (65,66,67). La cardiopoyesis guiada, en la cual se imita el entorno natural de la cardiopoyesis embrionaria para originar poblaciones de progenitores cardíacos, es una importante línea de investigación que procura la diferenciación celular previa a la aplicación de las mismas en el tejido u órgano a regenerar (68). Las moléculas relacionadas con este proceso se han identificado mediante caracterización genómica y proteómica de señales cardio-inductivas naturales, obteniéndose así una "guía cardiopoyética" (69). Además de establecer las señales moleculares, este enfoque explota el sinergismo entre los factores tróficos y de crecimiento para replicar el impacto sobre el secretoma endodérmico y así focalizar la plasticidad de las células madre pluripotentes hacia una estirpe cardíaca, anulando su comportamiento propenso al crecimiento descontrolado. Este proceso de "desarrollo guiado" se está llevando al área clínica con propuestas similares a las empleadas con CMMOs (70). En 2007 Behfar y cols. (70) caracterizaron el comportamiento de las CMEs cuando estas son sometidas al factor TNF-alfa, y a un posterior cóctel cardiopoyético. El resultado fue una clara diferenciación cardiogénica. Basándonos en este y en otros estudios posteriores, podemos afirmar que los cardiomiocitos derivados de CMEs muestran fenotipo, inmunohistoquímica, ultraestructura y funciones inequívocamente cardíacos. Además realizan actividad de latido espontáneo, corrientes iónicas características, y potenciales de acción similares a los registrados en células atriales, nodales y ventriculares (71,72). En modelos de experimentación animal con IAM y cardiomiopatías no isquémicas, el trasplante de CMEs ha dado como resultado una importante mejoría en la función y estructura cardíacas, así como un buen acoplamiento eléctrico (73,74,75,76). Además, las CMEs pueden reparar deficiencias metabólicas y restaurar conexiones celulares defectuosas. En conjunto estos efectos beneficiosos podrían ser decisivos para lograr una actividad regeneradora cardíaca, siendo sin duda una fuente celular a tener muy en cuenta en futuras investigaciones. A pesar de sus prometedoras cualidades, las células madre embrionarias, y los procesos mediante los cuales se obtienen a pesar de los nuevos avances técnicos como la extracción de blastómeros individuales, todavía están sujetos a la problemática del posible desarrollo tumoral así como a las grandes controversias éticas y morales que frenan su desarrollo, investigación y experimentación en campos clínicos y preclínicos (76,77).

-LAS CÉLULAS MADRE PLURIPOTENCIALES INDUCIDAS (iPSCs)

Recientemente, se han logrado generar poblaciones celulares con características de CMEs a partir de células procedentes de tejidos somáticos adultos, como por ejemplo los fibroblastos. Para ello se utilizan técnicas de reprogramación con genes relacionados con la pluripotencialidad (78,79,80,81). Esta novedosa estrategia ofrece una fuente alternativa para obtener células con potencial cardiogénico similares a las presentes en el blastocisto,

pero sin recurrir al embrión. Además, estas técnicas permitirían obtener células nativas y específicas de cada paciente. Desde que el equipo del premio nobel S. Yamanaka generó la primera iPSC a partir de fibroblastos adultos de ratón, utilizando cuatro factores inductores (82), seguido de la generación de iPSC humanas (83), se han empleado distintos vectores para introducir factores inductores, así como varias combinaciones de los mismos en forma de factores de transcripción o microRNA. Además, recientemente se ha puesto de manifiesto como determinados compuestos químicos, como el butirato, puede estimular la capacidad inductora de los factores de transcripción (84), o otros como el Oct 4 que por sí solo es capaz de inducir el paso de células somáticas a iPSC (85). Una vez obtenidas las colonias de iPSC, estas pueden diferenciarse en cardiomiocitos funcionales a partir de métodos, similares a los tradicionalmente empleados para producir los cardiomiocitos a partir de CMEs. Las últimas líneas investigadoras de este campo proponen la reprogramación directa de fibroblastos a miocardiocitos usando tres factores de transcripción: Gata4, Me-f2c y Tbx5 (GMT) (86).

A pesar del entusiasmo que ha despertado el uso de la tecnología de iPSC en la medicina regenerativa se ha visto obstaculizada por los problemas comentados anteriormente: su naturaleza impredecible, el comportamiento y potencial teratogénico (87), la capacidad proaritmica, un menor potencial cardiogénico del esperado y reacciones de rechazo inmunológico en modelos animales, a pesar de su origen autólogo (87). Todas estas cuestiones deben ser abordadas antes de llevar las iPSCs al ámbito clínico.

CONCLUSIONES

Basándonos en los estudios y ensayos llevados a cabo hasta ahora, así como en las revisiones sistemáticas y meta-análisis, podemos concluir que la terapia con algunos tipos celulares puede tener efectos positivos en la regeneración cardíaca. La utilización de la terapia celular en la patología cardíaca constituye en el momento presente un instrumento terapéutico objeto de una importante labor investigadora, cuyas variables fundamentales están relacionadas con el tipo de célula madre utilizada y su viabilidad, los métodos de incorporación de las mismas en el tejido cardíaco, y las distintas técnicas de determinación de la funcionalidad cardíaca. A pesar de los resultados alentadores, los diferentes estudios realizados ponen de relieve resultados contradictorios sin que exista hasta el momento una técnica gold standard para la terapia celular cardíaca. Por ello hay tres cuestiones fundamentales que deben ser valoradas:

Primero, establecer el tipo celular con mayor capacidad para regenerar el músculo cardíaco, así como la viabilidad de su utilización y su seguridad. A este respecto, sería muy interesante valorar las nuevas posibilidades que ofrecen las iPSCs y las combinaciones de estirpes celulares. Esta última opción, estando aun en estadios muy precoces de desarrollo ha ofrecido resultados francamente alentadores.

Segundo, la cantidad de células, en términos de dosis que debe emplearse. Es necesario usar una gran concentración celular ya que del total infundido solo una pequeña porción permanece en el tejido cardíaco, y de estas solo una pequeña parte inicia procesos de división (88).

Tercero, el método de administración celular, ya sea mediante instilación coronaria, intravenosa, transepicárdica o transendocárdica, así como la cronología que debe llevarse a cabo a la hora de realizar estas terapias (89).

REFERENCIAS

1. Martín-Puig S, Fuster V, Torres M. Heart repair: from natural mechanisms of cardiomyocyte production to the design of new cardiac therapies. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1254:71-81.
2. Sun Y. Myocardial repair/remodelling following infarction: roles of local factors. *Cardiovasc Res.* 2009 15;81:482-90.
3. Juonala M, Viikari JS, Räsänen L, Helenius H, Pietikäinen M, Raitakari OT. Young adults with family history of coronary heart disease

have increased arterial vulnerability to metabolic risk factors: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:1376-82.

4. Haffner SM. Metabolic syndrome, diabetes and coronary heart disease. *Int J Clin Pract Suppl.* 2002 Oct;(132):31-7.

5. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation.* 2002 Jul 16;106:388-91.

6. Nissen SE. Who is at risk for atherosclerotic disease? Lessons from intravascular ultrasound. *Am J Med.* 2002 Jun 3;112.

7. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2011 Feb 1;123:e18-e209

8. Poon E, Kong CW, Li RA. Human pluripotent stem cell-based approaches for myocardial repair: from the electrophysiological perspective. *Mol Pharm.* 2011 3;8:1495-504.

9. Anversa P, Leri A, Rota M, Hosoda T, Bearzi C, Urbanek K, Kajstura J, Bolli R. Concise review: stem cells, myocardial regeneration, and methodological artifacts. *Stem Cells.* 2007;25:589-601.

10. Balsam LB, Robbins RC. Haematopoietic stem cells and repair of the ischaemic heart. *Clin Sci (Lond)* 2005; 109, 483-492.

11. Fukuda K. Progress in myocardial regeneration and cell transplantation. *Circ J* 2005; 69, 1431-1446.

12. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, Baker M, Limana F, Chimenti S, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell* 2003;114, 763-776.

13. Urbanek K, Torella D, Sheikh F, De Angelis A, Nurzynska D, Silvestri F, et al. Myocardial regeneration by activation of multipotent cardiac stem cells in ischemic heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102, 8692-8697.

14. Torella D, Ellison GM, Nadal-Ginard B, Indolfi C. Cardiac stem and progenitor cell biology for regenerative medicine. *Trends Cardiovasc Med* 2005;15, 229-236.

15. Oh H, Bradfute SB, Gallardo TD, Nakamura T, Gaussin V, Mishina Y, et al. Cardiac progenitor cells from adult myocardium: homing, differentiation, and fusion after infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:12313-8.

16. Urbanek K, Cesselli D, Rota M, Nascimbene A, De Angelis A, Hosoda T, et al. Stem cell niches in the adult mouse heart. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103, 9226-9231.

17. Urbanek K, Quaini F, Tasca G, Torella D, Castaldo C, Nadal-Ginard B, et al. Intense myocyte formation from cardiac stem cells in human cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100, 10440-10445.

18. Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, Zdunek S, Barnabé-Heider F, Walsh S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science* 2009; 324: 98-102.

19. Doris A, Taylor, Matthew J, Robertson. The basics of cell therapy to treat cardiovascular disease: One cell does not fit all. *Rev Esp Cardiol* 2009;62:1032-1044.

20. Makkar RR, Smith RR, Cheng K, Malliaras K, Thomson LE, Berman D, et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial. *Lancet* 2012; 10;379(9819):895-904

21. Bolli R. The late phase of preconditioning. *Circ Res* 2000; 87:972-983.

22. Zaruba MM, Soonpaa M, Reuter S, Field LJ. Cardiomyogenic potential of C-kit (+)-expressing cells derived from neonatal and adult mouse hearts. *Circulation.* 2010 11;121:1992-2000.

23. Fazel S, Cimini M, Chen L, Li S, Angoulvant D, Fedak P, et al. Cardioprotective c-kit+ cells are from the bone marrow and regulate the myocardial balance of angiogenic cytokines. *J Clin Invest.* 2006 ;116:1865-77.

24. Chugh AR, Beache GM, Loughran JH, Mewton N, Elmore JB, Kajstura J, et al. Administration of cardiac stem cells in patients with ischemic cardiomyopathy: the SCIPIO trial: surgical aspects and interim analysis of myocardial function and viability by magnetic resonance. *Circulation.* 2012 11;126:S54-64

25. Invernici G, Cristini S, Madeddu P, Brock S, Spillmann F, Bernasconi P, et al. Human adult skeletal muscle stem cells differentiate into cardiomyocyte phenotype in vitro. *Exp Cell Res.* 2008 15;314:366-76

26. Menasché P, Alfieri O, Janssens S, McKenna W, Reichenspurner H, Trinquart L, et al. The Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy (MAGIC) trial: first randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation. *Circulation* 2008;117:1189-200.

27. McCue JD, Swingen C, Feldberg T, Caron G, Kolb A, Denucci C, et al. The real estate of myoblast cardiac transplantation: negative remodeling is associated with location. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27:116-23.

28. Veltman CE, Soliman OI, Geleijnse ML, Vletter WB, Smits PC, ten Cate FJ, et al. Four-year follow-up of treatment with intramyocardial skeletal myoblasts injection in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2008;29:1386-96.

29. Narita T, Shintani Y, Ikebe C, Kaneko M, Harada N, Tshuma N, et al. The use of cell-sheet technique eliminates arrhythmogenicity of skeletal myoblast-based therapy to the heart with enhanced therapeutic effects. *Int J Cardiol.* 2012 Oct 6 (in press)

30. Povsic TJ, O'Connor CM, Henry T, Taussig A, Kereiakes DJ, Fortuin FD, et al. A double-blind, randomized, controlled, multicenter study to assess the safety and cardiovascular effects of skeletal myoblast implantation by catheter delivery in patients with chronic heart failure after myocardial infarction. *Am Heart J.* 2011; 162:654-662.

31. Chong JJ, Chandrakanthan V, Xaymardan M, Asli NS, Li J, Ahmed I, et al. Adult cardiac-resident MSC-like stem cells with a proepicardial origin. *Cell Stem Cell* 2011;9:527-40.

32. Tomita S, Li RK, Weisel RD, Mickle DA, Kim EJ, Sakai T, et al. Autologous transplantation of bone marrow cells improves damaged heart function. *Circulation* 1999;100 (suppl):II247-II256.

33. da Silva Meirelles L, Chagastelles PC, Nardi NB. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *J Cell Sci* 2006;119:2204-13.

34. Makino S, Fukuda K, Miyoshi S, Konishi F, Kodama H, Pan J, et al. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. *J Clin Invest.* 1999;103:697-705.

35. Mazhari R, Hare JM. Mechanisms of action of mesenchymal stem cells in cardiac repair: potential influences on the cardiac stem cell niche. *Nat Clin Pract Cardiovasc* 2007;4(suppl 1):S21-S26.

36. Schuleri KH, Amado LC, Boyle AJ, Centola M, Saliaris AP, Gutman MR, et al. Early improvement in cardiac tissue perfusion due to mesenchymal stem cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;294:H2002-H2011.

37. Toma C, Pittenger MF, Cahill KS, Byrne BJ, Kessler PD. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation* 2002;105:93-98.

38. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005; 15;105:1815-1822.

39. Liechty KW, MacKenzie TC, Shaaban AF, Radu A, Moseley AM, Deans R, et al. Human mesenchymal stem cells engraft and demonstrate site-specific differentiation after in utero transplantation in sheep. *Nat Med.* 2000;6:1282-1286.

40. Caplan AL, Dennis JE. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *J Cell Biochem.* 2006 1;98:1076-84.

41. Planat-Bénard V, Menard C, André M, Puceat M, Perez A, Garcia-Verdugo JM, et al. Spontaneous cardiomyocyte differentiation from adipose tissue stroma cells. *Circ Res.* 2004; 94:223-229.

42. Planat-Benard V, Silvestre JS, Cousin B, André M, Nibelink M, Tamarat R, et al. Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological and therapeutic perspectives. *Circulation*. 2004;109:656-663.
43. Nieto-Aguilar R, Serrato D, Garzón I, Campos A, Alaminos M. Pluripotential differentiation capability of human adipose-derived stem cells in a novel fibrin-agarose scaffold. *J Biomater Appl*. 2011;25:743-68.
44. Hare JM, Traverse JH, Henry TD, Dib N, Strumpf RK, Schulman SP, et al. "A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (prochymal) after acute myocardial infarction," *Journal of the American College of Cardiology*, 2009;. 24,2277-2286.
45. Cai L, Johnstone BH, Cook TG, Tan J, Fishbein MC, et al. IFATS collection: Human adipose tissue-derived stem cells induce angiogenesis and nerve sprouting following myocardial infarction, in conjunction with potent preservation of cardiac function. *Stem Cells* 2009;27: 230-7.
46. Valina C, Pinkernell K, Song YH, Bai X, Sadat S, Campeau RJ, et al. Intracoronary administration of autologous adipose tissue-derived stem cells improves left ventricular function, perfusion, and remodeling after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2667-77.
47. Hare JM, Fishman JE, Gerstenblith G, DiFede Velazquez DL, Zambrano JP, et al. Comparison of allogeneic vs autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells delivered by transendocardial injection in patients with ischemic cardiomyopathy: the POSEIDON randomized trial. *JAMA*. 2012;12;308:2369-79.
48. Williams AR, Hatzistergos KE, Addicott B, McCall F, Carvalho D, Suncion V, et al. Enhanced effect of combining human cardiac stem cells and bone marrow mesenchymal stem cells to reduce infarct size and to restore cardiac function after myocardial infarction. *Circulation*. 2013;127:213-23.
49. Strauer BE, Steinhoff G. 10 years of intracoronary and intramyocardial bone marrow stem cell therapy of the heart: from the methodological origin to clinical practice. *J Am Coll Cardiol*. 2011;6;58:1095-104.
50. Vassalli G, Vanderheyden M, Renders F, Eeckhout E, Bartunek J. Bone marrow stem cell therapy for cardiac repair: challenges and perspectives. *Minerva Cardioangiol*. 2007;55:659-67.
51. Mills JS, Rao SV. REPAIR-AMI: stem cells for acute myocardial infarction. *Future Cardiol*. 2007;3:137-40.
52. Erbs S, Linke A, Schächinger V, Assmus B, Thiele H, Diederich KW, et al. Restoration of microvascular function in the infarct-related artery by intracoronary transplantation of bone marrow progenitor cells in patients with acute myocardial infarction: the Doppler Substudy of the Reinfusion of Enriched Progenitor Cells and Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction (REPAIR-AMI) trial. *Circulation*. 2007;24;116:366-74.
53. Dill T, Schächinger V, Rolf A, Möllmann S, Thiele H, Tillmanns H, et al. Intracoronary administration of bone marrow-derived progenitor cells improves left ventricular function in patients at risk for adverse remodeling after acute ST-segment elevation myocardial infarction: results of the Reinfusion of Enriched Progenitor cells And Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction study (REPAIR-AMI) cardiac magnetic resonance imaging substudy. *Am Heart J*. 2009;157:541-7.
54. Schächinger V, Assmus B, Erbs S, Elsässer A, Haberbosch W, Hambrecht R, et al. Intracoronary infusion of bone marrow-derived mononuclear cells abrogates adverse left ventricular remodeling post-acute myocardial infarction: insights from the reinfusion of enriched progenitor cells and infarct remodeling in acute myocardial infarction (REPAIR-AMI) trial. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:973-9.
55. Assmus B, Rolf A, Erbs S, Elsässer A, Haberbosch W, Hambrecht R, et al. Clinical outcome 2 years after intracoronary administration of bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *Circ Heart Fail*. 2010;3:89-96
56. Leistner DM, Fischer-Rasokat U, Honold J, Seeger FH, Schächinger V, Lehmann R, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI): final 5-year results suggest long-term safety and efficacy. *Clin Res Cardiol* 2011;100:925-34.
57. Traverse JH, Henry TD, Pepine CJ, Willerson JT, Zhao DX, Ellis SG, et al; for the Cardiovascular Cell Therapy Research Network (CCTRN). Effect of the Use and Timing of Bone Marrow Mononuclear Cell Delivery on Left Ventricular Function After Acute Myocardial Infarction: The TIME Randomized Trial. *JAMA*. 2012;6:1-10.
58. Traverse JH, Henry TD, Pepine CJ, Willerson JT, Zhao DX, Ellis SG, et al; Cardiovascular Cell Therapy Research Network. Effect of the use and timing of bone marrow mononuclear cell delivery on left ventricular function after acute myocardial infarction: the TIME randomized trial. *JAMA*. 2012;12;308:2380-9.
59. Zhang C, Sun A, Zhang S, Yao K, Wu C, Fu M, et al. Efficacy and safety of intracoronary autologous bone marrow-derived cell transplantation in patients with acute myocardial infarction: insights from randomized controlled trials with 12 or more months follow-up. *Clin Cardiol*. 2010;33:353-60.
60. Clifford DM, Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, Mathur A, Watt S, et al. Stem cell treatment for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2: CD006536.
61. Smith AG. Embryo-derived stem cells: of mice and men. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2001;17:435-462.
62. Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotent cells from mouse embryos. *Nature*. 1981;292:154-156.
63. Martin GR. Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981;78:7634-7638.
64. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998;282:1145-1147.
65. Huber I, Itzhaki I, Caspi O, Arbel G, Tzakerman M, Gepstein A, et al. Identification and selection of cardiomyocytes during human embryonic stem cell differentiation. *FASEB J*. 2007;21:2551-2563.
66. Solter D. From teratocarcinomas to embryonic stem cells and beyond: a history of embryonic stem cell research. *Nat Rev Genet*. 2006;7:319-327.
67. Tomescot A, Leschik J, Bellamy V, Dubois G, Messas E, Bruneval P, et al. Differentiation in vivo of cardiac committed human embryonic stem cells in postmyocardial infarcted rats. *Stem Cells*. 2007;25:2200-2205.
68. Behfar A, Faustino RS, Arrell DK, Dzeja PP, Perez-Terzic C, Terzic A. Guided stem cell cardiopoiesis: discovery and translation. *J Moll Cell Cardiol* 2008;45:523-529.
69. Faustino RS, Behfar A, Perez-Terzic C, Terzic A. Genomic chart guiding embryonic stem cell cardiopoiesis. *Genome Biol*. 2008;9:R6.
70. Behfar A, Perez-Terzic C, Faustino RS, Arrell DK, Hodgson DM, Yamada S, et al. Cardiopoietic programming of embryonic stem cells for tumor-free heart repair. *J Exp Med*. 2007;19;204:405-20.
71. He JQ, Ma Y, Lee Y, Thomson JA, Kamp TJ. Human embryonic stem cells develop into multiple types of cardiac myocytes: action potential Heart disease and strokes update. *Circ Res*. 2003;93(1):32-9
72. Sartiani L, Bettiol E, Stillitano F, Mugelli A, Cerbai E, Jaconi ME. Developmental changes in cardiomyocytes differentiated from human embryonic stem cells: a molecular and electrophysiological approach. *Stem Cells*. 2007;25:1136-1144.
73. Hodgson DM, Behfar A, Zingman LV, Kane GC, Perez-Terzic C, Alekseev AE, et al. Stable benefit of embryonic stem cell therapy in myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Physiol*. 2004;287:H471-H479.
74. Ménard C, Hagège AA, Agbulut O, Barro M, Morichetti MC, Brasselet C, et al. Transplantation of cardiocommitted mouse embryonic stem cells to infarcted sheep myocardium: a pre-clinical study. *Lancet*. 2005;366:1005-1012.
75. Yamada S, Nelson TJ, Crespo-Diaz RJ, Perez-Terzic C, Liu XK, Miki T, et al. Embryonic stem cell therapy of heart failure in genetic cardiomyopathy. *Stem Cell* 2008;26:2644-2653.
76. Murry CE, Keller G. Differentiation of embryonic stem cells to cli-

nically relevant populations: lessons from embryonic development. *Cell*. 2008;132:661-680.

77. Passier R, van Laake LW, Mummery CL. Stem-cell-based therapy and lessons from the heart. *Nature*. 2008;453:322-329.

78. Hochedlinger K, Jaenisch R. Nuclear reprogramming and pluripotency. *Nature*. 2006;441:1061-1067.

79. Jaenisch R, Young R. Stem cells, the molecular circuitry of pluripotency and nuclear reprogramming. *Cell*. 2008;132:567-582.

80. Nakagawa M, Koyanagi M, Tanabe K, Takahashi K, Ichisaka T, Aoi T, et al. Generation of induced pluripotent stem cells without Myc from mouse and human fibroblasts. *Natur Biotechnol*. 2008;26:101-106.

81. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, Nie J, et al. Cardiac Applications for Human Pluripotent Stem Cells. *Curr Pharm Des*. 2009; 15: 2791–2806.

82. Yamanaka S, Takahashi K. Induction of pluripotent stem cells from mouse fibroblast cultures. *Tanpakushitsu Kakusan Koso*. 2006;51:2346-51.

83. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007;131:861– 872.

84. Mali P, Chou BK, Yen J, Ye Z, Zou J, Dowey S, et al. Butyrate greatly enhances derivation of human induced pluripotent stem cells by promoting epigenetic remodeling and the expression of pluripotency-associated genes. *Stem Cells*. 2010;28:713–720

85. Zhu S, Li W, Zhou H, Wei W, Ambasadhan R, Lin T, et al. Reprogramming of human primary somatic cells by OCT4 and chemical compounds. *Cell Stem Cell*. 2010;7:651–655

86. Ieda M, Fu JD, Delgado-Olguin P, Vedantham V, Hayashi Y, Bruneau BG, et al. Direct reprogramming of fibroblasts into functional cardiomyocytes by defined factors. *Cell* 2010; 142: 375 – 386.

87. Pera MF. Stem cells: the dark side of induced pluripotency. *Nature*. 2011;471:46–7.

88. Chamuleau SA, Vrijnsen KR, Rokosh DG, Tang XL, Piek JJ, Bolli R. Cell therapy for ischaemic heart disease: Focus on the role of resident cardiac stem cells. *Neth Heart J* 2009; 17: 199 – 207.

89. Mozid AM, Arnous S, Sammut EC, Mathur A. Stem cell therapy for heart diseases. *Br Med Bull* 2011; 98: 143 – 159.

El papel de los probióticos en la prevención de las infecciones urinarias recurrentes en mujeres

The role of probiotics in the prevention of recurrent urinary tract infections in women

Antonio Jiménez Pacheco A¹, Araceli Jiménez Pacheco², Eva María del Moral Domínguez³

¹ Servicio de Urología. Hospital Santa Ana. Motril. Granada

² Servicio de Rehabilitación. Centro de Rehabilitación y Traumatología. H.U Virgen de las Nieves. Granada

³ Delegación Provincial de Educación. Granada. Junta de Andalucía

Resumen

Introducción: Las infecciones urinarias (IU) figuran entre las enfermedades infecciosas más prevalentes. Los antibióticos empleados para el tratamiento y la prevención de recurrencias generan un coste sanitario importante y una alteración de la microbiota vaginal, lo que ha llevado a buscar otras alternativas terapéuticas, entre ellas los probióticos.

El objetivo del estudio es analizar el papel de los probióticos en la prevención de IU recurrentes en mujeres.

Material y métodos: Realizamos una búsqueda en la base de datos PUBMED, de los artículos publicados hasta enero del 2013, con los términos "probiotics and urinary tract infection", obteniendo 66 artículos de los cuales finalmente seleccionamos 37 artículos.

Resultados: De los 37 artículos, 25 son revisiones bibliográficas, 6 ensayos clínicos randomizados, controlados y el resto estudios piloto y de casos-controles prospectivos.

Se ha comparado la administración de Lactobacillus frente a trimetropin-sulfametoxazol (TMP / SMX) observando que Lactobacillus no cumple con los criterios de no inferioridad en la prevención de las IU en comparación con TMP / SMX. Asimismo, se comparó el consumo de zumo de arándano frente a Lactobacillus, observando una disminución del número de recurrencias en el grupo que tomó arándano. En los estudios en los que se comparó Lactobacillus frente a placebo si se ha observado un reducción entre el 50-70% en el número de recurrencias respecto al placebo.

Conclusiones: Aunque la mayoría de los estudios son heterogéneos y de un tamaño muestral pequeño, el uso de ciertas cepas de Lactobacillus para la prevención de recurrencias de ITU es prometedor.

Abstract

Introduction: Urinary tract infections (UTI) are among the most prevalent infectious diseases. Antibiotics used for treatment and prevention of recurrences generate significant healthcare cost and disruption of the vaginal microbiota, which has led them to seek alternative therapies, including the probiotics enters.

The aim of the study is to analyze the role of probiotics in the prevention of recurrent UTIs in women.

Material and methods: We searched the PUBMED database of articles published up to January 2013, with the terms "probiotics and urinary tract infection", obtaining 66 items of which 37 items finally selected.

Results: Of the 37 items, 25 are literature reviews, 6 randomized trials, controlled and other pilot studies and case-control prospective.

Was compared the administration of Lactobacillus versus trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP / SMX) noting that Lactobacillus does not meet the criteria for non-inferiority in preventing UTIs compared with TMP / SMX. Also compared cranberry juice consumption against Lactobacillus, observing a decrease in the number of recurrences in the group taking cranberry. In studies that compared placebo vs Lactobacillus if there has been a 50-70% reduction in the number of recurrences compared to placebo.

Conclusions: Although most studies are heterogeneous and small sample size, the use of certain Lactobacillus strains for preventing recurrences of UTI is promising.

Palabras clave: Probióticos, infecciones urinarias, lactobacillus.

Keywords: Probiotics, urinary tract infections, lactobacillus.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones urinarias (IU) figuran entre las enfermedades infecciosas más prevalentes representando el segundo proceso infeccioso de mayor incidencia, por detrás de las infecciones del aparato respiratorio. Constituyen el principal motivo de consulta en Atención Primaria, especialmente en mujeres, representando las cistitis el 90% de las IU en la mujer (1).

Las recaídas representan el 20% de las recurrencias. Pueden ser debidas a la persistencia del microorganismo en el tracto urinario, a un tratamiento antibiótico inadecuado o demasiado corto, a la existencia de una anomalía genitourinaria o al acantonamiento de los gérmenes en un lugar inaccesible al antibiótico.

Las reinfecciones, son más frecuentes que las recaídas, están producidas por una bacteria distinta y se suelen producir meses después de la infección inicial. A veces pueden deberse al mismo microorganismo, que persiste en vagina o intestino.

La progresiva aparición de resistencias a los antibióticos usados habitualmente para el tratamiento de las IU así como la alteración de la microbiota vaginal producida como consecuencia del uso prolongado de antibióticos para prevenir las recurrencias, ha llevado a buscar otras alternativas terapéuticas, entre ellas los probióticos.

Los probióticos se han sido definidos como “microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio para la salud. Su administración se ha relacionado con una restitución de la flora vaginal y por tanto una disminución de las recurrencias.

El objetivo de esta revisión es analizar el papel de los probióticos en la prevención de las recurrencias de las IU en mujeres en base a la bibliografía publicada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo, una búsqueda en la base de datos PUBMED, de los artículos publicados hasta enero del 2013, con los términos “probiotics and urinary tract infection”, con el filtro adicional “mujeres y humanos”, obteniendo 66 artículos. Se han desechado los que no estudiaban el objetivo del estudio; los que carecían de abstract y los que no habían sido publicados en inglés o español. A su vez, se ha implantado un sistema de calidad interno que verificara el método elegido, el cual consistió en repetir la búsqueda en “Excerpta Médica” (EBMS) y en el “Índice Médico Español” (IME).

De entre todos los artículos, finalmente se seleccionaron 37 artículos que analizaban el papel de los probióticos en la prevención de las recurrencias de las IU en mujeres.

RESULTADOS

De los 37 artículos, 25 son revisiones bibliográficas(2-26), 6 son ensayos clínicos aleatorizados, controlados y randomizados (27-32) y el resto estudios piloto y de casos y controles prospectivos (33-38). Aunque se han analizado todos los artículos, nos hemos centrado en los ensayos clínicos aleatorizados, y en los estudios de casos-controles.

Dada la falta de homogeneidad de los estudios, no ha sido posible agruparlos, por lo que a continuación exponemos los resultados de dichos estudios

Beerepoot MA et al. (27), realizan un ensayo clínico, randomizado, a doble ciego, con 252 mujeres postmenopáusicas con IU recurrentes que recibieron durante 12 meses una profilaxis con trimetropin-sulfametoxazol (TMP / SMX) 480mg una vez al día o una cápsula oral que contiene 10⁹ unidades formadoras de colonias de *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 y *Lactobacillus reuteri* RC-14 dos veces al día. Se valoró la media del número de IU sintomáticas en el año anterior al inicio de la intervención, la proporción de participantes con al menos una IU durante 12 meses, tiempo hasta la primera infección y el desarrollo de resistencia antibiótica a *Escherichia coli*.

La media del número de IU sintomáticas fue de 7,0 en el grupo de TMP / SMX, y 6,8 en el grupo de los *Lactobacillus*. En el análisis por intención de tratar, después de 12 meses de profilaxis, estas cifras fueron de 2,9 y 3,3, respectivamente. Por lo menos una IU sintomática se produjo en el 69,3% y el 79,1% de los participantes que recibieron TMP / SMX y *Lactobacillus* respectivamente, la mediana del tiempo hasta la primera IU fue de 6 y 3 meses, respectivamente. Después de 1 mes de profilaxis con TMP / SMX, la resistencia a TMP / SMX, trimetropin y amoxicilina había pasado de aproximadamente el 20%-40% al 80%-95% en *E. coli* de las heces y la orina procedentes de mujeres asintomáticas y en *E. coli* responsable de las IU. Durante los 3 meses siguientes a la interrupción de TMP / SMX, los niveles de resistencia disminuyeron gradualmente. La resistencia no aumentó durante la profilaxis con *Lactobacillus*.

De este estudio, se deduce que en las mujeres postmenopáusicas con IU recurrentes, *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 y *Lactobacillus reuteri* RC-14 no cumplen con los criterios de no inferioridad en la prevención de las IU en comparación con TMP / SMX. Sin embargo, a diferencia del TMP / SMX, los *Lactobacillus* no aumentan la resistencia a los antibióticos.

Kontiohari T et al. (28), llevaron a cabo un estudio controlado, aleatorizado de 12 meses de duración con el objetivo de determinar si las recurrencias de la IU pueden prevenirse con el zumo de arándano rojo o con la ingesta *Lactobacillus* GG.

150 mujeres con IU causadas por *Escherichia coli* fueron asignadas al azar en tres grupos. A un grupo se administró 50 ml de zumo de arándano rojo concentrado al día durante seis meses, a otro 100 ml de una bebida de *Lactobacillus* cinco días a la semana durante un año, y sobre otro grupo no se realizó ninguna intervención.

La tasa acumulada de la primera recurrencia de IU durante el seguimiento de 12 meses difirió significativamente entre los grupos (P= 0,048). A los seis meses, ocho (16%) mujeres en el grupo de arándano, 19 (39%) en el grupo del *Lactobacillus*, y 18 (36%) en el grupo de control habían tenido al menos una recurrencia. Se trata de una reducción del 20% en el riesgo absoluto en el grupo de arándano en comparación con el grupo control. De este ensayo podemos concluir que el consumo regular de zumo de arándano, pero no la ingesta de *Lactobacillus* parece reducir la recurrencia de la IU.

Stapleton AE et al. (29), realizan un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en fase 2 empleando óvulos de *Lactobacillus crispatus* CTV-05 (Lactin-V) en las mujeres con IU. Los principales objetivos del estudio fueron evaluar la capacidad del probiótico para reducir la incidencia de recurrencias IU, evaluar si se lograba la colonización vaginal del probiótico, evaluar los efectos sobre la microbiota vaginal de las mujeres después del tratamiento para la infección urinaria y confirmar la seguridad del probiótico.

Se reclutaron mujeres premenopáusicas con cistitis sintomática no complicada. Las participantes elegidas tenían una historia de al menos 1 IU sintomática tratada en últimos 12 meses anteriores a la IU actual. Fueron tratadas de la IU aguda en la primera visita con terapia estándar. En la 2ª visita, prevista a los 7-10 días después del tratamiento de la IU, las participantes fueron asignadas al azar para recibir Lactin-V (cápsulas de gelatina sin aplicador, dosis de 10⁸ UFC / ml de *Lactobacillus crispatus* CTV-05) o placebo una vez al día durante 5 días. Luego, las participantes se auto administraron óvulos vaginales una vez por semana durante 10 semanas. Se siguieron a la 1ª semana (visita 3) y 10 semanas (visita 4) después de haber comenzado el estudio y para las IU sintomáticas. En visitas rutinarias de seguimiento, las participantes se sometieron a una entrevista estructurada, incluyendo una revisión de los eventos adversos, y una exploración física, que incluye lo siguiente: la evaluación de la apariencia de los genitales externos; examen de la vagina y el cuello uterino, el examen bimanual; análisis del flujo vaginal, tira reactiva de orina para identificar leucocitos, nitritos y sangre.

Las muestras de frotis vaginal se sometieron a la amplificación en tiempo real mediante PCR de los genes ARN

ribosómico 16S (ARNr) de *Lactobacillus crispatus* para evaluar la colonización vaginal. Los participantes que desarrollaron IU sintomática durante el seguimiento del estudio fueron tratados y continuó en el estudio.

Se analizó el nivel de colonización de *Lactobacillus crispatus* comparándolo al final del estudio en los 2 grupos de participantes, así como los patrones de colonización en el transcurso del estudio en cada uno de los participantes. Un alto nivel de colonización de *Lactobacillus crispatus* se define cuando hay \geq de 10^6 copias del gen 16S de ARN de *Lactobacillus crispatus* por hisopo, mientras que niveles bajos de colonización se definió como tener, menos de 10^6 copias de 16S ARN de genes de *Lactobacillus crispatus* por hisopo. Un patrón de colonización de alto nivel se definió dentro de cada participante cuando se demostraba un alto nivel de colonización de *Lactobacillus crispatus* en la primera visita de seguimiento (visita 3) y mantenía este nivel a lo largo del seguimiento (visita 4). Un patrón de colonización de bajo nivel se define como todos los otros patrones que no cumplan estos criterios.

Siete (15%) de las mujeres que recibieron Lactin-V tuvieron al menos 1 IU en comparación con 13 (27%) de las mujeres que recibieron placebo (RR = 0,5, IC 95% 0,2 a 1,2). La prevalencia de IU por *E. coli* fue similar en los 2 grupos (prevalencia en el grupo de Lactin-V fue del 75%; prevalencia en el grupo placebo, 69%). Sobre la base del análisis de la PCR, la mayoría de las mujeres que recibieron Lactin-V alcanzaron un alto nivel de colonización vaginal con *Lactobacillus crispatus*. En la visita final a las 10 semanas (visita 4), la prevalencia de un alto nivel de colonización de *Lactobacillus crispatus* entre los receptores de Lactin-V fue en 39 (93%) de los 42 participantes, en comparación con el 30 (68%) de los 44 receptores de placebo (P=0,004). Las mujeres que recibieron Lactin-V y lograron un patrón de alto nivel de colonización vaginal por *Lactobacillus crispatus* durante todo el estudio tuvieron una reducción significativa en el riesgo de IU, mientras que cuando este patrón de colonización de alto nivel se produjo en las mujeres que recibieron placebo, no fue protector (RR para Lactin-V: 0,07; RR para el placebo: 1,1). No hubo diferencias significativas en los organismos causantes de eventos de IU en los 2 grupos del estudio.

En resumen, se observó que Lactin-V redujo el riesgo de IU respecto a placebo. Se alcanzó un alto nivel de colonización vaginal en la mayoría de las mujeres, y este fue bien tolerado.

Baerheim A et al. (30), realizaron un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, mediante la administración de óvulos de *Lactobacillus* para la prevención de la IU recurrente en 47 mujeres. A las pacientes se administraron óvulos vaginales que contenían *Lactobacillus rhamnosus* (mayor o igual de $7,5 \times 10^8$ UFC por óvulo) o placebo dos veces por semana durante 26 semanas. Las participantes del estudio tenían un historial de 3 o más episodios de los síntomas de IU durante 12 meses, y no recibieron tratamiento antibiótico durante las 3 semanas antes de la iniciación del estudio. No se observaron diferencias en la tasa de infección entre los dos grupos. La tasa de incidencia entre el grupo de tratamiento y el grupo placebo fue de 1,41 (IC 95% 0,88 a 1,98). Los *Lactobacillus* no se encontraron más frecuentemente en las muestras periuretrales en el grupo de tratamiento que en el grupo control.

Reid G et al. (1995) (31), en otro estudio aleatorizado, a doble ciego, comparó el efecto de los *Lactobacillus* y el factor de crecimiento *Lactobacillus* (LGF) en la recurrencia de la infección urinaria en 55 mujeres premenopáusicas. Las participantes elegidas tenía una historia de \geq 4 IU en los últimos 12 meses (cada episodio requirió terapia antimicrobiana) y 2 urocultivos documentados con \geq $1,0 \times 10^5$ UFC/ml, o habían recibido a largo plazo (> 3 meses) dosis bajas de terapia antimicrobiana para el tratamiento de la IU recurrente. Durante un tiempo se administró una terapia antimicrobiana que se suspendió 1 mes antes de iniciar el ensayo. Las pacientes fueron asignadas al azar a recibir una vez por semana óvulos vaginales que contienen o bien *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 y *Lactobacillus fermentum* B-54 (\geq $1,0 \times 10^9$ UFC por supositorio) o LGF durante 12 meses. No hubo diferencias significativas en el número de IU recurrentes en los 12

meses de seguimiento entre el grupo que recibió los *Lactobacillus* y el grupo que recibió LGF; la incidencia media de las IU en los 2 grupos fue de 1,6 y 1,3 por paciente y año, respectivamente. Sin embargo, estas tasas, fueron un 73% más bajas que los del año anterior a la profilaxis (6,0 por paciente por año en ambos grupos; P = 0,001). 17 de 20 IU en el grupo probiótico se produjo durante el primer mes de tratamiento, en comparación con 5 de 20 IU en el grupo LGF.

Reid G et al. (1992)(32), realizaron un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado a doble ciego, en el que evaluaron las tasas de recurrencia de IU con una pauta corta de terapia antimicrobiana seguido de óvulos vaginales de *Lactobacillus* en 41 mujeres premenopáusicas. Después de confirmarse un resultado positivo en las pruebas para la bacteriuria ($>$ $1,0 \times 10^5$ UFC/ml) y la sensibilidad a norfloxacino y TMP / SMX, las participantes recibieron durante 3 días norfloxacino 400 (n = 20) o TMP / SMX 160/800mg (n = 20) una vez al día. En el último día de tratamiento oral, las pacientes fueron asignadas al grupo de administración de óvulos vaginales que contenían un liofilizado de *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 y *Lactobacillus fermentum* B-54 (\geq $1,6 \times 10^9$ UFC por óvulo) o un control con óvulos que contienen leche esterilizada desnatada en polvo dos veces por semana durante 2 semanas y una vez al final de los 2 meses siguientes (duración total del tratamiento, 2,5 meses). Las muestras para el cultivo de orina se obtuvieron durante las visitas de seguimiento a las 48 horas, 2 semanas, 5 semanas, 3 meses y 6 meses. No hubo diferencias significativas en la tasa de recurrencia de IU sintomáticas durante 6 meses en el grupo de los antibióticos más *Lactobacillus* en comparación con el grupo de antimicrobianos más placebo (21% y 47%, respectivamente). Después 3 días de tratamiento con norfloxacino o TMP / SMX, no hubo diferencias significativas en las tasas de erradicación bacteriana (100% y 95%, respectivamente) o recurrencia.

Kontiokari T et al. (33), estudiaron los factores de riesgo alimentarios y de otro tipo para la IU en mujeres en edad fértil mediante un estudio de casos y controles. 139 mujeres (edad media: 30,5 años) con diagnóstico de IU aguda se compararon con 185 mujeres de la misma edad sin episodios de IU durante el pasado. Los datos sobre los hábitos de las mujeres, el estilo de vida y dieta fueron recogidos mediante un cuestionario. Observaron que el consumo frecuente de zumos de arándanos y especialmente productos lácteos fermentados que contienen bacterias probióticas se asoció con un menor riesgo de recurrencia de la IU: la OR para la IU fue de 0,66 (IC 95%: 0,48 a 0,92) por cada 2 dL de zumo. La preferencia por el zumo de arándano sobre otros zumos dio una OR de 0,28 (IC 95%: 0,14, 0,56). El consumo de productos lácteos fermentados \geq 3 veces / semana dio un OR de 0,21 (IC 95%: 0,06 a 0,66) en relación con el consumo $<$ 1 vez / semana. La frecuencia de relaciones sexuales se asoció con un mayor riesgo de infección del tracto urinario (OR de \geq 3 veces / semana en comparación con $<$ 1 vez / semana: 2,7, IC 95%: 1,16 a 6,2). En conclusión, los hábitos alimentarios parecen ser un importante factor de riesgo para la recurrencia de IU en mujeres en edad fértil, y la orientación alimentaria puede ser un primer paso hacia la prevención.

DISCUSIÓN

La IU es la infección bacteriana más frecuente en las mujeres jóvenes y de edad avanzada. En todo el mundo, se estima que algunos cientos de millones de mujeres padecen una IU anualmente. Esta cifra puede ser incluso una subestimación, dado que la incidencia de IU no complicada en mujeres es de 0.5 episodios/persona/año, con una tasa de recurrencia que oscila entre el 27 y 48%. También suponen un problema en embarazadas afectando alrededor del 5%, y de estas, el 20% pueden desarrollar una pielonefritis aguda.

Sólo en los EE.UU, el coste anual que suponen en los servicios sanitarios es asombroso, alcanzando los 2 billones de dólares, siendo de 6 billones a nivel mundial (39).

El ascenso de microorganismos desde la uretra es la vía más frecuente que produce las IU, especialmente por microorganismos de origen intestinal (es decir, *Escherichia coli*

y otras enterobacterias). Esto ofrece una explicación lógica de la mayor frecuencia de IU en las mujeres que en los hombres, ya que a partir de la colonización vaginal por parte de estos microorganismos, pasan fácilmente a la uretra y posteriormente a la vejiga.

El aumento progresivo de resistencias a los antibióticos usados habitualmente para el tratamiento de las IU, ha llevado a buscar otras estrategias terapéuticas, como es la restauración de la flora vaginal con *Lactobacillus*, o la ingesta de zumo de arándanos rojo los cuales inhiben la unión de las bacterias a la mucosa urotelial reduciendo de este modo la recurrencia de la IU.

Los probióticos han sido definidos como “microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio para la salud del huésped”. La observación original de los efectos positivos de estas bacterias la hizo Ilya Metchnikoff, científico ruso del Instituto Pasteur que consiguió el premio Nobel en 1908, el cual teorizó que el ácido láctico de las bacterias era el responsable de la longevidad de unos campesinos búlgaros que consumían grandes cantidades de yogurt (40). Desde ese momento, los probióticos se han convertido en una industria de billones de dólares, ayudado por su categorización de “suplementos dietéticos”, los cuales no están sujetos a la evaluación rigurosa de US Food and Drug Administration (FDA). Por tanto, dicho organismo (FDA) no ha aprobado actualmente ningún probiótico para uso terapéutico. A las industrias que estén interesadas en potenciar el efecto terapéutico de los probióticos se le exige probar su eficacia mediante ensayos clínicos controlados, aleatorizado incluyendo resultados sobre la colonización exitosa local y la cepa específica, e información sobre la integridad del producto y estabilidad (12). De igual forma, existe una legislación de la Comunidad Europea que regula la comercialización y el uso de probióticos, suplementos dietéticos y alimentos funcionales (41).

Tanto la Organización Mundial de la salud (WHO) como la Organización Alimentaria y Agrícola de las Naciones Unidas (FAO) concluyen que los probióticos pueden ser reconocidos como seguros. Sin embargo, referente a algunas publicaciones, estas organizaciones afirman que los probióticos pueden ser teóricamente responsables de 4 tipos de efectos: (1) infecciones sistémicas, (2) actividades metabólicas perjudiciales, (3) estimulación inmunitaria excesiva en individuos susceptibles y (4) transferencia de genes. Estos efectos adversos se observan normalmente en pacientes inmunocomprometidos (42).

El biofilm bacteriano que cubre las células epiteliales del tracto genital en una mujer sana contiene elevadas poblaciones de *Lactobacillus*, y cuando existe deficiencia de ellos (fluctuaciones hormonales fisiológicas, tratamiento antimicrobiano, espermicidas, etc.) la barrera natural contra los potenciales microorganismos patógenos se altera y aumenta el riesgo de colonización por uropatógenos.

Las especies que están presentes en la microbiota vaginal varían de una mujer premenopáusica a otra postmenopáusica. La flora microbiana de una mujer sana premenopáusica está dominada generalmente por especies de *Lactobacillus*, siendo las más comunes *L. iners*, *L. crispatus*, *L. gasseri* y *L. jensenii*, seguidos por *L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. brevis*, *L. casei*, *L. vaginalis*, *L. delbrueckii*, *L. salivarius*, *L. reuteri* y *L. rhamnosus*. Factores como los cambios hormonales (principalmente estrógenos), pH vaginal y contenido en glucógeno puede afectar a la microbiota vaginal.

El papel defensivo de los *Lactobacillus* se le otorga a su simbiosis con patógenos potenciales, a la capacidad de producir sustancias antimicrobianas, tales como el peróxido de Hidrógeno el cual inhibe el crecimiento del patógeno, la producción de biosurfactantes que inhiben la adherencia bacteriana y su capacidad para cebar macrófagos, leucocitos, citoquinas y otras defensas del huésped (43).

Es conocido que *L. rhamnosus* GR-1 y *L. reuteri* RC-14 inhibe la adhesión de uropatógenos, entre ellos *Escherichia coli*. Los últimos hallazgos al respecto, muestran que *Lactobacillus* puede inducir un stress sobre la membrana externa de *Escherichia coli* afectando de este modo adversamente a la estructura de

las fimbrias y sobrerregulando dos proteínas de la membrana externa, *OmpA* y *OmpX*, que juegan un papel en la respuesta al stress. Tanto *OmpA* y *OmpX* son altamente inmunógenas, y su sobrerregulación puede también inducir una respuesta inmune antimicrobiana en el huésped (44).

Durante mucho tiempo los clínicos han recomendado, de manera poco concreta, la administración de probióticos en la vagina para el restablecimiento de la flora vaginal habitual, si bien el conocimiento de las cepas más adecuadas, la duración del tratamiento y la formulación más apropiada han sido descritas recientemente. Los tres probióticos más ampliamente utilizados en este campo son *L. rhamnosus* GR-1, *L. fermentum* RC-14 y *L. crispatus* CTV-05.

Los estudios analizados en esta revisión carecen de homogeneidad entre sí, lo que ha impedido poder agrupar los datos y por tanto poder haber realizado un meta-análisis que nos hubiera permitido obtener unas conclusiones más firmes al respecto.

El número de ensayos clínicos es escaso, tan solo 6 en toda la literatura revisada, al igual que los estudios de casos y controles (sólo 1) (33). Además, solo el estudio de Beerepoot MA et al. (27), compara la eficacia de la administración oral de *Lactobacillus* con un antibiótico. El resto lo comparan con placebo (28, 29, 30) frente a arándanos (28), factor de crecimiento *Lactobacillus* (LGF) (31) o liofilizado de leche fermentada (32).

Los resultados obtenidos no son del todo concluyentes ya que salvo el estudio de Stapleton AE et al. (29), donde la administración de óvulos con *Lactobacillus* es superior a placebo en la prevención de recurrencias de IU, el resto no muestra una superioridad al respecto. Además es el único que utiliza *Lactobacillus crispatus* CTV-05, lo que puede llevar a la conclusión de que esta cepa es más eficaz que las otras.

El tamaño muestral, en la mayoría de los casos, es pequeño. El tiempo de seguimiento también es escaso, siendo los estudios más largos tan solo a doce meses (27, 28, 31) lo cual impide valorar los efectos a largo plazo derivados de su administración prolongada sobre la microbiota vaginal, y sobre la disminución de las recurrencias.

Actualmente, la dosis mínima terapéutica de un probiótico recomendada por día es de 10^8 – 10^9 UFC⁴². Respecto a la vía de administración, la mayoría de los ensayos clínicos que muestran unos resultados concluyentes favorables sobre el uso de *Lactobacillus* en la prevención de las IU, los han aplicado en forma de óvulos vaginales (29, 30, 31, 32).

CONCLUSIONES

La aplicación de microorganismos probióticos en urología data de la primera mitad del siglo 20, pero es en las últimas dos décadas, cuando han cobrado un especial interés en la prevención de las infecciones urogenitales.

A pesar de que el número de ensayos clínicos aleatorizados, randomizados es escaso en la literatura, así como los tamaños muestrales utilizados, la mayoría de los estudios apuntan al efecto beneficio de los probióticos, predominantemente su uso mediante óvulos vaginales, para la prevención de las IU recurrentes en mujeres. Sin embargo, son necesarios un mayor número de estudios, con muestras más amplias para llegar a una conclusión más firme en los distintos campos de su aplicación.

REFERENCIAS

1. Miller LG, Tang AW. Treatment of uncomplicated urinary tract infections in an era of increasing antimicrobial resistance. *Mayo Clin Proc* 2004; 79; 1048-54.
2. Schneeberger C, Geerlings SE, Middleton P, Crowther CA. Interventions for preventing recurrent urinary tract infection during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 11:CD009279.
3. Nosseir SB, Lind LR, Winkler HA. Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: a review. *J Womens Health (Larchmt)* 2012;

21:347-54.

4. Waigankar SS, Patel V. Role of probiotics in urogenital healthcare. *J Midlife Health*. 2011; 2:5-10.

5. Reid G, Dols J, Miller W. Targeting the vaginal microbiota with probiotics as a means to counteract infections. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009; 12:583-7.

6. Abad CL, Safdar N. The role of lactobacillus probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections—a systematic review. *J Chemother*. 2009; 21:243-52.

7. Barrons R, Tassone D. Use of Lactobacillus probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. *Clin Ther*. 2008; 30:453-68.

8. Martín R, Soberón N, Vázquez F, Suárez JE. Vaginal microbiota: composition, protective role, associated pathologies, and therapeutic perspectives. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008; 26:160-7.

9. Borchert D, Sheridan L, Papatsoris A, Faruqu Z, Barua JM, Junaid I, et al. Prevention and treatment of urinary tract infection with probiotics: Review and research perspective. *Indian J Urol*. 2008; 24:139-44.

10. Falagas ME, Betsi GI, Tokas T, Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women: a review of the evidence from microbiological and clinical studies. *Drugs*. 2006; 66:1253-61.

11. Reid G, Bruce AW. Probiotics to prevent urinary tract infections: the rationale and evidence. *World J Urol*. 2006; 24:28-32.

12. Reid G, Burton J, Devillard E. The rationale for probiotics in female urogenital healthcare. *MedGenMed*. 2004; 6:49.

13. Reid G, Bruce AW. Urogenital infections in women: can probiotics help? *Postgrad Med J*. 2003; 79:428-32.

14. Bruce AW, Reid G. Bruce AW, Reid G. Probiotics and the urologist. *Can J Urol*. 2003; 10:1785-9.

15. Miller JL, Krieger JN. Urinary tract infections cranberry juice, underwear, and probiotics in the 21st century. *Urol Clin North Am*. 2002; 29:695-9.

16. Reid G. Probiotics for urogenital health. *Nutr Clin Care*. 2002; 5:3-8.

17. Reid G. The role of cranberry and probiotics in intestinal and urogenital tract health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2002; 42:293-300.

18. Reid G, Burton J. Use of Lactobacillus to prevent infection by pathogenic bacteria. *Microbes Infect*. 2002; 4:319-24.

19. Reid G, Bruce AW. Could probiotics be an option for treating and preventing urogenital infections?. *Medscape Womens Health*. 2001; 6:9.

20. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents*. 2001; 17:259-68.

21. Elmer GW. Probiotics: "living drugs". *Am J Health Syst Pharm*. 2001; 58:1101-9.

22. Reid G. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73:437S-443S.

23. Reid G. Probiotic Therapy and Functional Foods for Prevention of Urinary Tract Infections: State of the Art and Science. *Curr Infect Dis Rep*. 2000; 2:518-522.

24. Barbés C, Boris S. Potential role of lactobacilli as prophylactic agents against genital pathogens. *AIDS Patient Care STDs*. 1999; 13:747-51.

25. Reid G. Potential preventive strategies and therapies in urinary tract infection. *World J Urol*. 1999; 17:359-63.

26. Reid G, Bruce AW, McGroarty JA, Cheng KJ, Costerton JW. Is there a role for lactobacilli in prevention of urogenital and intestinal infections? *Clin Microbiol Rev*. 1990; 3:335-44.

27. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, van der Wal WM, de Borgie CA, de Reijke TM, et al. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 2012; 172:704-12.

28. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG

drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ*. 2001; 322:1571.

29. Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, Fredricks DN, Roberts PL, Czaja CA, et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a Lactobacillus crispatus probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis*. 2011; 52:1212-7.

30. Baerheim A, Larsen E, Digranes A. Vaginal application of lactobacilli in the prophylaxis of recurrent lower urinary tract infection in women. *Scand J Prim Health Care*. 1994; 12:239-43.

31. Reid G, Bruce AW, Taylor M. Instillation of Lactobacillus and stimulation of indigenous organisms to prevent recurrence of urinary tract infections. *Microecol Ther*. 1995; 23: 32-45.

32. Reid G, Bruce AW, Taylor M. Influence of three-day antimicrobial therapy and lactobacillus vaginal suppositories on recurrence of urinary tract infections. *Clin Ther*. 1992; 14:11-6.

33. Kontiokari T, Laitinen J, Järvi L, Pokka T, Sundqvist K, Uhari M. Dietary factors protecting women from urinary tract infection. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77:600-4.

34. Juárez Tomás MS, Saralegui Duhart CI, De Gregorio PR, Vera Pingitore E, Nader-Macías ME. Urogenital pathogen inhibition and compatibility between vaginal Lactobacillus strains to be considered as probiotic candidates. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011; 159:399-406.

35. McMillan A, Dell M, Zellar MP, Cribby S, Martz S, Hong E, et al. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2011; 86:58-64.

36. Uehara S, Monden K, Nomoto K, Seno Y, Kariyama R, Kumon H. A pilot study evaluating the safety and effectiveness of Lactobacillus vaginal suppositories in patients with recurrent urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2006; 28 Suppl 1:S30-4

37. Colodner R, Edelstein H, Chazan B, Raz R. Vaginal colonization by orally administered Lactobacillus rhamnosus GG. *Isr Med Assoc J*. 2003; 5(11):767-9.

38. Reid G, Bruce AW, Fraser N, Heinemann C, Owen J, Henning B. Oral probiotics can resolve urogenital infections. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2001; 30:49-52.

39. Foxman B, Barlow R; D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated cost. *Ann Epidemiol* 2000; 10: 509-15.

40. Parkes GC. An overview of probiotics and prebiotics. *Nurs Stand*. 2007; 21:43-7.

41. Coppens P, Fernandes da Silva M, Pettman S. European regulations on nutraceuticals, dietary supplements and functional foods: A framework based on safety. *Toxicology* 2006; 221: 59-74.

42. Hoels CE, Altwein JE. The Probiotic Approach: An Alternative Treatment Option in Urology. *Eur Urol* 2005; 47: 288-96.

43. Reid G, Bruce AW. Selection of Lactobacillus strains for urogenital probiotic applications. *J Infect Dis* 2011; 183: 77-80.

44. Cadieux PA, Burton J, Devillard E, Reid G. Lactobacillus by-products inhibit the growth and virulence of uropathogenic Escherichia coli. *J Physiol Pharmacol*. 2009; 60 Suppl 6:13-8.

Lesiones cutáneas con exacerbación perimenstrual: un reto diagnóstico

Skin lesions with perimenstrual exacerbation: a diagnosis challenge

Blasco Morente Gonzalo¹, Morales Larios Elisa³, Valenzuela Salas Ignacio¹, Martínez García Eliseo¹, Garrido Colmenero Cristina¹, Martín Castro Aurelio², Latorre Fuentes José María¹

¹Unidad de Gestión Clínica Dermatología Médico Quirúrgica y Venereología. Hospital Virgen de las Nieves. Granada

²Unidad de Gestión Clínica Anatomía Patológica. Hospital Virgen de las Nieves. Granada

³Unidad de Dermatología Médico Quirúrgica y Venereología. Hospital Alta Resolución Guadix. Granada

Resumen

La dermatitis herpetiforme (DH) es una dermatosis ampollosa autoinmune subepidérmica de curso crónico, considerada como la expresión cutánea de la intolerancia al gluten. Forma parte de un abanico de patologías que tienen en común la sensibilidad a este componente, aunque solo un bajo porcentaje de pacientes desarrollará un cuadro de enteropatía sensible al gluten con malabsorción clínica. Se manifiesta mediante una erupción papulovesicular pruriginosa de predominio en superficies de extensión y nalgas. El estudio inmunológico puede en algunos casos no ser específico, pero se considera patognomónico los depósitos granulares de IgA en la unión dermoepidérmica. El tratamiento se basa en la dieta estricta libre de gluten (DSG) y el uso adicional de dapsona para las manifestaciones cutáneas. Presentamos dos casos de pacientes con brotes de dermatitis polimorfa e inespecífica de años de evolución y predominio perimenstrual, que precisaron múltiples tratamientos y pruebas complementarias hasta la positividad y confirmación del diagnóstico de DH.

Abstract

Dermatitis herpetiformis (DH) is an autoimmune subepidermal bullous dermatosis of chronic course, considered the cutaneous expression of gluten intolerance. It's part of a range of pathologies that have in common the sensitivity to this component, but only a small percentage of patients develop gluten sensitive enteropathy with clinical malabsorption. The clinic is manifested by a predominantly papulovesicular rash pruritic, in extension surfaces and buttocks. Immuno-pathological study may not be specific in some cases, but it's considered pathognomonic the presence of IgA granular deposits in the dermoepidermal junction. Treatment is based on strict gluten free diet (GFD) and the additional use of dapsone for cutaneous manifestations. We present two patients with polymorphous and unspecific dermatitis for years and perimenstrual outbreaks, which required multiple treatments and laboratory tests to confirm the diagnosis of DH.

Palabras clave: Dermatitis herpetiforme, celiaquía, intolerancia al gluten, perimenstrual.

Keywords: Dermatitis herpetiformis, celiac disease, gluten sensitivity, perimenstrual.

INTRODUCCIÓN

La dermatitis herpetiforme (DH) es una dermatosis ampullosa autoinmune subepidérmica crónica con curso intermitente y posible exacerbación perimenstrual. Presenta una erupción polimorfa de aspecto papulovesicular, ampullosa, eccematoso y urticariforme muy pruriginosa. Las vesículas pueden pasar desapercibidas, aunque dejan pigmentación residual (1,2). Las lesiones se distribuyen de manera simétrica en nalgas, espalda y superficie de extensión de codos (2). Puede haber afectación de mucosa oral o genital, pero es excepcional. Su etiología es desconocida, aunque se considera la expresión cutánea de la enteropatía sensible al gluten (ESG) desde que Sardy demostró que

la transglutaminasa epidérmica era el autoantígeno de esta patología y la ESG (3). Está asociada a antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad clase II HLA-DQ2 en más del 90% de los casos y con el DQ8 (5%), de forma análoga a la ESG. La mayoría tienen algún grado de ESG, pero solo el 20% desarrollará un cuadro de con malabsorción clínica y bioquímicamente compatible. La clínica suele comenzar a partir de los 20 años de edad. Existe predominio masculino en adultos (2/1) y femenino en la infancia. La prevalencia es 10,4-11,2 por 100000 habitantes, mayor en raza caucásica y países nórdicos (2).

Presentamos dos casos de pacientes con clínica de DH de predominio perimenstrual de años de evolución.

CASO CLÍNICO

Caso 1

Mujer de 48 años sin antecedentes de interés. En la pubertad padeció brotes de lesiones papulovesiculares diagnosticados de dermatitis atópica y tratados con corticoides tópicos y por vía oral. Posteriormente presentó lesiones eritematosas con vesícula central muy pruriginosas que aparecían en los días previos a la menstruación y que mejoraron con tratamiento con etinilestradiol 35mcg/acetato de ciproterona 2mg, siendo diagnosticada de dermatitis autoinmune por progesterona. Durante los años siguientes, las titulaciones de anticuerpos anticeliaquía fueron negativas y una biopsia cutánea era sugerente de eritema multiforme. En julio de 2011 refería empeoramiento de su clínica cutánea a en relación con la perimenopausa, por lo que se auto medicaba con antihistamínicos y corticoides tópicos. En marzo de 2012 presentó lesiones poliformas de aspecto eczematoso y vesicular, de manera simétrica, muy pruriginosas, en zonas de extensión de rodillas, nalgas e interescapular. Sin clínica digestiva ni otra manifestación sistémica. En este momento las manifestaciones clínicas era sugerentes de DH, por lo que instauramos dieta sin gluten (DSG). A los dos meses acudió con lesiones vesiculares sobre base eritematosa y excoriaciones en la región interescapular, sacra y muslos (Figura 1), por lo que se realizó biopsia cutánea y solicitamos analítica general con autoanticuerpos de celiaquía, antinucleares, anti-Ro y La; función tiroidea y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD-).



Figura 1: Vesículas, excoriaciones y alguna pústula en la región sacra.

La analítica general, función tiroidea y actividad de G6PD- fue normal y los autoanticuerpos negativos. El estudio histológico inicial mostró una vesiculación subepidérmica multilocular con edema, fibrina y microabscesos de neutrófilos en la punta de las papilas dérmicas; el infiltrado se extendía a dermis, donde se observaba leucocitoclasia. Los hallazgos eran sugerentes de DH. Insistimos en continuar DSG e iniciamos tratamiento con sulfona 100mg cada 24h. Además, se programó una endoscopia digestiva alta con toma de biopsia cuyo resultado fue normal. A

los cuatro meses de iniciar la DSG correcta, la clínica persistía. Por ello tomamos una nueva biopsia y añadimos al tratamiento la retirada de los yoduros de la dieta, principalmente la sal yodada. Una nueva biopsia para inmunofluorescencia fue diagnóstica para DH con depósito granular de Ig A en la membrana basal (Figura 2). A los seis meses con DSG las manifestaciones clínicas había desaparecido. Actualmente continua asintomática en tratamiento con DSG y sin yoduros.

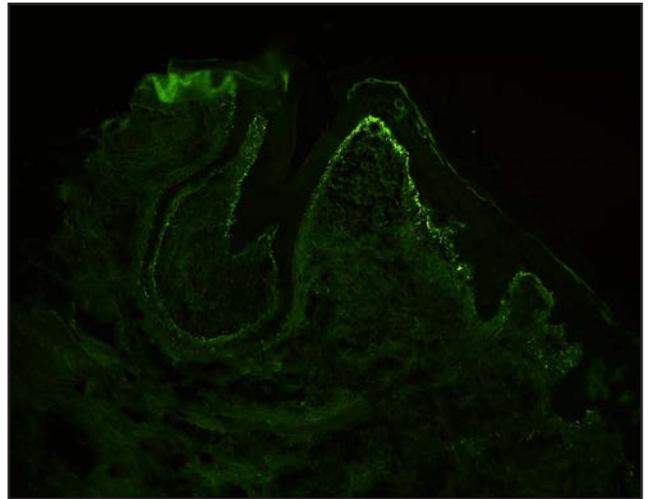


Figura 2: Imagen de inmunofluorescencia directa en la que se observa depósito granular de IgA en la membrana basal epidérmica de piel de aspecto normal, diagnóstica de dermatitis herpetiforme.

Caso 2

Mujer de 32 años, sin antecedentes de interés. Presentaba brotes de papulovesículas muy pruriginosas en superficie de extensión de codos y en región sacra desde los 26 años. Fue atendida en varias ocasiones en consultas de dermatología, siendo diagnosticada de dermatitis atópica y tratada con corticoides tópicos y orales. Acude a nuestra consulta en marzo de 2012 presentando vesículas excoriadas y costras en tronco y áreas de extensión de codos y rodillas con intenso prurito, que relacionaba con el período perimenstrual (Figura 3), sin otra clínica asociada.



Figura 3: Vesículas excoriadas y costras en codo.

Sospechamos una DH por lo que tomamos una biopsia cutánea, instauramos DSG. La analítica general, autoanticuerpos y función tiroidea fue normal. El informe anatomopatológico mostró un infiltrado de neutrófilos en las papilas dérmicas, con formación de vesículas en la unión dermoepidérmica y la

inmunofluorescencia directa detectó depósitos granulares de Ig A en las papilas dérmicas de piel adyacente a la lesión. El estudio digestivo fue anodino. Desde los tres meses del inicio de la DSG y hasta la actualidad se encuentra asintomática.

DISCUSIÓN

Los brotes y exacerbaciones perimenstruales de dermatosis crónicas son frecuentes, como en el acné, psoriasis, eccema dishidrótico, liquen plano, lupus eritematoso, eritema multiforme, urticaria, rosácea, melasma y dermatitis autoinmune por progesterona. Hace 120 años, cuando Duhring y Brocq describieron la DH, hicieron referencia a exacerbaciones perimenstruales, pero existen muy pocos casos descritos en la literatura (1,4,5). Los cambios hormonales periódicos y el incremento de vascularización cutánea, seborrea y edema dérmico durante el periodo perimenstrual puede explicar el agravamiento o brote de estas enfermedades (6). El predominio masculino en adultos (2/1) de la DH puede reflejar un efecto protector de los estrógenos frente a esta patología (1,6). La dermatitis autoinmune por progesterona es una erupción polimorfa vesicular, papular, eczematososa y ampollosa con brotes perimenstruales, pudiendo confundirse con DH, como el caso 1 (1). Las lesiones cutáneas de DH son polimorfas e inespecíficas, por lo que el diagnóstico diferencial es amplio: dermatitis atópica, escabiosis, urticaria papular, excoriaciones neuróticas, penfigoide ampoloso y gestacional y dermatosis por Ig A lineal. Nuestras pacientes no padecían clínica digestiva y los estudios de ESG fueron negativos, algo que podría corresponder a una celiaquía latente o potencial, donde serología, biopsia intestinal y clínica pueden ser inexistentes. Casi todos los pacientes padecen cierto grado de atrofia de vellosidades intestinales parcheada, por lo que no siempre se evidencia (2). Los autoanticuerpos no van dirigidos frente a ninguna molécula del complejo de unión dermoepidérmica sino frente a la transglutaminasa epidérmica IgA (TG3) del citoplasma de queratinocitos epidérmicos, homóloga a la tisular (TG2). Existen anticuerpos antiendomiso IgA y anti-TG2 muy sensibles (próximos al 100%) y específicos (52-100%) de DH y ESG, en el 45% de adultos con DH; parece que sus títulos se correlacionan con el grado de ESG y el cumplimiento de DSG. Otros autoanticuerpos son: anti-TG3, presentes en el 50% de adultos con DH; antirreticulina, específicos pero poco sensibles; anti gliadina IgA, poco específicos y pueden no ser patológicos (2). Los autoanticuerpos se positivizan en menos del 50% de casos. La DH se asocia a patologías autoinmunes, principalmente trastornos tiroideos (15-20% de pacientes), aunque también a anemia perniciosa, diabetes insulino dependiente, lupus eritematoso, vitiligo y síndrome Sjögren. La anatomía patológica muestra acumulación de neutrófilos en papilas dérmicas formando microabscesos en fases tempranas y vesículas subepidérmicas en fases tardías. La histología es inespecífica en el 37% de casos, siendo indistinguible de la enfermedad por depósito lineal de Ig A, erupción ampollar del lupus, penfigoide ampoloso, epidermolísis ampollosa adquirida, eritema multiforme, erupción medicamentosa ampollosa, penfigoide gestacional y otras erupciones ampollosas subepidérmicas. En el caso 1, la biopsia fue diagnóstica al tercer intento lo que indica la dificultad del diagnóstico histológico (2). La inmunofluorescencia directa es característica con un depósito granular de Ig A en membrana basal epidérmica de la piel de aspecto normal; en el caso 1 se encontró a los cuatro meses de iniciar dieta sin gluten; y en el 2 el diagnóstico fue inmediato. El tratamiento es DSG indefinidamente que, además, previene la aparición de linfomas de intestino delgado no Hodgkin de células T, descritos como posible complicación (7). La dapsona es un fármaco bacteriostático de estructura similar a la sulfonamida, útil para esta enfermedad previa comprobación de la actividad de la enzima G6PD-, para inducir remisión de síntomas cutáneos en pocos días, hasta el inicio del efecto de DSG (7). Los yoduros administrados vía oral, usados antes como prueba de provocación con fines diagnósticos, pueden exacerbar o provocar erupciones de DH por estimulación de la quimiotaxis de los polimorfonucleares. En el caso 1 los excluimos de la dieta y la clínica mejoró. En el caso 2 no fue necesario el tratamiento con dapsona ni la retirada de yoduros para obtener la desaparición de la clínica.

CONCLUSIÓN

La DH es una enfermedad ampollosa poco frecuente con clínica polimorfa e histología inespecífica en más del 30% de los casos y los autoanticuerpos son negativos en más del 50% de pacientes. Es necesario un alto índice de sospecha clínica que induzca a solicitar inmunofluorescencia directa y otras pruebas complementarias que apoyen el diagnóstico. Así mismo, los casos presentados muestran un predominio perimenstrual de DH, algo conocido, pero poco referido en la literatura.

REFERENCIAS

1. Leitao EA, Bernhard JD. Perimenstrual nonvesicular dermatitis herpetiformis. *J Am Acad Dermatol.* 1990; 22: 331-4
2. Iranzo Fernández P. Dermatitis herpetiforme. Patogenia, diagnóstico y tratamiento. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2010; 38: 5-15
3. Sardy M, Karpati S, Merkl B et al. Epidermal transglutaminase (tGsk-ke 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med.* 2002; 195: 747-57
4. Duhring L. Dermatitis herpetiformis. *JAMA.* 1884; 3:225-9
5. Brocq L. De la dermatite herpétiforme de Duhring. *Ann Dermatol Syph.* 1888; 9: 1-20
6. Goh CL. Clinician's Photo Guide To Recognizing and Treating Skin Diseases in Women: Part 1. Dermatoses Not Linked to Pregnancy. *Medscape Womens Health.* 1997; 2: 3
7. Fasano A. Novel therapeutic/integrative approaches for celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Clin Dev Immunol.* 2012; 2012: 959061.

Immunology, inflammation and diseases of the eye

Darlene A. Dart, Reza Dana, Patricia D'Amore. Jerry Y. Niederkorn. Ed- Elsevier España 2011

José Luis García Serrano
Profesor asociado de Oftalmología. Universidad de Granada

El libro de la Dra. Dart, escrito en inglés, consta de 55 capítulos y 437 páginas. Cada capítulo consta de un glosario inicial, el desarrollo del artículo, su conclusión y la bibliografía del artículo. Cada capítulo contiene de 1 a 8 figuras en color. Algunas figuras e imágenes histológicas son muy didácticas y de gran calidad.

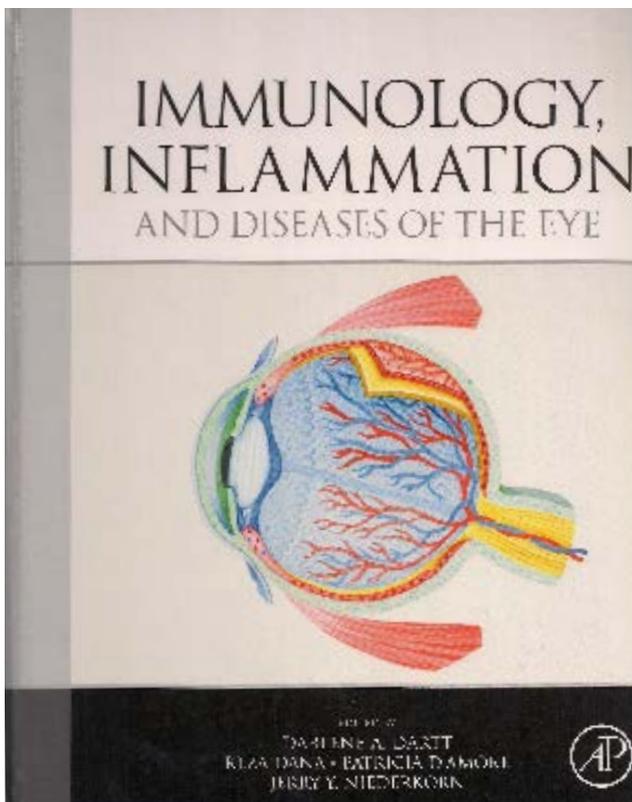
El libro está dividido en dos grandes secciones. La sección I: Regulación de la respuesta inmune en el ojo y su disregulación en la inflamación y la infección. Para la buena visión el ojo necesita medios transparentes: córnea, cámara anterior, cristalino, vítreo

y retina. La respuesta vascular, inflamatoria e inmune esta atenuada en estos tejidos. Los capítulos más destacados, de esta sección, informan de esta respuesta diferencial: Desviación inmune de la Cámara anterior (Niederhorn JY), tolerancia inmune de la conjuntiva (Knop E) y patogenia de la uveítis en humanos (Forrester JV).

La sección II responde a: Angiogenesis en el ojo y su disfunción en la retina, cornea y vítreo. Para la supervivencia de la retina neurosensorial es necesario un aporte adecuado y constante de nutrientes y Oxígeno. Esto se obtiene por la autorregulación del flujo vascular en la retina, y la presencia de las barreras hematorretinianas interna y externa. Los capítulos más destacados de esta sección son: Anatomía y regulación del flujo ocular en el nervio óptico (Erlach R), ruptura de la barrera hematorretiniana (Vinores SA), oclusión de vena central de la retina (Hayreh SS), células progenitoras del endotelio en la retina (Ljubimov AV).

A lo largo del libro existen repeticiones y algunos capítulos difíciles de leer por su densidad. Lo mejor del libro: una revisión actualizada y completa de la inmunología, inflamación y angiogenesis ocular. Un libro de consulta y búsqueda de múltiples citoquinas y células que especifica cómo y dónde actúan.

Este libro va dirigido a estudiantes posdoctorales en investigación ocular. A científicos que diseñan cursos sobre inmunología y vasculogenesis ocular. A oftalmólogos que necesitan entender, en profundidad, artículos de inmunología, angiogenesis y respuesta inflamatoria ocular.



Dutasteride y diagnóstico de cáncer de próstata

Dutasteride and prostate cancer diagnosis

Miguel A. Arrabal Polo

Facultad de Medicina. Universidad de Granada

Estimado Editor,

El cáncer de próstata se considera en la actualidad la neoplasia sólida más frecuente en el varón con una incidencia de 214 casos por 1000 hombres/año, por delante del cáncer de pulmón y del cáncer colorrectal. Afecta con más frecuencia a varones mayores de 60 años, por lo que la incidencia es mayor en los países desarrollados que en los subdesarrollados, donde la esperanza de vida es menor. Los factores de riesgo que precipitan la posibilidad de presentar esta neoplasia no son demasiado conocidos, haciendo hincapié fundamentalmente en la raza étnica, la edad y el factor hereditario (1).

Desde hace años existe una gran controversia acerca del screening para la detección precoz del cáncer de próstata, ya que no existe una guía clínica con evidencia científica suficiente que recomiende dicho cribado (2) y existe una disparidad de criterios entre diferentes regiones y organizaciones, por lo que no es posible situarse a favor o en contra de esta práctica clínica (3).

Si la controversia y la discusión son permanentes en relación al cribado del cáncer de próstata, no lo es menos el diagnóstico de esta neoplasia ya que en la actualidad sigue sin existir un marcador analítico o clínico lo suficientemente sensible y específico que nos permita elegir el momento y el candidato idóneo para realizar una biopsia de próstata. El diagnóstico histológico y de certeza se basa en la realización de una biopsia de próstata con obtención de 12 cilindros al azar, cuya indicación dependerá no sólo de los marcadores clínicos y analíticos, sino también de la edad del paciente, comorbilidad y consecuencias terapéuticas que pudieran derivarse de un resultado positivo para cáncer de próstata (4). La presencia de un tacto rectal sospechoso y/o la elevación del antígeno prostático específico (PSA) son los dos marcadores clínico y analítico que nos indican la necesidad de realizar una biopsia de próstata. Existen otros marcadores que nos ayudan a decidir la conveniencia o no de la realización de la biopsia de próstata, cuando el tacto rectal es normal o cuando el PSA tiene unos niveles entre 4 y 10 ng/ml, como son la velocidad de incremento de PSA, la densidad de PSA y el cociente PSA libre/total entre otros (4, 5). Como vemos el PSA y sus variantes analíticas siguen siendo los principales marcadores de sospecha de cáncer que usamos en la práctica clínica diaria. El PSA se sintetiza casi de forma exclusiva en las células epiteliales prostáticas y su expresión y formación está muy influenciada por los andrógenos. Se va a ir produciendo en la infancia un aumento proporcional del PSA a los niveles de testosterona, que posteriormente en la adolescencia y pubertad sigue aumentando en relación al desarrollo de los caracteres

sexuales secundarios. En el hombre adulto sin cáncer de próstata los niveles del PSA pueden variar en función de la edad, el volumen prostático, la raza, la presencia de hiperplasia benigna de próstata y prostatitis. Son por estos dos últimos motivos por los que durante la interpretación de los valores de PSA debe tenerse en cuenta la sintomatología prostática, la realización previa de manipulación prostática por algún procedimiento diagnóstico o terapéutico y cualquier condición capaz de alterar los niveles de PSA para evitar que nos produzca confusión en el diagnóstico (6). Paralelamente a la realización del PSA y valoración de las diferentes variedades del mismo comentadas anteriormente, los valores séricos de testosterona y su relación con el PSA pueden ayudar a tomar la decisión de realizar una biopsia prostática, aunque no se ha establecido como un estándar hasta la fecha porque no hay evidencias científicas de peso que así lo avalen e incluso existen trabajos que rechazan la idea de que los niveles séricos de testosterona pueden ayudar al diagnóstico (7, 8). Sin embargo, otros estudios avalan que el cociente testosterona/PSA es un buen predictor de cáncer de próstata y que puede incrementar la especificidad del PSA en la detección del cáncer con biopsia prostática (9). El uso de nomogramas de ayuda al diagnóstico no está aprobado de forma universal en las guías clínicas, más bien se considera que esos nomogramas debe ser aplicados en la institución o región donde se crearon (1). En los últimos años el desarrollo de la biología molecular y de la genética ha permitido describir otros marcadores de cáncer de próstata como PCA3, proteasa transmembrana, avian y otros, que tienen potencial en el cribado y podrían predecir el pronóstico y la respuesta terapéutica, sin embargo, en la actualidad no existe consenso ni un panel clínico elaborado que permita su uso de manera estandarizada (10, 11). A pesar de todos los esfuerzos por encontrar un marcador ideal de cáncer de próstata que nos indique con una sensibilidad y especificidad elevada la presencia de neoplasia, esto todavía no se ha logrado y en la actualidad nos guiamos por un tacto rectal sospechoso o unos niveles de PSA superiores a 4 ng/ml para solicitar una biopsia de próstata en la mayoría de los casos (1). La biopsia transrectal de próstata convencional sólo tiene una especificidad del 40-80% y un valor predictivo positivo entre el 15 y 35%. Al aumentar el número de cilindros hasta 10-12 se consigue aumentar la detección del cáncer de próstata (4), sin embargo el aumento del número de biopsia a pacientes con PSA entre 4 y 10 ng/ml hace que el porcentaje de detección del cáncer disminuya por la existencia de falsos negativos.

La introducción hace años del primer inhibidor de la 5-alfa-reductasa, finasteride, para el tratamiento de la hiperplasia be-

nigna de próstata permitió observar que en este tipo de pacientes donde se produce una disminución del volumen prostático, así como una disminución en los niveles de PSA entre 40-50%, se optimizaban los resultados histológicos de la biopsia prostática debido al aumento de la sensibilidad del PSA y del tacto rectal en la detección clínica de la neoplasia maligna (12). La respuesta a los andrógenos, observada en la disminución de la dihidrotestosterona intraprostática, inducida por los inhibidores 5- α reductasa permite además indagar acerca del papel quimiopreventivo del cáncer de próstata en este tipo de pacientes, ya que esta neoplasia es andrógeno dependiente (13). Estudios posteriores y más actuales en pacientes con hiperplasia prostática benigna tratados con dutasteride (inhibidor de la isoenzima 1 y 2 de la 5- α reductasa) han demostrado una reducción en el número y proporción de cáncer de próstata diagnosticado por biopsia prostática (14, 15), así como un descenso en el crecimiento prostático mediado por los andrógenos (16). A pesar de que el tratamiento con dutasteride incrementa los costes por prescripción farmacológica, se observa que el efecto quimiopreventivo, al igual que ocurría con el finasteride, va a producir un beneficio coste-efectividad favorable hacia el tratamiento, por la reducción del riesgo de cáncer de próstata y el descenso en la detección del mismo (17). El efecto del dutasteride sobre el PSA y los andrógenos circulantes ha sido ampliamente analizado en los resultados del estudio REDUCE (18-21). Se ha observado que los pacientes tratados con dutasteride, aunque descienden los niveles de PSA, mantienen la sensibilidad y especificidad de este marcador en el diagnóstico de cáncer de próstata frente a placebo. La sensibilidad de la cinética del PSA fue similar o incluso mayor en los pacientes tratados con dutasteride frente a placebo y que dieron positivo a cáncer de próstata tras una primera biopsia negativa. Además, la utilidad del dutasteride en la detección del cáncer de próstata es doble, puesto que un aumento desde el nadir de PSA establecido tras el tratamiento nos debe hacer sospechar la presencia de cáncer (22), y una vez iniciado el tratamiento, la solicitud seriada de PSA nos permitirá controlar de forma adecuada a ese paciente. No queda tan claro el papel de la testosterona y la dihidrotestosterona en relación a la modificación de sus niveles plasmáticos en pacientes tratados con dutasteride para la detección del cáncer de próstata. Lo que sí parece cierto y demostrado es que el tratamiento con dutasteride permite optimizar y reducir el porcentaje de biopsias positivas para cáncer de próstata, incluso tras 3 meses de terapéutica en pacientes con biopsias previas negativas (23,24). Los estudios diseñados y publicados hasta la fecha en relación con el efecto del dutasteride sobre el marcador PSA en la toma de decisión de biopsia de próstata y detección del cáncer se han realizado sobre pacientes con al menos una biopsia de próstata inicial negativa sin tratamiento médico (22, 25-26). Kaplan et al (26) en un reciente estudio publicado en el Journal of Urology con pacientes con PSA superior a 4 ng/ml o un incremento de PSA de 0.75 ng/ml al año con tacto rectal normal y dos biopsias previas negativas diseñan un estudio en 2 fases. En la primera fase tratan pacientes 1 año con dutasteride y finasteride indistintamente observando que el 27.8% tienen cáncer de próstata. En una segunda fase con otro grupo de pacientes sólo biopsian aquellos con un incremento de PSA desde el nadir mayor a 0.4 ng/ml obteniendo cáncer de próstata en el 54.1% de los pacientes. Sin embargo, no sabemos qué ocurre con el grupo de pacientes que no biopsian por no cumplir el criterio que establecen y por tanto no se puede establecer un punto de corte o porcentaje de descenso de corte de PSA.

Pienso, que el planteamiento de un estudio con algunas similitudes al de Kaplan et al, anteriormente referido, pero con diferencias ostensibles, podría ayudar a definir el papel del dutasteride en el diagnóstico de cáncer de próstata a través de la biopsia. La finalidad del estudio de investigación que planteo es analizar los efectos del dutasteride (0.5 mg cada 24 horas vía oral) sobre el PSA, cinética del PSA, testosterona total y libre en el diagnóstico inicial de cáncer de próstata tras primera biopsia prostática y en aquellos pacientes que precisen una segunda biopsia de próstata. Pienso, que al igual que existen instituciones que tienen establecidos una serie de protocolos en la detección del cáncer tras una biopsia negativa (27), se pueden establecer criterios de mejora y optimizar los resultados de la primera biopsia de próstata gracias al tratamiento con dutasteride. El estudio consistiría en un ensayo clínico aleatorizado comparando placebo frente a dutasteride en

pacientes con PSA entre 4-10 ng/ml, un cociente PSA l/t menor al 25% y síntomas leves o leves-moderados del tracto urinario inferior, con el objetivo de optimizar el valor del PSA en la toma de decisión de la biopsia y aumentar su especificidad frente a cáncer.

REFERENCIAS

1. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M et al. Guía de la EAU sobre el cáncer de próstata. Parte I: cribado, diagnóstico y tratamiento del cáncer clínicamente localizado. Actas Urol Esp. 2011; 35: 501-14.
2. Baumann C, Behbahani TE. Guías de la EAU para el cáncer de próstata: ¿cribar o no cribar?. Actas Urol Esp. 2012; 36: 1.
3. Gomella LG, Liu XS, Trabulsi EJ et al. Screening for prostate cancer: the current evidence and guidelines controversy. Can J Urol. 2011; 18: 5875-83.
4. Martínez Ballesteros C, Martínez Salamanca JI, Carballido Rodríguez JA. Biopsia prostática: Responsabilidad diagnóstica y cambios recientes. ArchEspUrol. 2011; 64: 735-45.
5. Simmons MN, Berglund RK, Jones JS. A practical guide to prostate cancer diagnosis and management. ClevClin J Med. 2011; 78: 321-31.
6. Placer J, Morote J. Utilidad del antígeno prostático específico (PSA) para el diagnóstico y estadificación de los pacientes con cáncer de próstata. ArchEspUrol. 2011; 64: 659-80.
7. Morote J, Planas J, Ramirez C et al. Evaluation of the serum testosterone to prostate-specific antigen ratio as a predictor of prostate cancer risk. BJU Int. 2009; 105: 481-4.
8. Morote J, Ramirez C, Gómez E et al. The relationship between total and free serum testosterone and the risk of prostate cancer and tumour aggressiveness. BJU Int. 2009; 104: 486-9.
9. Gurbuz C, Canat L, Atis G et al. The role of serum testosterone to prostate-specific antigen ratio as a predictor of prostate cancer risk. Kaohsiung J Med Sci. 2012; 28: 649-53.
10. Choudhury AD, Eeles R, Freedland SL et al. The role of genetic markers in the management of prostate cancer. Eur Urol. 2012; 62: 577-87.
11. Shariat SF, Scherr DS, Gupta A et al. Emerging biomarkers for prostate cancer diagnosis, staging, and prognosis. Arch Esp Urol. 2011; 64: 681-94.
12. Reed AB, Parekh DJ. The utility of 5- α reductase inhibitors in the prevention and diagnosis of prostate cancer. Curr Opin Urol. 2009; 19: 238-42.
13. Mostaghel EA, Geng L, Holcomb I et al. Variability in the androgen response of prostate epithelium to 5 α -reductase inhibition: Implications for prostate cancer chemoprevention. Cancer Res. 2010; 70: 1286-95.
14. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. N Engl J Med. 2010; 362: 1192-202.
15. Crawford ED, Andriole GL, Marberger M et al. Reduction in the risk of prostate cancer: Future directions after the prostate cancer prevention trial. Urology. 2010; 502-10.
16. Alisky JM, Tang Y, Habermehl GK et al. Dutasteride prevents the growth response to testosterone in benign and androgen-sensitive malignant prostate cells. Int J Clin Exp Med. 2010; 3: 245-7.
17. Kattan MW, Earnshaw SR, McDade CL et al. Cost effectiveness of chemoprevention for prostate cancer with dutasteride in a high-risk population based on results from the REDUCE Clinical Trial. Appl Health Econ Health Policy. 2011; 9: 305-15.
18. Marberger M, Freedland SJ, Andriole GL et al. Usefulness of prostate-specific antigen (PSA) rise as a marker of prostate cancer in men treated with dutasteride: lessons from the REDUCE study. BJU Int. 2011; 109: 1162-9.
19. Andriole GL, Bostwick D, Brawley OW et al. The effect of dutasteride on the usefulness of prostate specific antigen for the diagnosis of high grade and clinically relevant prostate cancer in men with a previous

negative biopsy: Results from the REDUCE study. *J Urol.* 2011; 185: 126-31.

20. Muller RL, Gerber L, Moreira DM et al. Serum testosterone and dihydrotestosterone and prostate cancer in the placebo arm of the reduction by dutasteride of prostate cancer events trial. *Eur Urol.* 2012; 62: 757-64.

21. Andriole GL, Marberger M, Roehrborn CG. Clinical usefulness of serum prostate specific antigen for the detection of prostate cancer is preserved in men receiving the dual 5 α - reductase inhibitor dutasteride. *J Urol.* 2006; 175: 1657-62.

22. Van Leeuwen PJ, Kölbl K, Huland H et al. Prostate cancer detection and dutasteride: Utility and limitations of prostate-specific antigen in men with previous negative biopsies. *Eur Urol.* 2011; 59: 183-90.

23. Roehrborn CG, Andriole GL, Wilson TH et al. Effect of dutasteride on prostate biopsy rates and the diagnosis of prostate cancer in men with lower urinary tract symptoms and enlarged prostates in the combination of Avodart and tamsulosin trial. *EurUrol.*2011; 59: 244-9.

24. Barqawi AB, O'Donnell CI, Slomos VJ et al. The effect of short-term dutasteride intake in early-stage prostate cancer: Analysis of 148 patients who underwent three-dimensional prostate mapping biopsy. *Urology.*2010; 76: 1067-71.

25. Bostwick DG, Qian J, Drewnowska K et al. Prostate needle biopsy quality in reduction by dutasteride of prostate cancer events study: Worldwide comparison of improvement with investigator training and centralized laboratory processing. *Urology.*2010; 75: 1406-11.

26. Kaplan SA, Lee RK, Chung DE et al. Prostate biopsy in response to a change in nadir prostate specific antigen of 0.4 ng/ml after treatment with 5 α -reductase inhibitors markedly enhances the detection rate of prostate cancer. *J Urol.* 2012; 188: 757-61.

27. Zaytoun OM, Jones JS. Prostate cancer detection after a negative prostate biopsy: Lessons learnt in the Cleveland Clinic experience. *Int J Urol.* 2011; 18: 557-68.

Integración básico-clínica en la carrera médica: respuesta

Basic-clinical integration in medical degree: response

Norberto David Bassan, Alberto Enrique D'Ottavio
Facultad de Medicina. Rosario (Argentina)

Estimado Editor,

En relación con los comentarios realizados sobre nuestro trabajo sobre integración básico-clínica en la carrera médica, comprendemos a cabalidad las atinadas observaciones que se nos traslada en la Carta al Editor (*Actual. Med.* 2012; 97 (787): 46) atinentes al rol del alumno.

Sin duda se ha colocado el acento en adecuado sitio. De allí que intentemos responder a aquéllas desde un fragmento que puntualmente evoca y que alude a "la necesidad de un tránsito progresivo..." puesto que de él deriva lo que valoramos puede esclarecer los interrogantes planteados.

A nuestro modesto entender y de acuerdo con la experiencia acrisolada con el paso de los años, el alumnado necesita enriquecer paulatinamente los llamados por Ausubel: "inclusores previos" para lograr un aprendizaje significativo.

En virtud de ello propusimos en su oportunidad y llevamos a la práctica en nuestra habitualidad, las tres etapas sucesivas de asunción y conquista que reseñamos:

1. Con apoyo total al alumnado por parte de los docentes. En ella éstos adquieren una preeminencia absoluta porque es entonces cuando se establecen las bases y los modos de integración.

2. Con apoyo parcial al alumnado por parte de los docentes. En ésta se equiparan las intervenciones del alumnado ya que su pasividad-actividad se equilibra y armoniza en torno a definidos desafíos integradores.

3. Con apoyo nulo al alumnado por parte de los docentes. El aprendizaje integrador se halla por completo a cargo del alumnado. Activamente, los cursantes son capaces de relacionar e integrar los contenidos en particular y las competencias en general.

En síntesis, se seguiría una secuencia similar a la acontecida con otros aprendizajes, incluyendo algunos en edad muy temprana de nuestra vida.

Los tiempos demandados por cada uno de tales estadios dependen de un conjunto de variables a establecer acorde a las respuestas obtenidas; más aún, éstas resultan susceptibles de ajustes progresivos, según necesidad, dado que intervienen en ellas factores internos y externos, algunos comunes entre nuestras respectivas Facultades y otros que difieren en función de aspectos y situaciones estrictamente locales.

Aceptando que estas consideraciones hubieran resultado pertinentes en el artículo de marras para mayor satisfacción de sus lectores, anhelamos a su través haber salvado tal omisión.

Nódulo de crecimiento progresivo en cara lateral de dedo

Progressively growing nodule on the lateral face of the finger

Jacinto Orgaz Molina, Iria Neri, Selena Ciabatti, Lorenza Ricci, María Teresa Gutiérrez Salmerón, Riccardo Balestri

Dermatology, Department of Specialised, Experimental and Diagnostic Medicine, Università di Bologna. Bologna (Italy)

Estimado Editor,

Presentamos el caso de un paciente de 34 años sin historia médica de interés y ganadero de profesión (ganado ovino), acude a urgencias presentando lesión de más de dos semanas de evolución en 2º dedo de la mano izquierda. Había tomado amoxicilina-clavulánico durante una semana sin respuesta; al contrario, refería que la lesión había crecido y se había ulcerado, motivo por el que preocupado deseaba una nueva valoración médica. La lesión no era significativamente sintomática y no presentaba fiebre ni otro síntoma sistémico. A la exploración presentaba una lesión nodular de superficie exulcerada de aspecto rojo y granulomatoso con bordes hiperpigmentados, costrosa y un halo rojo-violáceo (figura). No presentaba adenopatías axilares. Debido a la profesión del paciente, la falta de respuesta a tratamiento antibiótico, el aspecto clínico y localización de la lesión se sospechó un ectima contagioso (EC). La resolución de la lesión 4 semanas después fue acorde al diagnóstico de presunción.



El EC es una lesión infecciosa producida por el virus Orf (del género parapoxvirus). Es una zoonosis que se transmite al humano por contacto con lesiones especialmente en ovejas, que suelen presentar las lesiones en el hocico o en las ubres (si amamantan crías infectadas). Por ser una dermatosis profesional y tener un

carácter autorresolutivo no es frecuente que se consulte por esta condición puesto que conocen la historia natural por experiencia (1). Así, son lesiones que solo son atendidas por el médico cuando ocurren en una persona con poca experiencia, como podía ser el caso de este joven ganadero, o cuando se produce en personas que presentan un contacto puntual con un animal infectado.

Clínicamente se caracteriza por ser un cuadro que resuelve espontáneamente tras pasar por una serie de estadios que comprenden una fase inicial maculo-papular, adquisición de una zona de eritema central más intenso (lesión en diana), transformación en nódulo húmedo (como en el presente caso), nódulo seco, forma papilomatosa y finalmente fase regresiva (2). El diagnóstico es esencialmente clínico y apoyándose en la epidemiología. En casos de duda se puede recurrir a la histopatología o a la serología (si disponible) para apoyar la sospecha clínica o a pruebas complementarias para descartar otro posible diagnóstico (ejemplo: tinción de Gram para piodermitis).

Aunque raro, hay que conocer el penfigoide ampolloso (3) y el eritema multiforme (4) como complicaciones asociadas a un episodio previo de EC y que pueden ser causa de alarma en el paciente y en el propio médico.

Sin ser un motivo de consulta frecuente su conocimiento es importante puesto que puede ser confundido con infecciones bacterianas(1), con un panadizo o infección estafilocócica cuando afecta al pulpejo del dedo (5), otras infecciones (como el granuloma de las piscinas del *Mycobacterium marinum* o infección por virus herpes simplex), lesiones reactivas como el granuloma piógeno, o lesiones tumorales malignas como el melanoma nodular, linfomas tipo B o metástasis cutáneas. Tanto es así que se han descrito incluso amputaciones por error diagnóstico (6). Aprovechamos en este punto para recordar la importancia de una biopsia diagnóstica antes de intervenciones más agresivas cuando el diagnóstico no está claro. Comentario aparte merece el nódulo de los ordeñadores, zoonosis producida por un parapoxvirus, especialmente en personas que tratan con ganado vacuno y que puede presentar una clínica e histopatología indistinguible. De esta manera el diagnóstico se realiza por las características epidemiológicas, pudiendo recurrir en último término al cultivo del virus y la microscopía electrónica. No obstante, puesto que el manejo y pronóstico es superponible, el interés de dichas pruebas desde el punto de vista práctico es más que limitado.

Vista su naturaleza autorresolutiva, no es necesario un tratamiento específico siendo suficiente con curas locales para evitar la sobreinfección de las mismas (1). Sin embargo, en pacientes inmunodeficientes puede estar indicado el tratamiento con terapias físicas como criocirugía o médicas mediante el uso de cidofovir, idoxuridina, imiquimod o inyección de interferón alfa. En ocasiones la cronicidad y/o el tamaño de las lesiones puede obligar a un tratamiento quirúrgico, que puede presentar alto riesgo de recidiva. Para reducir dicho riesgo se ha recomendado el realizar la escisión con un margen de piel sana periférica y aplicar curas con hipoclorito (por su actividad virucida) durante una semana antes de realizar el injerto de piel (7).

REFERENCIAS

1. Georgiades G, Katsarou A, Dimitroglou K. Human orf (ecythema contagiosum). *J Hand Surg.* 2005; 30B: 409–411.
2. Agger W, Webster SB. Human orf infection complicated by erythema multiforme. *Cutis* 1983;31:334–338.
3. Huminer D, Alcalay J, Pitlik S. Human orf in Israel. Report of three cases. *Israel J Med Sc.* 1988; 24: 54–56.
4. Orgaz-Molina J, Salazar-Nievas M, Orgaz-Molina MC, Arias-Santiago S. Multiple finger nodules and an erythematous rash - a case study. *Aust Fam Physician.* 2012; 41: 885-6.
5. Arnaud JP, Bernard P, Souyri N, Pecout C, Dunoyer J. Localisations de la maladie D' orf a la main: "Un faux panaris." Etude de huit observations. *Ann Chir Main.* 1986; 5: 129–132.
6. Chahidi N, de Fontaine S, Lacotte B. Human orf. *Brit J Plast Surg* 1993;46:532–534.
7. Tan ST, Blake GB, Chambers S. Recurrent orf in an immunocompromised host. *Brit J Plast Surg* 1991;44:465– 467.

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES DE ACTUALIDAD MÉDICA

NORMAS GENERALES

ACTUALIDAD MÉDICA es una revista (www.actualidadmedica.es) centenaria de ámbito científico nacional e internacional que publica artículos de investigación clínica o básica, artículos de docencia y de opinión, cartas al editor, editoriales y comentarios en relación con las enfermedades y patologías que afectan al ser humano fundamentalmente en el ámbito de la medicina interna y otras especialidades médico-quirúrgicas.

Es la revista oficial de la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental, edita 3 números al año, y acepta manuscritos en español e inglés. Tiene una versión impresa (español) y otra on line (español o inglés). Esta revista se adhiere a las sugerencias del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas disponibles en <http://www.icmje.org/faq.html>

ENVÍO DE MANUSCRITOS

Los manuscritos deberán ser remitidos por internet a través de la dirección www.actualidadmedica.es en el enlace de envío de manuscritos, debiéndose previamente registrar en dicha página y siguiendo las normas e instrucciones que aparecen en la misma. El texto del manuscrito (incluyendo primera página o página de título, abstracts, cuerpo del artículo, agradecimientos y referencias) deberán incluirse en un único archivo. Las figuras y tablas deberán adjuntarse en archivos separados, usando un archivo para cada tabla o figura.

NORMAS ESPECÍFICAS PARA CADA TIPO DE ARTÍCULO

ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

Se considerarán trabajos de investigación clínica o básica todos aquellos relacionados con la medicina interna y con aquellas especialidades médico-quirúrgicas que representen interés para la comunidad científica. Los tipos de estudios que se estiman oportunos son los estudios de casos controles, estudios de cohortes, series de casos, estudios transversales y ensayos controlados. En el caso de ensayos controlados deberán seguirse las instrucciones y normativas expresadas en CONSORT disponible en <http://www.consort-statement.org>, o en otros similares disponibles en la web.

La extensión máxima del texto será de 3000 palabras que deberán dividirse en las siguientes secciones: Introducción, Material y Métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones. Además deberá incluir un resumen de una extensión máxima de 300 palabras estructurado en Objetivos, Métodos, Resultados, Conclusiones. Se acompañará de 3 a 6 palabras clave, recomendándose para las mismas el uso de términos MeSH (Medical Subject Headings de Index Medicus/ Medline disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>) y de términos del Índice Médico Español. Para la redacción de los manuscritos y una correcta definición de palabras médicas le recomendamos consulten el Diccionario de Términos Médicos editado por la Real Academia Nacional de Medicina. En total se admitirán hasta 40 referencias bibliográficas siguiendo los criterios Vancouver (ver más adelante). El número máximo de tablas y figuras permitidas será de 6. Una figura podrá estar a su vez formada por una composición de varias.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

ARTÍCULO ORIGINAL DE DOCENCIA

Se considerarán artículos docentes originales aquellos encaminados a mejorar y aportar nuevos datos sobre un enfoque práctico y didáctico de los aspectos docentes más importantes en las Ciencias de la Salud que ayuden a mejorar la práctica docente diaria.

La extensión máxima del texto será de 2500 palabras que deberá dividirse en los mismos apartados descritos con anterioridad para los Artículos Originales. Se acompañará de un resumen no estructurado de hasta 250 palabras. Se incluirán de 3 a 6 palabras clave. El número máximo de referencias será de 20. Se podrá acompañar de hasta 3 tablas o figuras en los

casos precisos.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Son artículos que de forma sistemática intentan mostrar las evidencias más actuales sobre un tema de interés médico o médico-quirúrgico, tratando de establecer una serie de pautas a seguir en determinadas patologías. Los artículos de revisión podrán ser solicitados al autor de forma directa por parte del Comité Editorial (Editor y Editores Asociados) o bien remitidos de forma voluntaria por los autores. Los artículos de este tipo serán revisados por el Comité Editorial, por algún miembro del Comité Asesor/Científico y por Revisores externos.

La extensión máxima del artículo será de 4000 palabras divididas en una Introducción, Cuerpo o Síntesis de la revisión (podrán usarse los apartados y subapartados que se estimen oportunos) y Conclusiones. El resumen no tendrá que ser estructurado, con un máximo de 300 palabras; Se añadirán de 3 a 6 palabras clave. Se permitirán hasta 50 referencias bibliográficas y hasta 10 tablas o figuras.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

CASOS CLÍNICOS

Se permitirá la elaboración y envío de casos clínicos interesantes y que tengan un mensaje que transmitir al lector. No se contemplarán casos clínicos habituales sin interés para la comunidad científica. La longitud máxima de los casos será de 1500 palabras distribuidas en una Introducción, Caso Clínico y Discusión. El resumen tendrá una extensión máxima de 150 palabras y no necesitará ser estructurado. Se permitirá un máximo de 3 figuras o tablas. El número máximo de referencias bibliográficas será de 10.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

CARTAS AL EDITOR

Los artículos incluidos en esta sección podrán ser comentarios libres sobre algún tema de interés médico o bien críticas a artículos recientemente publicados (últimos 6 meses) en la revista ACTUALIDAD MÉDICA. Se aceptarán de manera excepcional críticas o comentarios publicados en otras Revistas si tienen un interés médico evidente. La extensión máxima del texto enviado serán 500 palabras sin estructurar. No es necesario incluir resumen ni palabras clave. Se podrá incluir 1 figura o tabla acompañando a la carta. Como máximo se permiten 5 citas bibliográficas.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

CRÍTICA DE LIBROS

En esta sección se permitirá la crítica y comentarios sobre un libro de ámbito médico o médico-quirúrgico en el que se destacarán los aspectos formales y científicos más importantes, así como las aportaciones fundamentales del mismo a la práctica clínica. Su extensión máxima será de 500 palabras. No es necesario resumen, palabras clave y no se permitirán tablas ni figuras, salvo la portada del libro. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx)

CARACTERÍSTICAS FORMALES EN LA REDACCIÓN DEL MANUSCRITO

Cada trabajo, en función del tipo de artículo anteriormente expresado, deberá estar estructurado según se ha comentado anteriormente. De forma general los trabajos deberán ir escritos en folios tamaño DIN A4 con una letra 10, tipo Times New Roman, con unos márgenes de 2.5cm y un interlineado de 1.5 con una justificación completa. Los artículos podrán enviarse en Español o Inglés, que son los dos idiomas oficiales de la revista.

Durante la elaboración del manuscrito podrán realizarse abreviaturas, previamente especificadas y aclaradas durante la primera aparición de la misma. Se recomienda uso de abreviaturas comunes en el lenguaje científico. No se permitirá el uso de abreviaturas en el título ni el resumen, únicamente en el cuerpo principal del manuscrito. Se deberá hacer especial hincapié en la expresión correcta y adecuada de las unidades de medida.

La terminología usada en Actualidad Médica está regulada por el Diccionario de Términos Médicos de la Real Academia Nacional de Medicina.

Se considera fundamental y norma editorial la elaboración de un manuscrito que siga las instrucciones anteriormente mencionadas en cuanto a la estructura de cada uno de los tipos de artículos. La estructura general de envío de los artículos será la siguiente:

- Página inicial o Página de Título

- Deberá incluirse un Título sin más de 90 caracteres que sea lo suficientemente claro y descriptivo

- Nombre y Apellidos de los autores

- Indicar las Instituciones en las que Trabajan o proceden los autores

- Incluir el nombre completo, dirección, e-mail y teléfono del Autor para la Correspondencia

- Título breve: Sin superar los 50 caracteres

- Añadir el número de palabras sin incluir el abstracts y el número de tablas y figuras si procede

- Segunda página o Página de Resumen y palabras clave

Se deberá incluir un Resumen si procede según el tipo de manuscrito elegido, en el que deberá incluirse unos Objetivos (indicar el propósito del estudio de forma clara y breve), Métodos (indicando el diseño del estudio, pruebas realizadas, tipo de estudio, selección de pacientes y estudio estadístico), Resultados (los más significativos con su estudio estadístico correspondiente) y Conclusiones (énfasis en lo más importante de lo obtenido en el estudio).

A continuación se incluirán de 3 a 6 palabras clave.

- Tercer página o Página de Resumen y palabras clave en Inglés

Siguiendo las mismas recomendaciones anteriormente descritas pero en Inglés.

- Texto y Cuerpo del manuscritos con sus diferentes apartados

- Introducción: Se incluirán los antecedentes más importantes, así como los objetivos del estudio a realizar.

- Material y Métodos: Es la parte fundamental y más crítica del manuscrito. Es conveniente especificar el periodo de estudio, el tipo de población, el diseño del estudio, los procedimientos e instrumentos utilizados en el estudio, así como especificar los criterios de inclusión y de exclusión en el estudio. Deberá incluirse el tipo de estudio estadístico realizado según las características de las variables analizadas y estudiadas. Además se añadirá si cumple con los requisitos éticos del comité del centro donde se ha llevado a cabo el estudio.

- Resultados: Deben ser claros, concisos y bien explicados. Se intentará resumir parte de ellos en tablas para evitar confusión durante su lectura. Se recomienda no repetir información de las tablas o gráficos en el texto.

- Discusión: Deberán discutirse los resultados obtenidos con respecto a los datos existentes en la literatura de una forma clara y científicamente adecuada. Se evitará repetir comentarios o datos contemplados en los apartados anteriores en la medida de lo posible.

- Conclusiones: Se deberán destacar los aspectos más importantes de los datos obtenidos de forma breve y con mensajes directos.

- Agradecimientos

- Referencias o Bibliografía: Se incluirán las citas que el autor o autores hayan utilizado en la elaboración del manuscrito y quede constancia de ellas en el texto. Deberán ser ordenadas según su aparición en el texto y ser incluidas dentro del mismo entre paréntesis y con números arábigos. En general, se deberán referenciar siguiendo las normas Vancouver. Se expresan diferentes ejemplos a continuación para facilitar la labor de los autores. En caso de que su tipo de cita no aparezca entre los ejemplos le rogamos revise las normas Vancouver.

- Artículo: Deberán incluirse todos, a menos que haya más de 6, en cuyo caso se pondrán los tres primeros y et al. Ej: Nisengard R, Bascones A. Invasión bacteriana en la enfermedad periodontal. Av odontotoestomatol. 1987; 3: 119-33

- Suplemento de un volumen: Shen HM, Zhang KF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. Environ Health Perspect. 1994; 102 Supl 1: 275-82.

- Suplemento de un número: Ozben T, Nacitarhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. Ann Clin Biochem. 1995; 32 (Pt 3): 303-6.

- Artículo en prensa: Deberá referenciarse igual que un artículo, pero añadiendo en la medida de lo posible el doi del artículo. Ej: Arrabal-Polo MA, Arias-Santiago S, Arrabal-Martin M. What is the value of bone remodeling markers in patients with calcium stones? Urol Res. doi: 10.1007/s00240-012-0511-1

- Libros: Carranza FA Jr. Glickman's clinical periodontology. Saunders: Philadelphia; 1984

- Capítulo de libros: Takey H, Carranza FA Jr. Treatment of furcation involvement and combined periodontal endodontic therapy. En Carranza FA Jr. Glickman's clinical periodontology. Saunders: Philadelphia; 1984.

- Editores o compiladores como autores: Norman JJ, Redfern SJ, editores. Mental health care for elderly people. Nueva York: Churchill Livingstone; 1996.

- Documento de Internet: Donaldson L, May, R. Health implications of genetically modified foods [citado 1 de enero. 2013]. www.doh.gov.uk/gmfood.htm

- Tablas

Deberán realizarse siguiendo los mismos criterios en cuanto a tamaño y tipo de letra, así como interlineado. Cada tabla será incluida en una página en solitario y deberá ser numerada de forma correlativa a su aparición en el texto con números arábigos. Deberá llevar un título explicativo del contenido de la misma de manera clara y concisa. El formato de realización de las tablas será .doc o .docx.

- Figuras

Tanto gráficos como fotografías, dibujos o esquemas se consideran figuras. Deberán numerarse según el orden de aparición en el texto. Cada una de las figuras llevará un título explicativo de las mismas, que deberá incluirse en el cuerpo principal del manuscrito tras las Referencias o Bibliografía. Cada figura deberá enviarse en un archivo individual principalmente en formato .tiff o .jpg con una calidad de al menos 300 dpi. Se añadirá además un pie de figura explicativo.

RESPONSABILIDADES Y PRINCIPIOS ÉTICOS

TRABAJOS CON PERSONAS Y ANIMALES

Es importante aclarar y dejar por escrito en los manuscritos cuando se realizan estudios con seres humanos si los mismos han sido realizados siguiendo los criterios establecidos en las normas éticas del comité de experimentación del centro responsable donde se ha llevado a cabo el estudio y respetar la Declaración de Helsinki de 1975 (se puede consultar en <http://www.wma.net/es/10home/index.html>). No se permite dar cualquier dato o señal que pueda identificar de manera evidente cualquier nombre o identidad de paciente o sujeto implicado en el estudio. En el caso de experimentos realizados con animales se deberá indicar las pautas seguidas según la institución en la que se han llevado a cabo los mismos, así como especificar si ha seguido alguna norma o ley nacional o internacional sobre el trato de los animales de experimentación.

PERMISOS

En el caso de que el autor o autores de un trabajo quieran presentar algún gráfico, tabla o dato de publicaciones ya presentadas deberán obtener por ellos mismos el permiso correspondiente para poder hacerlo. Dicho permiso tendrá que quedar reflejado por escrito y puesto en conocimiento del Editor de la revista ACTUALIDAD MÉDICA. En el caso de que una institución o patrocinador haya participado en el estudio se requiere de forma explícita su permiso para la publicación de los resultados de la investigación. En el caso de que se presente información relativa a un paciente cuya identidad pueda verse afectada por la publicación de diversos datos, se requerirá por escrito el consentimiento del mismo.

DUPLICACIÓN DE MATERIAL

La revista ACTUALIDAD MÉDICA no acepta material previamente publicado. En el caso de haber remitido el manuscrito a varias revistas en el mismo instante deberá ser notificado por escrito al Editor. El plagio o autoplagio es un delito que está tipificado como delito en nuestro código judicial. En el caso de que se realice una publicación que complete otra previamente publicada deberá especificarse como referencia bibliográfica y quedar perfectamente explicado en la redacción del texto.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Es importante que los autores comenten al final del apartado de

Material y Métodos que los pacientes incluidos en el estudio han dado su consentimiento a participar el mismo tras haber sido informados con detalle del mismo. El editor de *Actualidad Médica* si lo estima oportuno podrá solicitar una copia de este consentimiento informado a los autores.

CONFLICTO DE INTERESES

En determinadas ocasiones puede existir una relación económica, profesional o de otra índole entre los autores del trabajo con la industria farmacéutica o con otras instituciones que hacen que surja un conflicto de intereses. En el caso de existir dicho conflicto, deberá ser especificado en la página del Título (como se especificó anteriormente) y cumplimentarse de forma correcta el documento de Conflicto de Intereses específico (ver documento) por parte de los autores y remitirse firmado al Editor de la revista *ACTUALIDAD MÉDICA*. Habrá que mencionarse el tipo de relación y de participación de las fuentes de financiación. En el caso de que no exista ningún tipo de conflicto de intereses deberá especificarse de igual modo.

AUTORÍA

Entre la lista de autores que componen un artículo deberán incluirse aquellos que han participado en la elaboración del mismo (ver documento). En el caso de artículos originales y de docencia se recomiendan 6 autores como máximo, aunque se aceptarán sugerencias de un mayor número. Para el resto de tipos de publicación se considera 4 autores como un número aceptable. Cada uno de los autores deberá especificar de forma precisa la manera en la que desea que se citen sus apellidos (bien el primer apellido, los dos apellidos o los dos apellidos unidos por un guión). En el caso que la revista lo requiera se deberá especificar el tipo y grado de participación de cada autor en el manuscrito.

DERECHOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL Y PROCESO EDITORIAL COPYRIGHT

La Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental como propietaria de la revista *ACTUALIDAD MÉDICA* se encargará de salvaguardar los derechos de la autoría del manuscrito. Se leerán a los autores los derechos de autoría y de cesión de los mismos a la revista *ACTUALIDAD MÉDICA*, mediante la cumplimentación del correspondiente documento (ver documento). El autor de correspondencia estará obligado a declarar si se trata de un trabajador para el gobierno de Reino Unido, Canadá, Australia o Estados Unidos o algún tipo de relación contractual con estas instituciones. En el caso de ser empleado en los Estados Unidos deberá especificarse el número de contrato, y si la investigación ha recibido fondos de los EEUU o algún autor pertenece al Howard Hughes Medical Institute deberá especificarse obligatoriamente.

La firma y aprobación del copyright incluirá:

- Responsabilidad y garantía del autor: El autor garantiza que todo el material remitido a *ACTUALIDAD MÉDICA* es original e inédito y que los mismos no han sido publicados por otra revista o en otro tipo de material. En el caso de que parte del contenido haya sido publicado deberá informarse y quedar incluido en el manuscrito. El autor garantiza que todos los datos expresados no vulneran derechos de terceros y que autoriza a *ACTUALIDAD MÉDICA* para la explotación de los mismos si fuese necesario.

- Cesión de derechos de explotación: El autor cede a la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental todos los derechos de explotación que surjan de los trabajos seleccionados para su publicación en *ACTUALIDAD MÉDICA*, así como cualquier producto derivada de la misma, en relación con la difusión, transformación, adaptación y traducción fundamentalmente. Estas consideraciones se encuentran en el vigente Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual.

Por tanto, el autor no podrá publicar ni difundir trabajos aceptados en *ACTUALIDAD MÉDICA* sin la autorización expresa por escrito de la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental.

PROCESO EDITORIAL Y DE REVISIÓN

ACTUALIDAD MÉDICA recibe a través de plataforma digital los manuscritos y una vez revisados informará a los autores de su aceptación, rechazo o proceso de revisión si es pertinente. El proceso de revisión se inicia con la recepción del trabajo que será evaluado formalmente por el Editor o Editores asociados. Posteriormente será remitido al menos a dos revisores externos o del Consejo Rector o Comité Científico de manera ciega, sin que aparezcan los nombres de los autores ni su procedencia ni los centros de los mismos, para salvaguardar una revisión objetiva y correcta de los revisores. Una vez obtenido el informe de los revisores externos, el Comité Editorial tomará una decisión que se le hará llegar al autor. Este primer proceso de revisión se llevará a cabo en un plazo máximo de 2 meses. En el supuesto de que el artículo precisara de cambios, modificaciones o revisiones se notificará a los autores y se dará un tiempo para el mismo que dependerá del número de cambios exigidos. Cuando se remita la versión modificada deberá indicarse en la misma los cambios en otro color y se acompañará de

una carta de respuesta a los revisores donde se expondrá de manera clara las modificaciones realizadas.

El Comité Editorial de la revista *ACTUALIDAD MÉDICA* se reserva el derecho a realizar algún cambio o modificación en el manuscrito con el beneplácito y aprobación de los autores sin que haya un cambio en su contenido principal. Esto se llevará a cabo con el objetivo de mejorar la calidad de los manuscritos publicados en la revista.

Tras la aceptación del artículo correspondiente se remitirá a la imprenta que enviará al autor una prueba del artículo. El autor deberá comprometerse a revisar la prueba y dar su visto bueno, así como indicar fallos y modificaciones de imprenta en menos de 48 horas. En este momento no se permitirá ya ningún cambio en el contenido científico del artículo ni en el número u orden de los autores.

En el caso de que se detecten erratas o fallos en la publicación definitiva, el Comité Editorial de acuerdo con los autores del artículo procederá a una aclaración pertinente en el siguiente número de la revista en el que se haya publicado el artículo.

En el caso extremo en el que los autores quieran realizar cambios no permitidos antes de la publicación definitiva del artículo o vulneren los principios anteriormente comentados, el Comité Editorial de *ACTUALIDAD MÉDICA* tendrá la potestad para no publicar el artículo.

AGRADECIMIENTO Y LISTADO DE REVISORES

En el último número del año de la revista aparecerá un listado de los revisores que de forma altruista y desinteresada han llevado a cabo el proceso de revisión externa de los artículos de ese año natural. En agradecimiento a su labor se les enviará un diploma de revisor de *ACTUALIDAD MÉDICA*. El Comité Editorial y Científico incorporará nuevos revisores cada año y está abierto a las sugerencias de los mismos con el fin de mejorar la calidad científica de la revista.

POLÍTICA EDITORIAL Y PUBLICIDAD

La revista *ACTUALIDAD MÉDICA* se reserva el derecho de admitir publicidad comercial relacionada con el mundo de las Ciencias de la Salud si lo cree oportuno.

ACTUALIDAD MÉDICA, su Consejo Editorial y Científico y la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental no se hacen responsables de los comentarios expresados en el contenido de los manuscritos por parte de los autores.

El Comité Editorial.

Diciembre de 2012.

Con el patrocinio de



FUNDACIÓN BENÉFICA ANTICÁNCER

*San Francisco Javier y Santa Cándida
Gran Cruz de Beneficiencia. Distintivo Blanco*

ACTUALIDAD M É D I C A

www.actualidadmedica.es



**Real Academia de Medicina y Cirugía
de Andalucía Oriental
Granada**