

Fundada en 1911

A C T U A L I D A D M É D I C A

www.actualidadmedica.es

TERAPIA GÉNICA SUICIDA EN LA LUCHA CONTRA EL CÁNCER

EDITORIAL

SUPERVIVENCIA RENAL EN LA GLOMERULONEFRITIS IGA

RADIACIONES IONIZANTES EN ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO

HEMATOXILINA FÉRRICA DE M. HEIDENHAIN EN CORTES SEMIFINOS

VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN ESTUDIANTES UNIVERSITARIAS

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA GANGRENA DE FOURNIER

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DE ANTONIO CHAMORRO DAZA

EFFECTIVIDAD TERAPIAS OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES

ABSCESO DE PSOAS

NEUMONÍA POR LOPHOMONAS

ENCEFALOMIELITIS DESMIELINIZANTE Y ANTI-TNFA

HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

ABSCESO DEL TEGMENTO DORSOLATERAL PROTUBERANCIAL

OBSTRUCCIÓN INTESTINAL POR DIVERTÍCULO DE MECKEL

ARMONIZACIÓN FACIAL CON ÁCIDO HIALURÓNICO

AMILOIDOSIS POR ENFERMEDAD DE STILL

SEGUIMIENTO TRAS POLIPECTOMÍA COLORECTAL

NEUROFIBROMA PLEXIFORME

ENTRE EL SUEÑO Y LA VIVENCIA: EL ESPACIO DEL DOCENTE

NUEVAS ALTERNATIVAS A LA MEDICINA INTERNA CONVENCIONAL

FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN RESIDENCIAS POR COVID-19

REVISTA EDITADA POR



Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental



Real Academia de Medicina de Cádiz



Real Academia de Medicina de Sevilla

Publicación cuatrimestral
(3 números al año)
© 2021. 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.

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

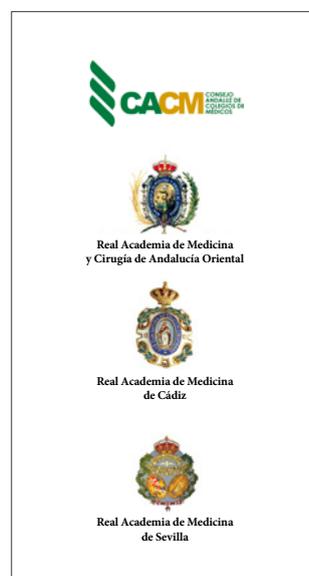
Protección de datos: Actualidad Médica declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Papel ecológico libre de cloro. Esta publicación se imprime en papel no ácido. This publication is printed in acid-free paper. Impreso en Europa.

Depósito Legal: GR-14-1958
ISSN: 0365-7965
DOI: 10.15568/am

Actualidad Médica incluida en Latindex , Índices CSIC y Google Scholar

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

Revista editada por:



COMITÉ EDITORIAL

Editores

Miguel Ángel Martín Piedra. Facultad de Medicina de Granada. España

Antonio Cárdenas Cruz. Hospital de Poniente de Almería. España

Editores adjuntos

Fernando Leiva Cepas. Facultad de Medicina de Córdoba. España

Antonio Santisteban Espejo. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. España

Miguel Sola García. Hospital Alta Resolución Alcalá la Real, Jaén. España

David González Quevedo. Hospital Regional Universitario de Málaga. España

COMITÉ RECTOR

Editores

Miguel Ángel Martín Piedra

Facultad de Medicina de Granada. España

Dr. Antonio Aguado Núñez-Cornejo

Presidente del Consejo Andaluz del Colegios de Médicos

Prof. Armando Zuluaga Gómez

Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental

Prof. José Antonio Girón González

Presidente de la Real Academia de Medicina de Cádiz

Prof. Jesús Castiñeiras Fernández

Presidente de la Real Academia de Medicina de Sevilla

COMITÉ CIENTÍFICO Y ASESOR

Manuel Díaz-Rubio. Real Academia Nacional de Medicina de España. Madrid. España

Jorge Alvar Ezquerro. OMS. Ginebra. Suiza

Manuel L. Martí. Academia Nacional de Medicina. Buenos Aires. Argentina

Pasquale Quattrone. Istituto Nazionale dei Tumori. Milán. Italia

Ismael Ángel Rodríguez. Universidad Nacional de Córdoba. Argentina

Antonio Rendas. Universidade Nova de Lisboa. Portugal

Duarte Nuno Vieira. Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal

Alice Warley. King's College. Londres. Reino Unido

Sebastián San Martín. Universidad de Valparaíso. Valparaíso. Chile

Antonio Alcaraz Asensio. Hospital Clínic. Barcelona. España

Francisco Gómez Rodríguez. Universidad de Cádiz. H. U. de Puerto Real. España

Andrés M. Lozano. University of Toronto. Toronto Western Hospital. EEUU

Eduardo Vázquez Ruiz de Castroviejo. Especialista en Cardiología en Jaén. España

Francisco Gómez Rodríguez. Universidad de Cádiz H. U. de Puerto Real. Cádiz. España

Andrés M. Lozano. Toronto Western Hospital. University of Toronto. Canadá

José Antonio Castilla Alcalá. Hospital U. Virgen de las Nieves. Granada. España

Christian Flotho. Hematología y Oncología Pediátrica. H.U. de Friburgo. Alemania

Cristina Verónica Navarrete Godoy. National Health Service NHS. Leeds. Reino Unido

Manuel Casal Román. Profesor Emérito. Universidad de Córdoba. España

Luis Rodríguez Padial. Jefe de Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Virgen de la Salud. Toledo. España

José Miguel Montero García. MSc NSCI University of Central Lancashire. Reino Unido

José Antonio García Viudez. Medicina Interna y Reumatología. Almería. España

José Antonio Ortega Domínguez. Jefe del Servicio de Oncología. Clínica Quirón-Salud. Málaga España

Moisés Javier Mieleles Cerchar. Urología Pediátrica. HMI Carlos Haya. Málaga. España

Carlos Ortiz Leyba. Medicina Interna. Hospital Quirónsalud Sagrado Corazón. Sevilla. España

Alfonso Rodríguez Herrera. Consultant Paediatrician. Assistant Clinical Professor. School of Medicina, University College Dublin. St Luke's General Hospital Irlanda. Dublín. Irlanda

COMITÉ DE REDACCIÓN

Luis Javier Aróstegui Plaza · M. Nieves Gallardo Collado · Montse López Ferres

DISEÑO Y MAQUETACIÓN

ARP Producciones

ÍNDICE

NUESTRO PASO POR EL CONSEJO ANDALUZ DE COLEGIOS DE MÉDICOS OUR PASSAGE IN THE ANDALUSIAN COUNCIL OF COLLEGE OF DOCTORS Emilio García de la Torre	7
¿HA MEJORADO LA SUPERVIVENCIA RENAL EN LA GLOMERULONEFRITIS IGA EN LAS ÚLTIMAS TRES DÉCADAS? HAS THE KIDNEY SURVIVAL IMPROVED IN THE IGA GLOMERULOPATHY IN THE LAST THREE DECADES? Ballesteros Barroso, Marta; Rabasco, Cristina; Sánchez, Rafael; Ortega, Rosa; Espinosa Hernández, Mario	8
USO DE RADIACIONES IONIZANTES EN ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO EN UNA INSTITUCIÓN DE SALUD DE ECUADOR USE OF IONIZING RADIATIONS IN DIAGNOSTIC STUDIES IN AN INSTITUTION OF HEALTH OF ECUADOR Cadenas Martínez, Rubén; Sornoza Miele, Silvia; Torres Puentes, Julio.	16
APLICACIÓN DE LA HEMATOXILINA FÉRRICA DE M. HEIDENHAIN PARA EL ESTUDIO DE CORTES SEMIFINOS (ADENOHIPÓFISIS HUMANA) APPLICATION OF M. HEIDENHAIN'S FERRIC HAEMATOXYLIN FOR THE STUDY OF SEMI-THIN SECTIONS (HUMAN ADENOHYPHYSIS). Gómez-Navarro, María Eugenia; López-Cepero, José María	24
CAMBIOS SUGESTIVOS DE INFECCIÓN POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN ESTUDIANTES DE UNA UNIVERSIDAD PÚBLICA SUGGESTIVE CHANGES OF HPV INFECTION IN STUDENTS AT A PUBLIC UNIVERSITY Núñez, Julia; Romano, Alejandra; Medina, Migdalia; Cardozo, Rosa Alba	30
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA GANGRENA DE FOURNIER: DESBRIDAMIENTO Y COBERTURA. SERIE DE 7 CASOS SURGICAL TREATMENT OF FOURNIER'S GANGRENE: DEBRIDEMENT AND COVERAGE. SERIES OF 7 CASES Cámara-Pérez, Juan; Rodríguez-Cano, María Araceli; Zapata-Negreiros, Jose Andre; Ávila-Pérez, Macarena; García-Hortelano, Eladio; Espiñeira-Carmona, María Jose	38
ANTONIO CHAMORRO DAZA (1903-2003): PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DURANTE LOS PRIMEROS AÑOS DE EXILIO (1937-1945) ANTONIO CHAMORRO DAZA (1903-2003): SCIENTIFIC PRODUCTION DURING THE FIRST YEARS OF EXILE (1937-1945) Barranco-Castillo, Enriqueta; Melgares-Moreno, Ignacio; Girón-Irueste, Fernando	44
TERAPIA GÉNICA SUICIDA EN LA LUCHA CONTRA EL CÁNCER SUICIDE GENE THERAPY AGAINST CANCER Piñero Silva, Celia	54
EFFECTIVIDAD DE LOS DISTINTOS TRATAMIENTOS DE LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES ASOCIADA A FÁRMACOS EFFECTIVENESS OF DIFFERENT THERAPIES FOR DRUG-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW González Muñoz, María; Rodríguez-Archilla, Alberto	66
ABSCESO DE PSOAS. RESOLUCIÓN PERCUTÁNEA PSOAS ABSCESS. PERCUTANEOUS RESOLUTION González-Rivas, Mario; Ramirez-Preciado, Isaac Ismael; Serrano-Gómez, Daniel Bladimir	78
REPORTE DE UN CASO: NEUMONIA POR LOPHOMONAS CASE REPORT: PNEUMONIA CAUSED BY LOPHOMONAS SP López-Aguilar, Cristian Alejandra ; León-Chávez, Guillermo Humberto; Anlehu-Tello, Alejandra	81
ENCEFALOMIELITIS DESMIELINIZANTE EN UN PACIENTE CON INSUFICIENCIA RENAL ASOCIADA A TRATAMIENTO CON ANTI-TNFA: ADALILUMAB DEMYELINATING ENCEPHALOMYELITIS IN A PATIENT WITH RENAL INSUFFICIENCY ASSOCIATED WITH ANTI-TNF THERAPY: ADALILUMAB Pérez Moyano, Sara; Piñar Morales, Raquel; Borrego García, Elena	85

IMPLICACIÓN DEL LABORATORIO EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA: PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO	89
LABORATORY INVOLVEMENT IN THE DIAGNOSIS AND MONITORING OF PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA: A CASE REPORT	
Ruíz Márquez, María José ; Luis Navarro, Josefa	
ABSCESO DEL TEGMENTO DORSOLATERAL PROTUBERANCIAL POR COINFECCIÓN DE E. COLI Y VIRUS DE LA GRIPE A (H1N1)PDM09	93
ABSCESS OF THE PONTINE DORSOLATERAL TEGMENTUM DUE TO E. COLI AND INFLUENZA A(H1N1)PDM09 VIRUS CO-INFECTION	
Láinez Ramos-Bossini, Antonio Jesús; Fernández Navarro, Laura; Pérez García, María del Carmen; Rivera Izquierdo, Mario	
DIVERTÍCULO DE MECKEL COMO CAUSA DE OBSTRUCCIÓN INTESTINAL	99
MECKEL'S DIVERTICULUM AS A CAUSE OF INTESTINAL OBSTRUCTION	
Garrido Márquez, Irene; Dávila Arias, Cristina; Moya Sánchez, Elena	
APLICACIÓN TERAPÉUTICA DEL ÁCIDO HIALURÓNICO PARA ARMONIZACIÓN BUCOFACIAL. UN CASO CLÍNICO	103
THERAPEUTIC APPLICATION OF HYALURONIC ACID FOR BUCO-FACIAL HARMONY. A CLINICAL CASE	
Rosario Martínez, Rosario; Sorbera, Lucas; Rodríguez, Ismael Ángel	
FALLO RENAL POR AMILOIDOSIS SECUNDARIA A ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO. A PROPÓSITO DE UN CASO	107
RENAL FAILURE DUE TO AMYLOIDOSIS SECONDARY TO ADULT STILL'S DISEASE. A CASE REPORT	
Borrego García, Elena; Pérez Moyano, Sara; Ruiz Sancho, Andrés Luis	
SEGUIMIENTO TRAS POLIPECTOMÍA COLORRECTAL: UNA OPORTUNIDAD DE ORO PARA ESTABLECER PROTOCOLOS DESDE LAS UNIDADES DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA	109
COLORECTAL POLYPECTOMY FOLLOW-UP. AN OPPORTUNITY TO ESTABLISH PROTOCOLS FROM THE DIGESTIVE ENDOSCOPY UNITS	
Díaz Alcázar, María del Mar; García Robles, Adelina; Martín-Lagos Maldonado, Alicia	
UN NEUROFIBROMA ESPECIAL, NEUROFIBROMA PLEXIFORME	111
A SPECIAL NEUROFIBROMA, PLEXIFORM NEUROFIBROMA	
Pérez-López, Israel; Herrera-García, Jose David	
ENTRE EL SUEÑO Y LA VIVENCIA: EL ESPACIO DEL DOCENTE. EN HOMENAJE A ANTONIO CAMPOS MUÑOZ (SAN FERNANDO, CÁDIZ; 8 DE JULIO DE 1951)	113
BETWEEN THE DREAM AND THE EXPERIENCE: THE TEACHER'S SPACE. IN TRIBUTE TO ANTONIO CAMPOS MUÑOZ (SAN FERNANDO, CÁDIZ; JULY 8, 1951).	
Santisteban-Espejo, Antonio A	
NUEVAS ALTERNATIVAS A LA MEDICINA INTERNA CONVENCIONAL	119
NEW ALTERNATIVES TO CONVENTIONAL INTERNAL MEDICINE	
Miranda Sancho, E; Bianchi-Llave, JL; Prieto Vicente, A	
FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD Y SECUELAS EN USUARIOS DE RESIDENCIAS PARA PERSONAS MAYORES HOSPITALIZADOS POR COVID-19: UN ESTUDIO LONGITUDINAL CON 6 MESES DE SEGUIMIENTO	121
FACTORS ASSOCIATED WITH MORTALITY AND SEQUELAE IN PATIENTS LIVING IN LONG-TERM FACILITIES HOSPITALIZED FOR COVID-19: A LONGITUDINAL 6-MONTH FOLLOW-UP STUDY	
Rivera Izquierdo, Mario; Romero Duarte, Álvaro; Cárdenas Cruz, Antonio	
NORMAS GENERALES DE PUBLICACIÓN	130
INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES DE ACTUALIDAD MÉDICA	

A C T U A L I D A D
M É D I C A

www.actualidadmedica.es

NUESTRO PASO POR EL CONSEJO ANDALUZ DE COLEGIOS DE MÉDICOS

OUR PASSAGE IN THE ANDALUSIAN COUNCIL OF COLLEGE OF DOCTORS

Emilio García de la Torre

Presidente saliente del Consejo Andaluz de Colegios de Médicos

Recibido: 25/10/2020 | Revisado: 02/11/2020 | Aceptado: 10/11/2020

DOI: 10.15568/am.2021.812.ed01

Actual Med. 2021; 106(812): 7

Editorial

Han pasado más de dos años desde que tomamos posesión de la presidencia del Consejo Andaluz de Colegios de Médicos (CACM). Acababan de celebrarse las elecciones generales de Andalucía y ya era efectivo un cambio de gobierno, un giro de 90 grados y una forma distinta de regir los destinos de nuestra comunidad. Todo era desconocido, incluso el nombre de las personas que se encargarían de la Consejería de Salud. Comenzaba una nueva era no sólo en nuestra comunidad, sino también para la nueva junta directiva. Puedo asegurar que, con ilusión, trabajo y diálogo, conseguimos superar los cambios en ese nuevo tiempo que se había abierto en Andalucía. Las relaciones con el nuevo gobierno, fueron en todo momento fluidas y sencillas. No tardamos ni un mes en tener una reunión de alto nivel con la plana mayor de los que iban a ser los responsables de llevar y dirigir la Salud de la comunidad.

Los Colegios de Médicos tenemos la obligación de proteger a los ciudadanos y facilitar el ejercicio de nuestra profesión en libertad, pero eso hay que hacerlo en condiciones adecuadas. Desde el primer momento, ofrecimos a nuestras autoridades, una colaboración leal y sincera, no exenta de crítica, pero siempre con respeto, dejando claro que, dentro de nuestro marco de actuación, trataríamos siempre defender los intereses, tanto de los médicos como de nuestros pacientes, usando como estrategia el dialogo y el consenso. Conseguir una planificación continua y defender a los profesionales desde lo profesional, basada siempre en criterios estrictamente profesionales y no sometida a los vaivenes políticos. Lo hemos intentado siempre con compromiso y transparencia, marcando una hoja de ruta con la que hemos buscado además de una mejor sanidad, el fortalecimiento de la confianza que la sociedad tiene en los médicos.

Hemos intentado, en todo momento, estrechar lazos e ir acompañados en este camino por las Sociedades Científicas, las Universidades, las 3 Academias de Medicina de nuestra comunidad, los Sindicatos profesionales, las Administraciones, las Aseguradoras y el resto de las profesiones sanitarias y no sanitarias.

En éstos dos años, marcados por la pandemia, y en los que hemos asistido a cambios políticos, sociales y económicos, la mayoría de nuestras propuestas han sido atendidas o están en marcha. El Consejo ha sabido dar respuestas rápidas con declaraciones y manifiestos a los temas más preocupantes que hemos vivido. Con educación y cortesía, pero sin ceder en nuestros principios, nos hemos posicionado de manera clara, sin caer bajo los intereses partidistas o ideológicos de nadie.

Lo conseguido no es mérito nuestro, sino de muchas personas, con las que siempre hemos trabajado sin fisuras y en equipo: los presidentes de los Colegios Médicos, la ayuda, lealtad y colaboración del personal de la oficina del consejo, del apoyo discreto y silencioso de nuestra Asesoría jurídica, de las magníficas Comisiones Deontológicas y de Cooperación, y la de tantos amigos y compañeros a los que se le ha pedido ayuda u opinión en cuestiones delicadas, en las que nos podían ofrecer su pericia y mayor conocimiento.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

García de la Torre E. Nuestro paso por el Consejo Andaluz de Colegios de Médicos. Actual Med. 2021; 106(812): 77. DOI: 10.15568/am.2021.812.ed01

¿HA MEJORADO LA SUPERVIVENCIA RENAL EN LA GLOMERULONEFRITIS IGA EN LAS ÚLTIMAS TRES DÉCADAS?

HAS THE KIDNEY SURVIVAL IMPROVED IN THE IGA GLOMERULOPATHY IN THE LAST THREE DECADES?

Ballesteros Barroso, Marta¹; Rabasco, Cristina²; Sánchez, Rafael³; Ortega, Rosa³; Espinosa Hernández, Mario²

¹ Graduada en Medicina en la Facultad de Medicina y Enfermería de Córdoba, Córdoba, España.

² Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España.

³ Anatomía Patológica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España.

Recibido: 22/09/2020 | Revisado: 23/09/2020 | Aceptado: 13/12/2020

DOI: 10.15568/am.2021.812.or01

Actual Med. 2021; 106(812): 8-15

Original

RESUMEN

Objetivo: Conocer la incidencia, presentaciones clínica, analítica e histológica, supervivencia renal media y la aportación del tratamiento a la misma.

Material y métodos: Estudio descriptivo, observacional, transversal, con una muestra de 156 pacientes diagnosticados de glomerulonefritis IgA primaria entre 1994 y 2018 en el servicio de Nefrología del Hospital Reina Sofía de Córdoba.

Se analizaron distintas variables globalmente y por grupos: grupo 1 (G1) 1994-2002, grupo 2 (G2) 2002-2010 y grupo 3 (G3) 2010-2018.

Resultados: Incidencia anual 8,4 casos/millón, 69,2% hombres, edad media 35,4±15,2 años, creatinina sérica media 1,7±1,2 mg./dl., proteinuria media 1,9±2,4 g./24h., hematuria macroscópica 41,4%, hipertensión arterial 61,5%, IECA/ARA II 87,5% y corticoides 33,7%. Biopsia renal: proliferación mesangial (M1) 71,1%, esclerosis (S1) 49,2%, fibrosis grave (F2) 27,1%. Supervivencia renal a los 10 y 20 años, respectivamente, 80,6% y 77,3%. GRUPALES. G3: mayor incidencia anual (9,9 casos/millón VS 6,9 casos/millón G1), mayor edad media (39,4±16,5 años VS 31,5±14,9 años G1, p=0,011), menor hematuria macroscópica (27,5% VS 58,8% G1, p=0,021) y lesiones histológicas de peor pronóstico: S1 (59,6% VS 25% G1, p=0,005) y F2 (21,7% VS 20% G1, p=0,016). Supervivencia renal a los 8 años idéntica en los tres grupos (p=0,16).

Conclusiones: En el periodo 2010-2018 aumentó la incidencia de casos biopsiados de Nefropatía IgA en Córdoba, siendo los pacientes mayores, con menor hematuria macroscópica y lesiones histológicas de peor pronóstico. El esquema de tratamiento y la supervivencia renal a los 8 años no ha variado entre grupos, haciendo necesario un abordaje terapéutico diferente con el fin de mejorar el pronóstico de la enfermedad.

ABSTRACT

Aim: To have the knowledge of the incidence, clinical, analytical and histological presentations, the kidney survival mean and the contribution of treatments to it.

Methods: A descriptive, observational and transversal study over 156 patients who were diagnosed of primary IgA glomerulonephritis between 1994 and 2018 in the Nephrology department of Reina Sofía Hospital in Córdoba.

Variables were analysed globally and compared between group 1 (G1) 1994-2002, group 2 (G2) 2002-2010 and group 3 (G3) 2010-2018.

Results: Annual incidence 8.4 cases/million, 69.2% men, age mean 35.4±15.2 years old, serum creatinine mean 1.7±1.2 mg./dl., proteinuria mean 1.9±2.4 g./24h., macroscopic hematuria 41.4%, arterial hypertension 61.5%, ACEI/IIARA 87.5% and corticosteroids 33.7%. Kidney biopsy, mesangial proliferation 71.1%, sclerosis 49.2%, severe fibrosis 27.1%. The kidney survival at 10 and 20 years was 80.6% and 77.3%, respectively. GROUPS. The annual incidence increased in G3 (9.9 cases/million VS 6.9 cases/million G1), higher age mean (39.4±16.5 years old VS 31.5±14.9 years old G1, p=0.011), lower macroscopic hematuria (27.5% VS 58.8% G1, p=0.021) and worse prognosis histological characteristics, S1 (59.6% VS 25% G1, p=0.005) and F2 (21.7% VS 20% G1, p=0.016). The kidney survival at 8 years was identical in three groups (p=0.16).

Conclusion: The incidence of biopsies with IgA nephropathy in Cordoba was increased between 2010 and 2018, with older patients, lower macroscopic hematuria and worse prognosis histological characteristics. Treatments and kidney survival at 8 years have not varied in three groups, making a different therapeutic approach necessary in order to improve the prognosis of the disease.

Palabras Clave:

Mesangial;
IgA;
Glomerulopatía;
Supervivencia;
Incidencia.

Keywords:

Mesangial;
IgA;
Glomerulopathy;
Survival;
Incidence.

Correspondencia

Marta Ballesteros Barroso

Facultad de Medicina y Enfermería. Universidad de Córdoba

Av. Menéndez Pidal, 7 · 14004 Córdoba, España.

E-mail: martaballe96@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La glomerulonefritis IgA se trata de la enfermedad glomerular primaria más frecuente en todo el mundo. Su etiología es autoinmune, caracterizándose por depósitos glomerulares de IgA como consecuencia del incremento de niveles de IgA circulantes con una región O-glycano deficiente en galactosa y anticuerpos antiglycanos (1). La biopsia es la técnica diagnóstica de elección. A pesar de que los niveles séricos de IgA1 deficiente en galactosa se hallan frecuentemente elevados, la sensibilidad y especificidad son insuficientes para reemplazar a la biopsia renal como estándar diagnóstico (2).

Tomando como punto de partida la realización de la biopsia, analizaremos la supervivencia renal desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el tratamiento sustitutivo con diálisis, en su mayoría. Además, identificaremos cómo ha sido la evolución clínica con la implantación de diversos tratamientos en este período de tiempo y si los mismos han aportado beneficios a la evolución de la enfermedad. Por último, observaremos si la historia natural de la glomerulonefritis IgA ha cambiado, en lo que a incidencia, presentaciones y supervivencia se refiere, en las últimas tres décadas.

A pesar de no contar hoy día con un tratamiento consensuado protocolizado específico, se ha hecho uso de numerosos fármacos en estos pacientes en el intento de retrasar la situación avocada a un fracaso renal terminal (3). En este estudio concretamente nos centraremos en analizar la utilización de dos grupos de fármacos, los IECA/ARA II y corticoides, en la evolución de nuestros pacientes afectados de glomerulonefritis IgA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo, transversal y observacional. El objetivo principal del estudio consiste en observar la evolución renal desde el momento del diagnóstico hasta el tratamiento sustitutivo con diálisis. La variable principal es el tiempo de supervivencia renal, entendiéndose por esta el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la inclusión del paciente en diálisis. Posteriormente, esta supervivencia se comparó entre tres grupos (grupo 1: diagnosticados entre 1994-2002; grupo 2: diagnosticados entre 2002-2010; grupo 3: diagnosticados entre 2010-2018). Además, se analizó la aportación de los tratamientos más empleados a la evolución de la enfermedad, así como los cambios en la incidencia, presentaciones clínicas, analíticas e histológicas entre grupos.

Para ello contemplamos las historias clínicas de diversos pacientes seleccionados mediante los siguientes criterios:

- Criterios de inclusión: estar diagnosticado de glomerulonefritis IgA, en el servicio de Nefrología del Hospital Reina Sofía, entre 1994 y 2018 (ambos inclusive).
- Criterios de exclusión: estar diagnosticado de formas secundarias de glomerulonefritis IgA y/o fuera del periodo 1994-2018.

La muestra de nuestro estudio fue de 156 pacientes (pese a que lo ideal habría sido contar con, mediante muestreo aleatorio, 385 individuos, siendo suficiente para estimar, con una confianza del 95 % y una precisión de +/- 4 unidades porcentuales, un porcentaje poblacional que previsiblemente será de alrededor del 20 %. En porcentaje de reposiciones necesarias se ha previsto que será del 0 %).

Los datos fueron recogidos, procesados y analizados con el programa estadístico SPSS v. 25. Se realizaron los siguientes contrastes de hipótesis: test de ANOVA 1 Factor en las variables cuantitativas, con los Post-Hoc pertinentes (Scheffé y Games-Howel); test Chi cuadrado en las variables dicotómicas indicando los residuos estandarizados corregidos; test Kruskal – Wallis en las variables cuantitativas ordinales, utilizando como Post-Hoc el test U-Mann-Whitney.

El proyecto está sujeto a las normas de buena práctica clínica y cumple en todo momento los preceptos éticos contenidos en la Declaración de Helsinki, con sus últimas actualizaciones, incluyendo el convenio de Oviedo. Se respeta en todo momento, mediante la anonimidad de los datos en la base, la confidencialidad de los mismos, de acuerdo con el RD 1720/2007 que desarrolla la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Se ha obtenido por parte del Comité de Ética para la Investigación de Córdoba la autorización correspondiente, a marzo de 2020.

RESULTADOS

Se calculó la incidencia anual de glomerulonefritis IgA global y por décadas, calculada a partir de los 782.979 habitantes que conforman la población de Córdoba en 2019 (dato recogido del INE):

- Incidencia anual global: 8,4 casos/millón de habitantes.
- Incidencia anual en la década 1 (1994-2002): 6,9 casos/millón de habitantes.
- Incidencia anual en la década 2 (2002-2010): 8,3 casos/millón de habitantes.
- Incidencia anual en la década 3 (2010-2018): 9,9 casos/millón de habitantes.

En el transcurso de la investigación se realizó la estadística descriptiva de las variables contempladas en el estudio, obteniéndose los siguientes resultados globales (Tabla 1):

La prevalencia en el sexo masculino fue mayor respecto al femenino, 69,2 % de hombres (IC 95 %: 61,6 %, 76 %) respecto a 30,8 % de mujeres (IC 95 %: 24 %, 38,4 %), relación aproximada 3:1. La enfermedad debutó más frecuentemente en pacientes jóvenes, siendo la edad media estimada de 35,4 años (DE 15,2 años) (IC 95%: 35,1 años, 35,7 años).

La presencia de hematuria macroscópica como presentación clínica se encontró en el 41,4 % de los pacientes (IC 95 %: 33,3 %, 50 %), mientras que un 58,6 % de los pacientes no la presentaron (IC 95 %: 50,2 %, 66,7 %). La mayoría eran hipertensos, representando el 61,5 % (IC 95 %: 53,7 %, 68,8 %), respecto al 38,5 % de no hipertensos (IC 95 %: 31,2 %, 46,3 %).

Respecto a datos analíticos de laboratorio, la creatinina sérica media en el momento del diagnóstico fue de 1,7 mg./dl. (DE 1,2 mg./dl.) (IC 95 %: 1,4 mg./dl., 2 mg./dl.). La proteinuria de 24 horas al diagnóstico se encontraba en rango nefrítico, siendo la media 1,9 g./24h. (DE 2,4 g./24h.) (IC 95 %: 1,6 g./24h., 2,2 g./24h.).

El filtrado glomerular basal medio fue de 70,8 ml./min./1,73 m² (DE 38,8 ml./min./1,73 m²) (IC 95 %: 70,5 ml./min./1,73 m², 71,1 ml./min./1,73 m²). El índice de filtrado glomerular (IFG) más frecuente fue un IFG normal, representando el 33,1 % del total (IC 95 %: 26 %, 41

%); el segundo en frecuencia era la disminución moderada del FG, suponiendo el 29,7 % (IC 95 %: 23 %, 37,5 %); el IFG menos frecuente es el fallo renal terminal, en el 6,8 % de los pacientes (IC 95 %: 3,7 %, 12 %)

En cuanto a la anatomía patológica, en la biopsia se detectó proliferación mesangial en un 71,1 % de los pacientes (IC 95 %: 62,7 %, 78,2 %). Sin embargo, no destaca la ausencia o presencia de esclerosis. La afectación endocapilar, menos frecuente, se encontró en un 29,2 % de los pacientes (IC 95 %: 22,1 %, 37,6 %). En cuanto al componente fibrótico, predomina la fibrosis moderada, representando el 43,1 % de los pacientes (IC 95 %: 35,3 %, 51,2 %).

Respecto al tratamiento, un 87,5 % de pacientes toman IECA/ARA II (IC 95 %: 79,8 %, 92,6 %) y un 33,7 % se tratan con corticoides (IC 95 %: 25,3 %, 43,2 %).

La supervivencia renal global calculada a los 10 y 20 años fue del 80,6 % y 77,3 %, respectivamente (Figura 1).

A continuación, se presenta la estadística inferencial realizada por grupos (Tabla 1):

Respecto a la variable sexo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes con sexo masculino entre grupos, en población ($p=0,727$ en Chi Cuadrado). Sí se lograron obtener diferencias estadísticamente significativas respecto a la variable edad en el momento del diagnóstico, concluyendo que la edad media en el grupo

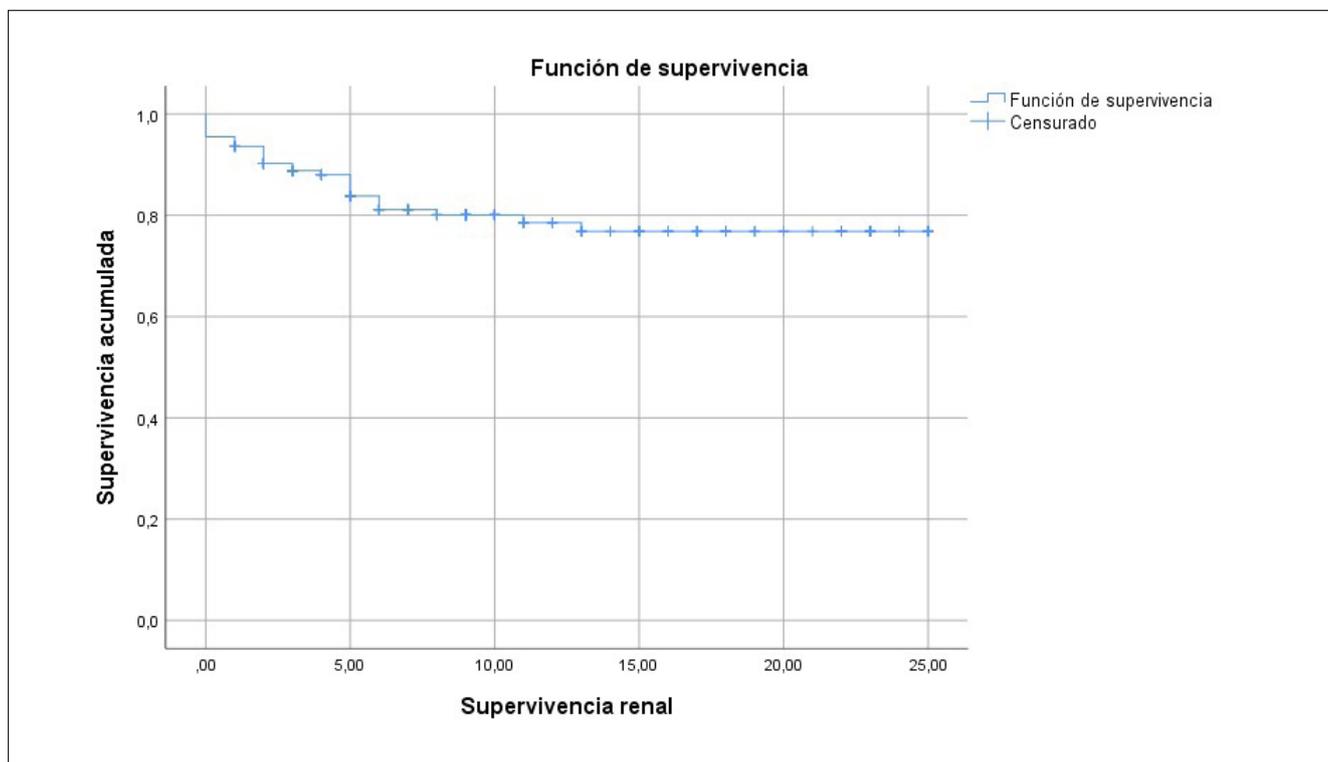


Figura 1. Curva de supervivencia Kaplan-Meier. Muestra la supervivencia renal global, siendo de especial interés para nuestro estudio la calculada a los 10 y 20 años de evolución de la enfermedad.

VARIABLE	TOTAL (N=156)		GRUPO 1 (1994-2002) (N=43)		GRUPO 2 (2002-2010) (N=52)		GRUPO 3 (2010-2018) (N=61)		P
INCIDENCIA ANUAL (casos/millón habitantes)	8,4		6,9		8,3		9,9		
SEXO (%)	HOMBRE (108/156)	69,2	HOMBRE (31/43)	72,1	HOMBRE (37/52)	71,2	HOMBRE (42/61)	65,6	0,765
EDAD DIAGNÓSTICO (años)	35,4 (15,2) (N=156)		31,5 (14,9) (43/156)		34 (13,1) (52/156)		39,4 (16,5) (61/156)		0,011
HEMATURIA MACROSCÓPICA (%)	41,4 (55/133)		58,8 (20/34)		43,8 (21/48)		27,5 (14/51)		0,021
HTA (%)	61,5 (96/156)		53,5 (23/43)		71,2 (37/52)		59 (36/61)		0,174
CREATININA SÉRICA DIAGNÓSTICO (mg./dl.)	1,7 (1,2) (N=148)		1,6 (1,2) (41/148)		1,7 (1) (45/148)		1,7 (1,4) (59/148)		0,466
PROTEINURIA DIAGNÓSTICO (g./24h.)	1,9 (2,4) (N=147)		2,6 (2,7) (41/147)		1,8 (1,7) (50/147)		1,5 (2,5) (56/147)		0,08
FILTRADO GLOMERULAR DIAGNÓSTICO (ml./min./1.73m ²)	70,8 (38,8) (N=148)		79,5 (38,3) (41/148)		66,2 (34,4) (48/148)		68,4 (42,1) (59/148)		0,188
ÍNDICE FILTRADO GLOMERULAR DIAGNÓSTICO (%)	1 (49/148)	33,1	1 (17/41)	41,5	1 (15/48)	31,3	1 (17/59)	28,8	0,292
	2 (30/148)	20,3	2 (9/41)	22	2 (9/48)	18,8	2 (12/59)	20,3	
	3 (44/148)	29,7	3 (9/41)	22	3 (16/48)	33,3	3 (19/59)	32,2	
	4 (15/148)	10,1	4 (4/41)	9,8	4 (5/48)	10,4	4 (6/59)	10,2	
	5 (10/148)	6,8	5 (2/41)	4,9	5 (3/48)	6,3	5 (5/59)	8,5	
PROLIFERACIÓN MESAANGIAL (%)	71,1 (91/128)		21,9 (7/32)		69,2 (27/39)		100 (57/57)		<0,001
ESCLEROSIS (%)	49,2 (64/130)		25 (8/32)		53,7 (22/41)		59,6 (34/57)		0,005
PROLIFERACIÓN ENDOCAPILAR (%)	29,2 (38/130)		31,3 (10/32)		31,7 (13/41)		26,3 (15/57)		0,89
FIBROSIS (%)	F0 (43/144)	29,9	F0 (18/35)	51,4	F0 (11/49)	22,4	F0 (14/60)	23,3	0,016
	F1 (62/144)	43,1	F1 (10/35)	28,6	F1 (19/49)	38,8	F1 (33/60)	55	
	F2 (39/144)	27,1	F2 (7/35)	20	F2 (19/49)	38,8	F2 (13/60)	21,7	
IECA / ARA II (%)	87,5 (91/104)		92 (23/25)		88,6 (31/35)		84,1 (37/44)		0,617
CORTICOIDES (%)	33,7 (35/104)		24 (6/25)		37,1 (13/35)		36,4 (16/44)		0,5
SUPERVIVENCIA RENAL A LOS 8 AÑOS (%)			76		76		77		0,16

Tabla 1. Estadísticos descriptivos de las variables del estudio y su significación estadística. *Aclaración abreviaturas empleadas: los índices de filtrado glomerular se definen, según el filtrado glomerular, en sus respectivas unidades de medida, como: 1=normal (> 90), 2=disminución (d.) leve (60-89), 3=d. Moderada (30-59), 4=d. Grave (15-29), 5=fracaso renal terminal (<15); fibrosis: F0=0-25% fibrosis, F1=25-50% fibrosis, F2=(>50% fibrosis).

1 es menor que en el grupo 3, en población ($p=0,022$ en ANOVA, $p=0,031$ en el Post-Hoc Scheffé “grupo 1 - grupo 3”). No se pudieron establecer relaciones significativas respecto a el grupo 2, en población ($p=0,718$ en el Post-Hoc Scheffé “grupo 1 - grupo 2” y $p=0,163$ en el Post-Hoc Scheffé “grupo 2 - grupo 3”).

También se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la proporción de pacientes con hematuria macroscópica, respecto a los tres grupos, concluyéndose que los pacientes pertenecientes al grupo 1 presentaron una mayor frecuencia de hematuria, contrariamente a lo observado en el grupo 3, en población ($p=0,015$ en Chi cuadrado; residuos estandarizados corregidos: “sí hematuria - grupo 1” = 2,4, “sí hematuria - grupo 2” = 0,4, “sí hematuria - grupo 3” = -2,6). No se pudieron establecer relaciones significativas respecto al grupo 2, en población. Respecto al porcentaje de hipertensos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos, en población ($p=0,185$ en Chi Cuadrado).

En lo que a datos analíticos se refiere, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en población con relación a la creatinina sérica media poblacional en los tres grupos ($p=0,74$ en ANOVA); tampoco se encontraron en lo referido a la proteinuria media ($p=0,08$ en ANOVA) ni en relación con el filtrado glomerular medio ($p=0,228$ en ANOVA). No se consiguieron obtener diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes con índice de filtrado glomerular normal entre los tres grupos, en población ($p=0,265$ en Kruskal-Wallis).

Respecto a la anatomía patológica, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables componente mesangial, esclerosis y fibrosis; sin embargo, no se lograron demostrar diferencias estadísticamente significativas entre grupos en el componente endocapilar, en población (este último, $p=0,811$ en Chi cuadrado); se observó menor proliferación mesangial en pacientes del grupo 1, al contrario de lo observado en el grupo 3, en población ($p<0,001$ en Chi cuadrado; residuos estandarizados corregidos: “proliferación mesangial - grupo 1” = -7,1, “proliferación mesangial - grupo 2” = -0,3, “proliferación mesangial - grupo 3” = 6,5); la proporción de pacientes con esclerosis se vio potenciada al pertenecer al grupo 3, no así en el grupo 1, en población ($p=0,006$ en Chi cuadrado; residuos estandarizados corregidos: “esclerosis - grupo 1” = -3,2, “esclerosis - grupo 2” = 0,7, “esclerosis - grupo 3” = 2,1); respecto al componente fibrótico grave se demostró que este es mínimo en el grupo 1, en población.

No se logró demostrar estadísticamente el grupo con el porcentaje máximo, en población ($p=0,008$ en Kruskal-Wallis, $p=0,008$ en el Post-Hoc U-Mann-Whitney “grupo 1 - grupo 2”, $p=0,042$ en el Post-Hoc U-Mann-Whitney “grupo 1 - grupo 3” y $p=0,181$ en el Post-Hoc U-Mann-Whitney “grupo 2 - grupo 3”).

Se calculó la supervivencia renal para cada grupo a los 5 y 8 años, hallando los siguientes resultados (Figura 2):

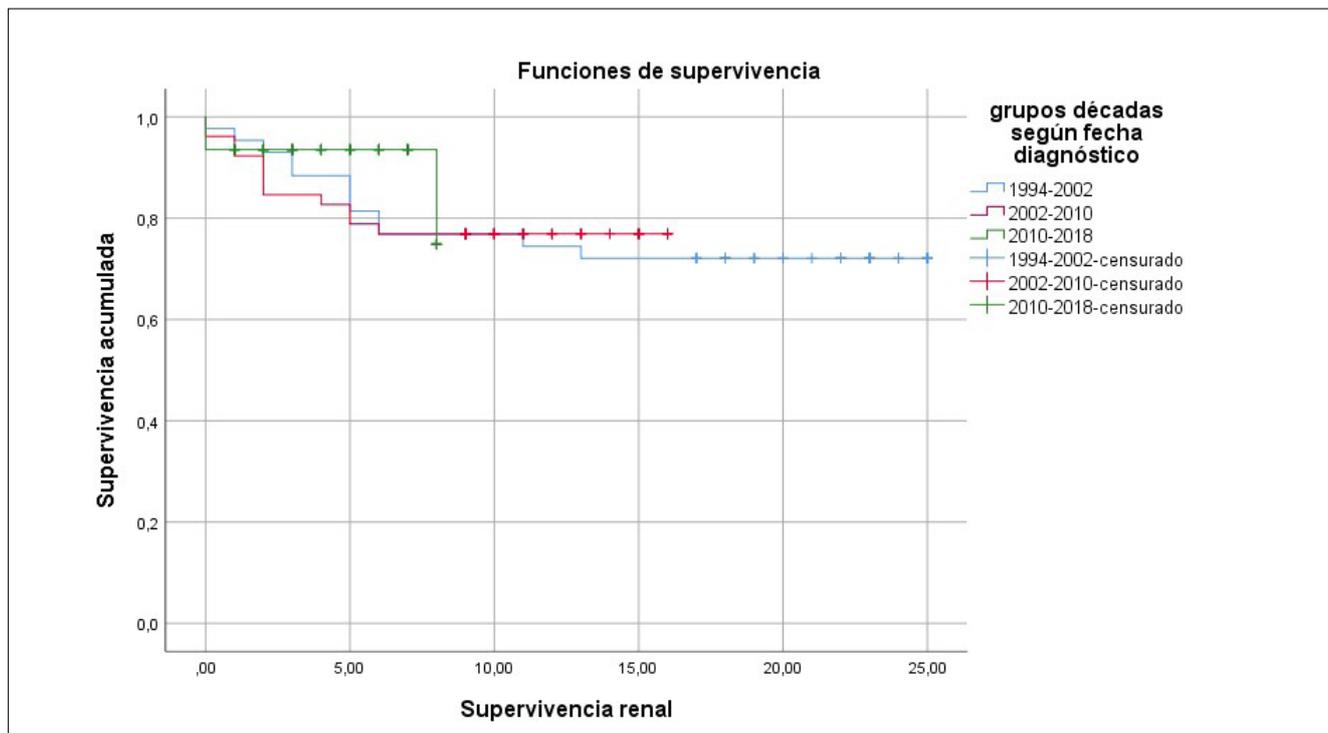


Figura 2. Curva de supervivencia Kaplan-Meier. Muestra la supervivencia renal en cada década, junto a su significación estadística (Log Rank, $p=0,16$), siendo de especial interés para nuestro estudio la calculada a los 5 y 8 años de evolución de la enfermedad.

- Grupo 1 (1994-2002): 88 % a los 5 años, 76 % a los 8 años.
- Grupo 2 (2002-2010): 82 % a los 5 años, 76% a los 8 años.
- Grupo 3 (2010-2018): 96% a los 5 años, 77% a los 8 años.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia renal entre los tres grupos, en población (*Log Rank 0,16*).

Respecto al tratamiento con IECA/ARA II, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de tratados con IECA/ARA II en los tres grupos ($p=0,617$ en *Chi cuadrado*, atendiendo a que 2 casillas, el 33,3%, han esperado un recuento menor a 5). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de tratados con corticoides en los tres grupos, en población ($p=0,502$ en *Chi cuadrado*).

Además, se realizaron dos contrastes de hipótesis con el fin de dar respuesta al objetivo secundario de nuestro estudio: identificar si el tratamiento recibido por parte de los pacientes había aportado algún beneficio en la evolución de la enfermedad. No se lograron demostrar diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia renal media poblacional en aquellos pacientes que toman IECA/ARA II respecto a los que no lo toman ($p=0,886$ en *test U-Mann-Whitney*). Tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, en población, en la supervivencia renal media en pacientes tratados con corticoides respecto a los que no ($p= 0,562$ en *test T-student*).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se estableció una incidencia anual de 8,4 casos/millón de habitantes., ligeramente superior a la encontrada en un estudio, el cual la establecía en 6,2 casos/millón de habitantes (2). En el análisis más detallado por períodos, se puede observar una tendencia ascendente en la incidencia de la enfermedad, desde 6,9 casos/millón de habitantes en el primer período hasta 9,9 casos/millón de habitantes en el último.

En relación con el debut de la enfermedad, se trata de una enfermedad diagnosticada en pacientes jóvenes varones, con una relación aproximada de 3:1 y un pico de incidencia entre los 20 - 50 años, hallando en nuestro estudio un aumento de la edad significativo en los pacientes diagnosticados en el último período. La razón de este incremento en la edad media se podría justificar por una mayor indicación de la biopsia en este período ya que se diagnosticaron 9,9

casos por millón de habitantes frente a 6,9 casos por millón de habitantes en el primer período.

La proteinuria media de 24 horas era $> 0,5$ g./24 h. y < 3 g./24h y la creatinina sérica media se encontraba por encima del límite superior de la normalidad. El filtrado glomerular medio se encontraba levemente disminuido. Además, los índices de filtrado glomerular (fórmula CKD-EPI) fueron muy variables.

Respecto a la hipertensión, más de la mitad de los pacientes la padecían.

La presentación clínica depende de la edad del paciente. Más del 75% de los niños debutan con hematuria macroscópica tras un episodio muy reciente de infección respiratoria o digestiva. Los adultos suelen tener proteinuria, hematuria microscópica o hipertensión como presentación de la enfermedad, solos o en combinación. En nuestra serie menos la mitad de los pacientes en el análisis global se presentaron con hematuria macroscópica. Sin embargo, observamos una disminución de dicha presentación en los últimos veinte años, entre el 25-45 %, comparándola con su período más frecuente, 1994-2002, situándola casi en un 60 % de los pacientes diagnosticados. Esto se explica por encontrar en los pacientes una edad media mayor en el último período (39.4 años vs 31 años).

Un artículo publicado reafirma presentaciones clínicas y analíticas inconstantes (1,4,5), coincidiendo en la variabilidad del índice de filtrado glomerular y la ausencia de síndrome nefrótico, aunque difiere en la existencia de hematuria, estableciéndola como frecuente ^(16,19) al presentarla alrededor del 75 % de los pacientes. Sin embargo, otro estudio mostró una prevalencia de hematuria del 40 - 50 %, muy similar a nuestros resultados (6,4).

Los hallazgos histológicos de la clasificación OXFORD obtenidos son variables, predominando los OXFORD 2 y 4. Se encontró proliferación mesangial en la mayoría de los pacientes, lo cual se encuentra descrito en diferentes artículos como el hallazgo histológico más común (2,4). El componente esclerótico fue variable, aunque se observa una tendencia a la esclerosis mayor en el tercer período. Destaca la ausencia de afectación endocapilar, mientras que la presencia de fibrosis fue frecuente, predominando el componente fibrótico moderado en el último período, junto al grave en el segundo. La razón de este hallazgo podría justificarse por ser la población mayor y probablemente por tener una evolución más larga de la enfermedad.

Respecto a la supervivencia renal media, estudios describen una extrema variabilidad (2,7), encontrando habitualmente un grupo mayoritario de excelente pronóstico, y otro grupo menor, en torno al 30 %, que desarrolla insuficiencia renal crónica en

un corto período de tiempo, requiriendo tratamiento renal sustitutivo. El porcentaje de pacientes que requieren diálisis se estimó del 15% a los 10 años (2), ligeramente inferior a lo estimado en nuestro estudio, 19,4 %, para el mismo tiempo de evolución. Esto refleja, al mismo tiempo, una supervivencia renal estimada de 80,6 % a los 10 años, distinta al 90 % de supervivencia renal encontrada en otro artículo, aunque esta se estimó solamente en sujetos enfermos de glomerulopatía IgA con función renal normal al diagnóstico (4). Además, estimamos la supervivencia renal a los 20 años en un 77,3 %, encontrando en este mismo artículo mencionado anteriormente cálculos de supervivencia renal a los 20 años del 96 % entre pacientes sin factores de riesgo, como la hipertensión o lesiones histológicas de mal pronóstico, y del 36 % entre pacientes con factores de riesgo ya presentes en el momento del diagnóstico.

Respecto al tratamiento, casi el 80 % de los pacientes tomaban IECA/ARA II. Sin embargo, menos de la mitad tomaban corticoides. A pesar de no existir en la actualidad un tratamiento específico para la glomerulonefritis IgA, sí que podemos encontrar guías de tratamiento como KDIGO y NKF-KDOQI. Ambas inciden sobre el control de la proteinuria y la presión arterial recomendando el uso de IECA o ARA II. Si existe proteinuria persistente mayor a 1 g./24h. durante 3-6 meses y un filtrado glomerular mayor de 50 mg./dl. sugieren añadir aceite de pescado y/o 6 meses de corticoides (4,7,8,9,10).

Otros autores apoyan la indicación de IECA/ARA II, pero defienden un beneficio no concluyente por parte del aceite de pescado, además de su mala aceptación por los pacientes. Respecto al uso de corticoides, apoyan su efecto reductor de la proteinuria, aunque cuestionan su beneficio a largo plazo sobre la función renal. En relación con la terapia combinada de IECA/ARA II y corticoides, los resultados mostraron que los pacientes tratados con prednisona y ramipril obtuvieron una reducción mayor en la incidencia de enfermedad renal crónica terminal (incidencia 2% en grupo ramipril + prednisona VERSUS 14 % grupo ramipril) (2).

CONCLUSIONES

Ha habido un aumento progresivo de la incidencia de casos biopsiados de glomerulonefritis IgA a lo largo de los últimos treinta años. Adicionalmente, los pacientes son mayores, con menor proporción de hematuria macroscópica y características histológicas de peor pronóstico al diagnóstico. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la función renal en el momento del diagnóstico, representada por la creatinina sérica, la proteinuria de 24 horas, el filtrado glomerular y el índice de este.

La supervivencia renal a los 8 años fue idéntica en las tres décadas y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en esta a largo plazo ni en los tratamientos empleados, haciendo necesario un abordaje terapéutico diferente con el fin de mejorar el pronóstico de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jicheng L, Yihe Y, Hong Z, Wenfang C, Xiaoxia P, Zhiling G et al. Prediction of Outcomes in Crescentic IgA Nephropathy in a Multicenter Cohort Study. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:2118–25. DOI: 10.1681/asn.2012101017
2. Espinosa M, Ortega R. Nefropatía IgA. *Nefrología al día* [edición electrónica]. 2018;1:1-16. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-nefropatia-iga-162>
3. Carnicer Cáceres C. Utilidad clínica de biomarcadores de severidad y pronóstico de la nefropatía IgA en el adulto. [Tesis doctoral]. Barcelona. 2017. 152p.
4. Wyatt RJ, Julian BA. IgA Nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;368:2402-14. DOI: doi.org/10.1056/nejmra1206793
5. Quevedo Smuclir A, Fazzini B, Malvar A, Lococo B, Pirruccio P, Albarracín L, et al. Nefropatía por IgA. Un caso que ilustra sus controversias. *Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante*. 2008; 28 (2): 65-8.
6. Cheung CK, Barratt J. Clinical presentation and diagnosis of IgA nephropathy. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-iga-nephropathy?search=Clinical%20presentation%20and%20diagnosis%20of%20IgA%20nephropathy&source=search_result&selectedTitle=1~123&usage_type=default&display_rank=1
7. Rodríguez Ospino HE, González Paganti L, Lobo J. Nefropatía mesangial primaria por IgA e IgM. *Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante*. 2013;33 (2):75–84.
8. Huerta Arroyo A. Nefropatía IgA con alto riesgo de progresión: factores pronósticos clínicos e histopatológicos y respuesta al tratamiento. [Tesis doctoral]. Madrid. 2015. 43-7p. 144p
9. Cattran D.C., MD, Appel G.B., MD. Treatment and prognosis of IgA nephropathy. UpToDate 2017; UpToDate Inc. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-iga-nephropathy?search=Treatment%20and%20prognosis%20of%20IgA%20nephropathy&source=search_result&selectedTitle=1~123&usage_type=default&display_rank=1
10. Beck ., Bomback AS, Choi MJ, Holzman LB, Langford C, Mariani LH, et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice. Guideline for glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(3):421-4. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.06.002

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Ballesteros Barroso M, Rabasco C, Sánchez R, Ortega R, Espinosa Hernández M. ¿Ha mejorado la supervivencia renal en la glomerulonefritis IgA en las últimas tres décadas?. Actual Med. 2021; 106(812): 8-15. DOI: 10.15568/am.2021.812.or01

USO DE RADIACIONES IONIZANTES EN ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO EN UNA INSTITUCIÓN DE SALUD DE ECUADOR

USE OF IONIZING RADIATIONS IN DIAGNOSTIC STUDIES IN AN INSTITUTION OF HEALTH OF ECUADOR

Cadenas Martínez, Rubén¹; Sornoza Miele, Silvia¹; Torres Puentes, Julio².

¹ Ingeniería Ambiental. Universidad Estatal del Sur de Manabí. Jipijapa. Ecuador.

² Departamento de Química. Instituto de Ciencias Básicas. Universidad Técnica de Manabí. Portoviejo. Ecuador.

Recibido: 23/09/2020 | Revisado: 03/10/2020 | Aceptado: 03/02/2021

DOI: 10.15568/am.2021.812.or02

Actual Med. 2021; 106(812): 16-23

Original

RESUMEN

Objetivos: El objetivo del presente estudio fue evaluar los conocimientos de los profesionales que laboran en el área de radiología de un hospital público de la ciudad de Portoviejo, provincia de Manabí, Ecuador, sobre la aplicación de las radiaciones ionizantes en estudios de diagnóstico y su implicación en el uso de medidas de protección.

Métodos: Se aplicó un cuestionario con preguntas cerradas, entre otras, sobre las medidas de protección que adoptan y las dosis de radiación que aplican a los pacientes, a todos los trabajadores ocupacionalmente expuestos del servicio de radiología de dicho hospital.

Resultados: Los profesionales encuestados muestran un conocimiento moderado acerca de la aplicación de las radiaciones ionizantes, independientemente de sus años de experiencia y profesión. Debido al tipo de aplicación radiológica, los profesionales sólo utilizan el blindaje como medida de protección, pero no así los dosímetros personales durante la operación con los equipos de rayos X.

Conclusiones: Los profesionales han recibido una formación similar y adecuada; sin embargo, se requiere de cursos de actualización de conocimientos sobre las radiaciones, en particular con lo relacionado a la radioprotección.

Palabras Clave:

Radiodiagnóstico;
Rayos X;
Radiación ionizante;
Conocimiento de protección radiológica;
Salud pública.

ABSTRACT

Objectives: The objective of this study was to evaluate the knowledge of professionals working in the radiology area of a public hospital in the city of Portoviejo, province of Manabí, Ecuador, on the application of ionizing radiation in diagnostic studies and their involvement in the use of protective measures.

Methods: A questionnaire with closed questions was applied on the protection measures adopted by practitioners and the radiation doses they apply to patients, among others, to all occupationally exposed workers of the radiology service of the mentioned hospital.

Results: The professionals surveyed show a moderate knowledge about the application of ionizing radiation, regardless of their years of experience and profession. Due to the type of radiological application, professionals only use shielding as a protection measure, but not personal dosimeters during operation with X-ray equipment.

Conclusions: Professionals have received similar and adequate training; however, radiation update courses are required, particularly concerning radiation protection.

Keywords:

Radiodiagnosis;
X-rays;
Ionizing radiation;
Radiation protection knowledge;
Public health.

INTRODUCCIÓN

Gran parte de las imágenes que utilizan los médicos en sus diagnósticos y tratamientos, provienen de los rayos X. En teoría, casi sin excepción, las imágenes médicas diagnósticas utilizan niveles bajos de radia-

ción y los tipos de efectos biológicos y riesgos potenciales de cáncer pueden ser diferentes (1).

El tema de los riesgos de la radiación en las imágenes médicas es oportuno. Debido a que los efectos relacionados con la radiación, especialmente el cáncer, pueden no ser evidentes incluso por décadas, la pre-

Correspondencia

Rubén Cadenas Martínez

Ingeniería Ambiental. Facultad de Ciencias Naturales y de la Agricultura.

Universidad Estatal del Sur de Manabí. Jipijapa. Ecuador.

E-mail: cadenas39@yahoo.com

ocupación puede ser de largo plazo. Considerados juntos la importancia de las imágenes médicas que utilizan radiación ionizante, el uso continuo y en aumento tanto en niños como en adultos y la preocupación persistente y generalizada por la posibilidad a largo plazo de sufrir cáncer relacionado a radiación ionizante en los niveles de la radiología diagnóstica, estos elementos necesitan la comprensión razonable de la relación riesgo-beneficio de las imágenes médicas. Este conocimiento básico es necesario, no sólo para los médicos, sino también para todos aquellos profesionales que trabajan en radiodiagnóstico o aquellas personas que están de una manera u otra expuestas a la radiación.

La exposición a radiaciones ionizantes si no se hace en términos seguros, puede transformarse en un serio problema de salud, razón por la cual es necesario reglamentar o controlar las actividades que envuelven una exposición potencial a las mismas.

En Ecuador el uso y aplicaciones de la energía ionizante está regulada por el Reglamento de Seguridad Radiológica, decretado el 8 de marzo de 1979, y publicado en el Registro Oficial No. 798, de 23 de marzo de 1979, el cual es el documento que hasta la actualidad regula y ejerce el control del buen uso de las radiaciones ionizantes; entre sus objetivos está proteger la salud, la vida, los bienes de la colectividad y evitar la contaminación del medio ambiente por elementos radiactivos naturales o por condiciones antropogénicas.

Con la presente investigación se pretendió estimar el nivel de conocimientos de los profesionales que trabajan en el área de radiología de un hospital público de la ciudad de Portoviejo, provincia de Manabí, Ecuador, sobre la aplicación de las radiaciones ionizantes en estudios de diagnóstico y su implicación en el uso de medidas de protección y, además, y si se cumple con lo establecido en la normativa ecuatoriana vigente en materia de radio protección.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para obtener la información se aplicó un cuestionario de 22 ítems de respuestas cerradas a 20 de los 21 profesionales ocupacionalmente expuestos de un hospital público de la ciudad de Portoviejo, provincia de Manabí, Ecuador. El cuestionario aplicado fue adaptado de estudios similares anteriores (2). Todos los cuestionarios fueron supervisados para garantizar que las respuestas se dieran sin ayuda externa. Con este instrumento se indagó acerca de los conocimientos sobre las dosis de rayos X, utilizadas en estudios de diagnóstico y la implicación que tiene este conocimiento en la adopción de medidas de protección contra la radiación.

El cuestionario constaba de 22 preguntas que incluían datos demográficos personales (años de experiencia, profesión), conocimiento subjetivo sobre dosis de radiación administrada en algunos de las técnicas más utilizadas tanto en radiografías simples como en tomografía computarizada y radioprotección y uso de protectores durante la práctica clínica habitual y preguntas sobre la dosis de radiación administrada en algunos de las técnicas más utilizadas tanto en radiografías simples como en tomografía computarizada (Tabla 1).

Los datos fueron analizados, en primer lugar, descriptivamente. Para detectar posibles asociaciones entre variables, se realizaron tanto la prueba de chi-cuadrado de Pearson como la prueba exacta de Fisher.

Los profesionales encuestados se clasificaron según sus años de experiencia, nivel de conocimiento declarado y nivel de conocimiento medido.

RESULTADOS

Los cuestionarios fueron aplicados y respondidos por veinte de los veintiún miembros de la nómina del personal de imagenología con licencia expedida por el Ministerio de Energía y Electricidad (MEER) que laboran en el hospital bajo investigación.

En cuanto a la profesión, la mayoría de ellos (75%) son técnicos en radiología, el 15% son médicos radiólogos y el 10% son asistentes de radiología. No hay enfermeros especializados en radiología ni tampoco físicos médicos.

En el caso del indicador “Años de experiencia” no hay una mayoría clara en ninguno de los intervalos de clasificación: 20% tiene entre 0 y 4 años, 35% tiene entre 4 y 10 años, 25% tiene entre 10 y 20 años y 20% tiene más de 20 años de experiencia (ver Tabla 2, Figura 1).

19 de ellos (95%) trabajan con equipos de rayos X (radiografía simple), Arco en C y Tomógrafo, mientras que sólo uno (5%) trabaja con, además de los equipos antes mencionados, el Densitómetro. La mayoría de ellos, 55%, refiere utilizar los equipos “a menudo”, mientras que el resto, 45%, lo utiliza sólo cuando está de guardia. Ante la pregunta si, al momento de operar las máquinas, utiliza algún equipo protector, todos (100%) respondieron que utilizan el delantal de plomo. El 85% de ellos dice utilizarlo “a menudo”, mientras que el 15% lo utiliza “raras veces”. En cuanto al nivel de conocimiento que creen tener los entrevistados sobre las radiaciones ionizantes, 14 de ellos (70%) considera que su nivel de conocimiento es alto, mientras que 6 profesionales (30%) considera que es medio o moderado (Tabla 2).

El siguiente cuestionario anónimo servirá para evaluar el nivel de conocimiento sobre los efectos de la radiación ionizante y el uso de estrategias de radioprotección por parte de los servicios de imágenes de radiodiagnóstico que prestan las instituciones de salud en
Agradeceríamos su colaboración de tal manera que las respuestas dadas sean sinceras e individuales. Elija dentro de las opciones disponibles aquellas que mejor se adapten a su práctica de rutina y márkelas claramente con una X, o subráyelas:

1. En cuanto a su carrera profesional, incluidos sus años como residente. ¿Cuánto tiempo lleva trabajando como radiólogo?
 De 0 a 4 años
 De 4 a 10 años.
 De 10 a 20 años.
 Más de 20 años.

2. Alguna vez recibió capacitación sobre la exposición a la radiación asociada con imágenes médicas.
 Si
 No

3. Si su respuesta es Si, ¿en qué contexto recibió el entrenamiento?
 Durante la formación de pregrado.
 Durante la residencia en el hospital.
 En el trabajo.
 Cursos múltiples.

4. ¿Qué nivel de conocimiento cree que tiene sobre radioprotección y dosis de radiación?
 Alto.
 Moderado.
 Escaso.

5. En su práctica habitual, ¿con qué tipo de equipo trabaja?
 Rayos X (radiografía).
 Mamografía.
 Densitometría ósea.
 Arco en C.
 Tomografía Computarizada.
 Otros. ¿Cuál?

6. ¿Con qué frecuencia trabaja con ese equipo (máquinas)?
 Siempre o muy a menudo.
 A menudo (el servicio se realiza mediante rotaciones temporales, etc.)
 Sólo mientras estoy de guardia.
 Raras veces.

7. Mientras opera los equipos, ¿utiliza alguna protección contra la radiación?
 No.
 Si. ¿Cuál?

8. Si su respuesta a la pregunta anterior es "Si", ¿con qué frecuencia utiliza los protectores?
 Siempre o muy a menudo.
 A menudo.
 Raras veces.

9. Si su respuesta a la pregunta 7 es "No", ¿por qué no utiliza protectores?
 Considera que la radiación es segura.
 Son incómodos.
 Desconozco para qué sirven.
 No tenemos disponibles.

10. Una de las estrategias para el control de la dosis es optimizar los protocolos según el tipo de estudio. En general, y por lo que sabe, los protocolos de estudio que usa cuando realiza análisis radiológicos o tomografías computarizadas
 ¿Están optimizados por el fabricante?
 ¿Están optimizados por otro radiólogo/radiofísico?
 ¿Están optimizados en base a su propio criterio?

11. ¿Cuál de las siguientes opciones describe mejor el concepto de "optimización de dosis"?
 Los exámenes de rayos X deben prescribirse y realizarse sólo cuando son realmente necesarios.
 La dosis administrada por un examen de rayos X debe mantenerse tan baja como sea razonablemente posible y compatible con el logro de la información diagnóstica requerida.
 Un examen de rayos X debe incluir el área anatómica más amplia para que una sola exposición pueda proporcionar la máxima información de diagnóstico.
 El examen radiográfico se optimiza cuando la resolución de la imagen y el contraste son los mejores posibles, con el fin de evaluar el detalle anatómico más minucioso.
 Todas las respuestas anteriores son correctas.

12. Hablando de dosis de radiación en estudios radiológicos simples, ¿le importaría decirnos cuál de los siguientes estudios usa la dosis más baja de radiación?
 Radiografía de tórax vista anterior-posterior.
 Articulaciones (excepto la cadera).
 Columna lumbar.
 Radiografía del cráneo.
 Lo desconozco.

<p>13. Hablando de dosis de radiación en estudios radiológicos simples, ¿le importaría decirnos cuál de los siguientes estudios usa la <u>dosis más alta</u> de radiación?</p> <p>Radiografía de tórax vista anterior-posterior. Articulaciones (excepto la cadera). Columna lumbar. Radiografía del cráneo. Lo desconozco.</p>
<p>14. Uno de los estudios radiológicos simples más utilizados es la radiografía de tórax con vista anteroposterior (AP). ¿Le importaría decirnos qué dosis usa normalmente?</p> <p>0.02 mSv, que es el equivalente aproximado a la dosis natural de radiación de tres (3) días. 0.06 mSv, que es el equivalente aproximado a la dosis natural de radiación de nueve (9) días. 0.7 mSv, que es el equivalente aproximado a la dosis natural de radiación de cuatro (4) meses. 2 mSv, que es el equivalente aproximado a la dosis natural de radiación de diez (10) meses.</p>
<p>15. ¿Cuál es la dosis promedio para una radiografía de tórax anteroposterior?</p> <p>Menos de 0.01 mSv 0.01 - 0.1 mSv 0.1 - 1 mSv 1 - 10 mSv 10 - 100 mSv Más de 100 mSv</p>
<p>16. Uno de los estudios radiológicos simples más utilizados es la radiografía simple de abdomen. ¿Le importaría decirnos qué dosis de radiación involucra aquí?</p> <p>0.02 mSv, que es el equivalente aproximado a la dosis natural de radiación de tres (3) días. 0.06 mSv, que es el equivalente aproximado a la dosis natural de radiación de nueve (9) días. 0.7 mSv, que es el equivalente aproximado a la dosis natural de radiación de cuatro (4) meses. 2 mSv, que es el equivalente aproximado a la dosis natural de radiación de diez (10) meses</p>
<p>17. Uno de los estudios más utilizados cuando se habla de tomografías computarizadas es la tomografía computarizada de cráneo. ¿Le importaría decirnos qué dosis de radiación involucra aquí?</p> <p>0.7 mSv, que es el equivalente aproximado a la dosis natural de radiación de cinco (5) meses. 2 mSv, que es el equivalente aproximado a la dosis natural de radiación de diez (10) meses. 4 mSv, que es el equivalente aproximado a la dosis natural de radiación de 1,8 años. 8 mSv, que es el equivalente aproximado a la dosis natural de radiación de 3,6 años.</p>
<p>18. ¿Informa a los pacientes sobre la exposición a la radiación médica?</p> <p>No Sí, siempre Sí, a veces N / A</p>
<p>19. En caso afirmativo, tipo de información dada.</p> <p>Oral Escrito Tanto oral como escrito N / A</p>
<p>20. Cantidad de información dada</p> <p>Muy poco No mucho Sólo lo suficiente Mucho Demasiado N / A</p>
<p>21. Opinión sobre la comprensión de los pacientes.</p> <p>Muy difícil de entender Difícil de comprender Se puede entender sin demasiada dificultad. Fácil de entender Muy fácil de entender</p>
<p>22. ¿Comparte la decisión de solicitar una prueba de imagen con el paciente?</p> <p>No Sí Algunas veces N / A</p>

Tabla 1. Cuestionario aplicado.

Profesión	Cantidad	Años de experiencia				Nivel de conocimiento	
		0-4	4-10	10-20	>20	Me- dio	Alto
TR	15	2	6	4	3	11	4
MR	3	0	1	1	1	1	2
AR	2	2	0	0	0	2	0
Total	20	4	7	5	4	14	6

Tabla 2. Profesión, años de experiencia y nivel de conocimiento declarado por los profesionales de la institución de salud de Portoviejo encuestados. TR=Técnico radiólogo, MR= Médico radiólogo, AR=Asistente de radiología.

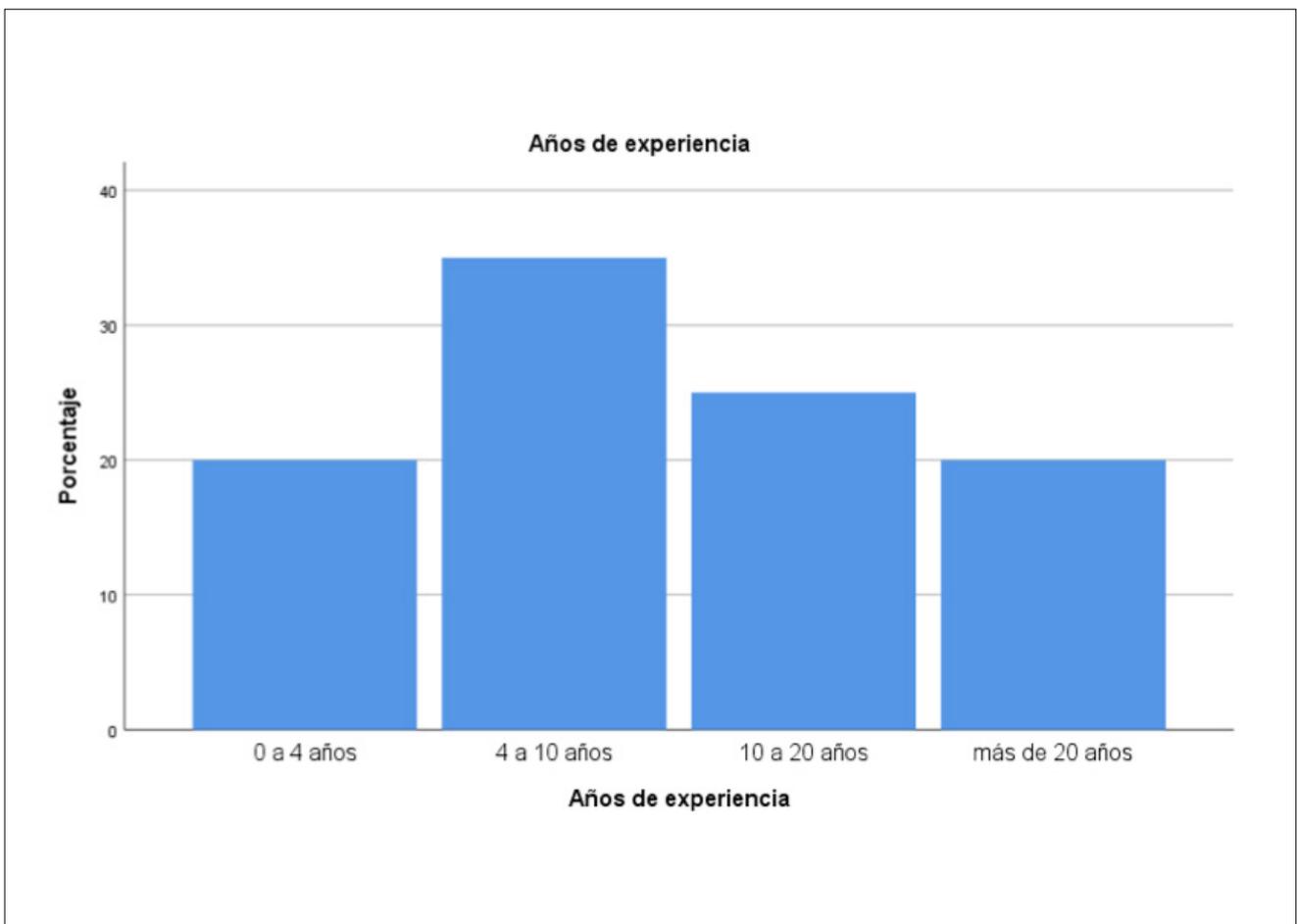


Figura 1. Años de experiencia del personal de imagenología del hospital bajo investigación.

Al agrupar el nivel de conocimiento con la profesión y los años de experiencia que tienen los profesionales, se obtienen los resultados mostrados en la Tabla 3. Como puede verse, el conocimiento medio o moderado es el predominante entre los profesiona-

les. Uno de cada tres (33,3%) de los médicos radiólogos, todos los asistentes de radiología y 11 de los 15 tecnólogos en radiología (73,3%) afirman tener un conocimiento moderado acerca de las radiaciones ionizantes (Figura 2).

Nivel de conocimiento	Profesión			Años de experiencia			
	MR	AR	TR	De 0 a 4	De 4 a 10	De 10 a 20	Más de 20
Bajo							
Medio	33,30%	100%	73,30%	100%	85,70%	40,0%	50%
Alto	66,70%		26,70%		14,30%	60,0%	50%
Total profesionales	3	2	15	4	7	5	4

Tabla 3. Nivel de conocimiento declarado por los profesionales ocupacionalmente expuestos sobre las radiaciones ionizantes. TR=Técnico radiólogo, MR= Médico radiólogo, AR=Asistente de radiología.

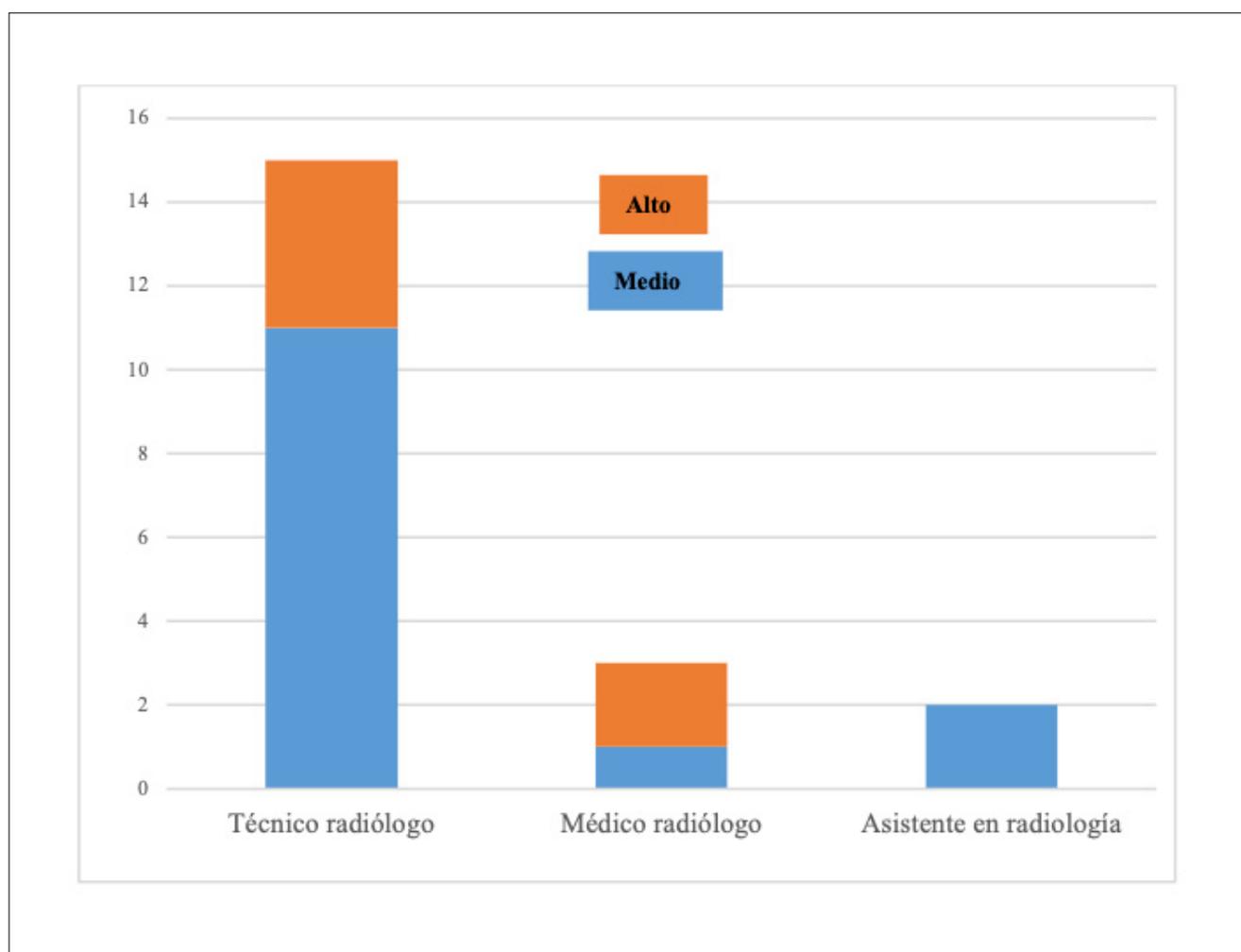


Figura 2. Nivel de conocimiento declarado por los profesionales encuestados.

En cuanto al uso de dosímetros personales, diecisiete (85%) de los profesionales afirman usarlos colocándolo en la solapa, a nivel del bolsillo superior de la bata, mientras que tres (15%) afirman no utilizarlos alegando que no disponen de esos dispositivos. La norma indica la obligatoriedad por parte de quienes utilizan equipos o dispositivos emisores de radiación, de utilizar dosímetros personales.

Sobre el conocimiento acerca de la dosis de radiación, el cuestionario contenía siete preguntas acerca del conocimiento parcial sobre las dosis de radiaciones ionizantes; dieciocho profesionales (90%) contestaron correctamente cinco preguntas, mientras que dos (10%) contestaron correctamente seis preguntas. Nadie respondió correctamente las siete preguntas. Si asignamos una puntuación de diez puntos a quien contestó correctamente las siete preguntas y cero a quien no contestó correctamente ninguna pregunta, tendremos que el 90% obtuvo 7,14 puntos y el 10% obtuvo 8,57 puntos. En términos de respuestas correctas, si asumimos como bajo nivel de conocimiento 4 respuestas correctas o menos, como nivel medio o moderado 4 o 5 respuestas correctas y como nivel alto de conocimiento 6 o 7 respuestas correctas, la relación entre conocimiento declarado y conocimiento medido se muestra en la Tabla 4.

las radiaciones ionizantes y las medidas de protección adoptadas contra la radiación (radioprotección). Se plantearon como hipótesis iniciales que los conocimientos sobre las radiaciones ionizantes y las medidas de radioprotección dependen tanto de la profesión como de los años de experiencia del personal. El estudio estadístico determinó si existe relación entre las variables antes indicadas.

Se podría asumir que las variables del grupo “profesión” son independientes entre sí. Sin embargo, en el caso en estudio, se presenta la limitante que los grupos son pequeños y no tienen el mismo tamaño. Además, la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov indica que las variables no se distribuyen normalmente, por lo que no es posible determinar estadísticamente si hay diferencias intergrupales. La prueba de hipótesis (prueba exacta de Fischer) de la relación entre los años de experiencia y los conocimientos que los profesionales dicen poseer sobre las radiaciones ionizantes indica que ambas variables no son dependientes ($p=0,142$). Así mismo, el número de respuestas correctas no depende del nivel de conocimiento que los profesionales afirman tener ($p=0,329$). En cuanto a la relación entre profesión y el nivel de conocimiento la prueba de hipótesis no muestra dependencia ($p=0,240$), ni tampoco con el número de respuestas correctas ($p=0,690$).

Profesión	Conocimiento declarado		Conocimiento medido		Total
	Medio	Alto	Medio	Alto	
TR	11	4	13	2	15
MR	1	2	3	0	3
AR	2	0	2	0	2
Total	14	6	18	2	20

Tabla 4. Relación entre el conocimiento que los profesionales declaran tener y el conocimiento medido a través del número de respuestas correctas. TR=Técnico radiólogo, MR= Médico radiólogo, AR=Asistente de radiología.

DISCUSIÓN

Con el objetivo de evaluar los conocimientos de los profesionales que laboran en el área de radiología de un hospital público de la ciudad de Portoviejo, provincia de Manabí, Ecuador, sobre la aplicación de las radiaciones ionizantes en estudios de diagnóstico y su implicación en el uso de medidas de protección, se consideraron como variables más importantes la profesión, los años de experiencia, los conocimientos sobre

Sobre la radioprotección pareciera que existe una relación directa entre el conocimiento que los profesionales declaran tener y las medidas de protección contra la radiación que adoptan, dado que todos responden que usan el protector de plomo. No fue posible establecer estadísticamente si existe relación entre conocimiento y medidas de radioprotección dado esta última es una constante. Sin embargo, la radioprotección a menudo se ignora, pues por observación directa no participante se pudo constatar que, en ciertos casos, algunos profesionales no usaban el delantal de

plomo mientras operaban las máquinas, quizás confiados que el blindaje y la distancia fuesen suficientes elementos protectores. En todo caso, es recomendable aumentar la capacitación sobre este tema, tal y como se describe en algunos trabajos en los que se ha confirmado que una mayor capacitación en radioprotección aumenta el nivel de conocimiento (3-6).

Si bien es de esperar que exista relación entre la profesión, los años de experiencia y los conocimientos sobre radiaciones ionizantes, esto no resultó así en este estudio. En contraste en algunos trabajos se ha reportado relación entre estas variables (7,8) en los que se muestra mejores resultados con los encuestados más experimentados; en otros trabajos, en cambio, no se informaron diferencias basadas en la experiencia profesional (2).

CONCLUSIONES

Los conocimientos que los profesionales encuestados declaran tener sobre las radiaciones ionizantes (entre medio y alto) no dependen ni de su profesión ni de sus años de experiencia. Esto pudiere indicar que estos profesionales han recibido una formación similar. Sin embargo, en relación con las preguntas contestadas correctamente estos resultados sugieren que los profesionales necesitan cursos de actualización de conocimientos sobre las radiaciones, en particular con lo relacionado a la radioprotección. Un bajo o un no completo consciente conocimiento sobre las radiaciones ionizantes podría tener graves consecuencias sobre la salud del profesional y del paciente. En cuanto a la radioprotección los resultados podrían indicar que no se están siguiendo los protocolos establecidos para un apropiado y seguro uso de las radiaciones con fines médicos. El hecho que no se utilice el dosímetro hace que no sea posible monitorear la radiación absorbida por los profesionales. Además, como referido durante las entrevistas y por observación directa, las zonas de radiología no están claramente identificadas utilizando los símbolos internacionales de radiación. Todo lo anterior está en contradicción con los artículos 5, 6 y 80 del Reglamento de Seguridad Radiológica del Ecuador.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Frush D. Riesgos de la radiación imaginológica en niños. *Rev Med Clin Condes*. 2012;24(1): 21-26. DOI: 10.1016/S0716-8640(13)70125-1
2. Macía-Suárez D, Sánchez-Rodríguez E. Conocimientos en materia de radioprotección en radiólogos del noroeste de España. *Radiología*. 2018;60(4)320-325. DOI: 10.1016/j.rx.2018.01.006
3. Soye JA, Paterson A. A survey of awareness of radiation dose among health professionals in Northern Ireland. *Br J Radiol*. 2008;81:725-729. DOI: 10.1259/bjr/94101717
4. Alhasan MK. Radiobiology knowledge level of radiologists. *eJBio*. 2016;12:258-261.
5. Borgen L, Strandén E. Radiation knowledge and perception of referral practice among radiologists and radiographers compared with referring clinicians. *Insights Imaging*. 2014;5:635-640. DOI: 10.1007/s13244-014-0348-y
6. Lee RKL, Chu WCW, Graham CA, Rainer TH, Ahuja AT. Knowledge of radiation exposure in common radiological investigations: A comparison between radiologists and non-radiologists. *Emerg Med J*. 2012;29:306-308. DOI: 10.1136/emermed-2011-200481
7. Chun-sing W, Bingsheng H, Ho-kwan S, Wai-lam W, Ka-ling Y, Tiffany CYC. A questionnaire study assessing local physicians, radiologists and interns' knowledge and practice pertaining to radiation exposure related to radiological imaging. *Eur J Radiol*. 2012;81(3):e264-e268. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.02.022
8. Sadigh G, Khan R, Kassin MT, Applegate KE. Radiation safety knowledge and perceptions among residents: A potential improvement opportunity for graduate medical education in the United States. *Acad Radiol*. 2014;21(7):869-878. DOI: 10.1016/j.acra.2014.01.016

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Cadenas Martínez R, Sornoza Mielles S, Torres Puentes J. Uso de radiaciones ionizantes en estudios de diagnóstico en una institución de salud de Ecuador. *Actual Med*. 2021; 106(812): 16-23. DOI: 10.15568/am.2021.812.or02

APLICACIÓN DE LA HEMATOXILINA FÉRRICA DE M. HEIDENHAIN PARA EL ESTUDIO DE CORTES SEMIFINOS (ADENOHIPÓFISIS HUMANA)

APPLICATION OF M. HEIDENHAIN'S FERRIC HAEMATOXYLIN FOR THE STUDY OF SEMI-THIN SECTIONS (HUMAN ADENOHYPHYPHYSIS).

Gómez-Navarro, María Eugenia; López-Cepero, José María

Departamento de Anatomía patológica, Biología celular e Histología. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz

Recibido: 12/10/2020 | Revisado: 31/01/2021 | Aceptado: 15/04/2021

DOI: 10.15568/am.2021.812.or03

Actual Med. 2021; 106(812): 24-29

Original

RESUMEN

La hematoxilina férrica de Heidenhain ha sido una de las técnicas citológicas clásicas de mayor utilidad. Su capacidad de teñir múltiples estructuras celulares y extracelulares al mismo tiempo la convierte en una técnica histológica general.

En el presente trabajo se describe su aplicación a cortes semifinos tomando como ejemplo la adenohipófisis humana, discutiendo sus mecanismos de tinción y demostrándose su utilidad para evidenciar la variabilidad citológica y realizar análisis de imagen.

ABSTRACT

Heidenhain's iron hematoxylin has been one of the most useful methods of classical cytology. Its ability to stain simultaneously many cell and extracellular structures makes it a general purpose histological technique.

This current work describes its application to semithin sections, using human adenohypophysis, discussing the staining mechanism and showing his usefulness to evidence cytological variability and to perform image analysis.

Palabras Clave:

Microscopía óptica;
Técnica histológica;
Hematoxilina férrica de heidenhain;
Cortes semifinos
variabilidad citológica;
Análisis de imagen.

Keywords:

Optical microscopy;
Histological technique;
Heidenhain's iron hematoxylin;
Semithin sections;
Cytological variability;
Image analysis.

INTRODUCCIÓN

En ninguna rama de las ciencias biológicas han sobrevivido tantas técnicas históricas simples en su forma original como en las técnicas microscópicas. La coloración selectiva es la manera clásica de obtener contraste e identificar estructuras en microscopía de campo claro. Una de las técnicas citológicas clásicas de mayor utilidad ha sido la hematoxilina férrica de M. Heidenhain (1891) (1-4), originalmente desarrollada por Benda (1885-1886). Pese ser una tinción monocroma (en tonos grises y negros), tiñe con excelente contraste y finura numerosas estructuras citoplásmicas y destaca muy bien en los núcleos la arquitectura de la cromatina

y varios cuerpos nucleares. Su selectividad por unos u otros orgánulos depende de la modalidad de fijación y se ajusta mediante cambios en el procedimiento de tinción. La coloración original en dos tiempos utiliza primero alumbre de hierro (sulfato férrico-amónico) como mordiente por un tiempo variable y luego se realiza una impregnación en la solución de hematoxilina: El método puede ejecutarse de manera *progresiva*, hasta obtener el tono deseado (controlando al microscopio la intensidad de la tinción), o mediante una estrategia *regresiva*, tiñendo muy intensamente y retirando con cuidado el exceso de colorante (*diferenciación*) mediante lavados en una solución diluida de sulfato férrico amónico. Los resultados son distintos porque algunas sustancias que tardan mucho en impregnarse de colo-

Correspondencia

Jose María López-Cepero

Facultad de Medicina

Plaza Falla, 9 · 11003. Cádiz, España

E-mail: jose.lopezcepero@uca.es

rante no lo ceden fácilmente. La imagen microscópica, por tanto, depende de la facilidad de tinción (afinidad por el sustrato) pero también de la cantidad máxima de colorante (saturación de colorante) unido a algunas estructuras y de la compactación o fuerza de adhesión del colorante al sustrato (resistencia a la extracción). El mecanismo de tinción no es simple (5).

Su mecanismo químico de afinidad por un sustrato concreto, es por tanto muy complejo y, en la práctica, muy difícil de averiguar. Sabemos que tiñe la cromatina uniéndose al DNA, pero también por su componente histónico, como el carmín-bórax de Grenacher (1879), (un colorante ácido) que también tiñe los núcleos (8). Modificando la fijación y las condiciones de ejecución pueden teñirse los centriolos, las mitocondrias, numerosos tipos de gránulos de secreción, lisosomas, fagolisosomas, citoesqueleto (queratinas), y algunos pigmentos (lipofuchsinas) e inclusiones, pero en cambio no es posible teñir la región del Golgi, las áreas de retículo endoplásmico y lípidos. La utilidad de esta técnica se basa precisamente en proporcionar distintos grados de contraste a diferentes porciones del núcleo y del citoplasma, dibujando una imagen muy particular de cada tipo de célula. Esto permite agruparlas por semejanza e identificarlas por su patrón de tinción.

La técnica original no necesita de ninguna contratinción (ácida o básica) pero pueden añadirse algunas coloraciones complementarias al mismo corte, aunque, en la práctica, raramente demuestran detalles adicionales y reducen la nitidez y el contraste de la imagen. Cuando se realiza una coloración en tonos grises suaves, es posible superponer un método de inmunofluorescencia. En este caso, a la localización específica del antígeno, se añade una imagen de fondo citológica y topográfica muy superior a las coloraciones nucleares o citoplásmicas de contratinción que suelen utilizarse habitualmente.

En el presente trabajo se describe la aplicación de la técnica original de M. Heidenhain para identificar estructuras citológicas en cortes semifinos de tejidos incluidos en glicolmetacrilato. Se trata de aplicar y ajustar el método aprovechando la resolución que permite el uso de cortes semifinos y la observación con objetivos de gran aumento. Un tejido adecuado para demostrar su utilidad es la adenohipófisis por presentar múltiples tipos celulares, diferentes tipos y tamaños de gránulos de secreción, una fina red de capilares sinusoides y escaso material extracelular.

MATERIAL Y MÉTODOS

Procesamiento del tejido.

Se han utilizado fragmentos de hipófisis humana, procedentes del archivo de necropsias del Departamento de Anatomía Patológica, Biología Celular e Histología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cá-

diz. La pieza previamente fijada en formol al 10% se incluyó en finas secciones frontales de 2mm de grosor en glicolmetacrilato. La glándula no presentaba lesiones macroscópicas. Se realizó la deshidratación progresiva del tejido con acetona de gradación creciente (70%, 80%, 95% y 100%) y a 4°C, para evitar la retracción del material. La infiltración durante 24h se produce en agitación utilizando una primera solución de glicolmetacrilato catalizada con benzoilperóxido que se cambia por otra nueva durante 12h (9). El bloque se polimeriza mediante radiación UV (luz negra) en un frasco hermético y en ausencia de oxígeno (que inhibe la polimerización), lo que evita la reacción exotérmica cuando se utiliza un polimerizante. Los cortes se practicaron en un micrótopo motorizado Leica RM2155 con cuchillas de carburo de tungsteno y a un grosor de 1-2 micras. Se recogieron sobre un portaobjetos cubierto de agua ligeramente amoniacal y se secaron sobre una platina caliente. No es necesario utilizar adhesivos.

Tinción con Hematoxilina férrica de M. Heidenhain.

Se ha realizado siguiendo el método original en dos tiempos y con una estrategia regresiva(10). Los portas se sumergen a temperatura ambiente en una solución de sulfato férrico amónico 5% recientemente preparada por un mínimo de 6h o hasta el día siguiente (aprox.24h). Se escurren ligeramente y entonces se introducen en una solución de hematoxilina de Regaud (hematoxilina 1%, sin oxidar) (4) hasta la mañana siguiente. En esta solución los cortes se saturan de colorante, deben adquirir un color negro intenso, son opacos, y no se puede observar ningún detalle al microscopio. Para retirar el exceso de colorante, se lavan agitándolos lentamente a través de dos vasos: el primero con alumbre férrico al 5% hasta que se vuelven grises y el segundo al 2,5% para continuar lentamente la diferenciación (extracción del colorante). Conviene observar los cortes al microscopio (sin cubreobjetos y con un objetivo 10x/20x) para controlar la retirada de colorante. Cuando se alcanza un color gris pálido, se pueden lavar en agua abundante, secar en platina caliente y montar un cubreobjetos con DPX u otra resina de montaje.

Microfotografía y análisis de imagen.

Las preparaciones se estudiaron en un microscopio Leica DM2500 en campo claro, ajustando la apertura numérica del condensador para la iluminación de Koehler y con los objetivos de inmersión HCX PL Fluotar 63x/NA1,2 y 100x/NA1,3. Las microfotografías digitales se realizaron con una cámara CCD LeicaDFC495 de 8 megapíxeles y fueron adquiridas mediante el software LAS (LeicaApplication Suite), ajustando el histograma y a un tamaño (sin interpo-

lación) de 2176x1632 píxeles. Las imágenes RGB se guardaron como ficheros TIFF (sin compresión) para utilizarlos con el software imageJ (FIJI) (11). Las imágenes RGB se separaron por canales para obtener la imagen 8-bit del canal verde (G), y presentar los valores de pixel en *surface-plots* que permiten visualizar intuitivamente: 1) la distribución de intensidad lumínica (verde) que corresponde a los gránulos de menor tamaño, 2) la superposición de la imagen de difracción de los bordes de objetos adyacentes y 3) la densidad óptica axial de cada gránulo. No abordamos aquí los problemas ni los límites reales de los algoritmos de segmentación para objetos cuyo tamaño se encuentra en el límite de resolución.

RESULTADOS

La coloración proporciona una gama de tonos grises que cubren un rango muy amplio de densidad óptica. Se observan todos los elementos de la estructura tisular de la adenohipófisis (12-14). Aparecen coloreados los núcleos, con buena definición de la membrana nuclear (por aposición de la cromatina periférica a la lámina nuclear). En el espacio extracelular se han teñido de modo difuso las fibras de reticulina y colágena que rodean el lecho capilar sinusoide y que forman los pequeños tabiques separando los cordones celulares. Se tiñen bien numerosos gránulos de secreción de varios tipos celulares (Figura1) Los tipos de gránulos se distinguen por su número, su agrupación espacial, su densidad óptica y su variación dentro de la misma célula. Se pueden utilizar para evaluar el contraste y la resolución del método (Figura2). Los más densos, homogéneos y abundantes corresponden con toda probabilidad a células de prolactina (PRL) en reposo que han proliferado y permanecido en la glándula tras un embarazo. Estas células forman grupos y presentan mucha regularidad citológica. Las células somatotropas (GH), más pequeñas, y que suelen ser la mitad de la población del lóbulo anterior no tienen tanta regularidad. Sus núcleos son semejantes pero la variabilidad del estado funcional en esta población, y la variación en tamaño y número de sus gránulos, nos impide reconocerlas a todas según criterios estrictamente morfológicos. Las siguientes células en abundancia, en hipófisis normales, suelen ser las gonadotropas (FSH, LH) pero también carecen de un aspecto homogéneo salvo en la presencia de gránulos diminutos, por debajo de la resolución del m. óptico convencional y que no se visualizan como entidades aisladas. Es muy posible que también se tiñan e impartan al citoplasma un aspecto grisáceo difuso. Las células corticotropas (ACTH, MSH, POMC) son poco frecuentes pero muy variables, de gránulos pequeños, y escasos. No es fácil asignarles unos rasgos citológicos regulares ni con esta coloración ni con ninguna otra. De hecho, constituyen gran parte de las células cromóforas y, además sufren con frecuencia procesos regresivos (cambio hialino de Crooke). Tampoco es posible asignar un aspecto citológico específico a las células tirotropas,

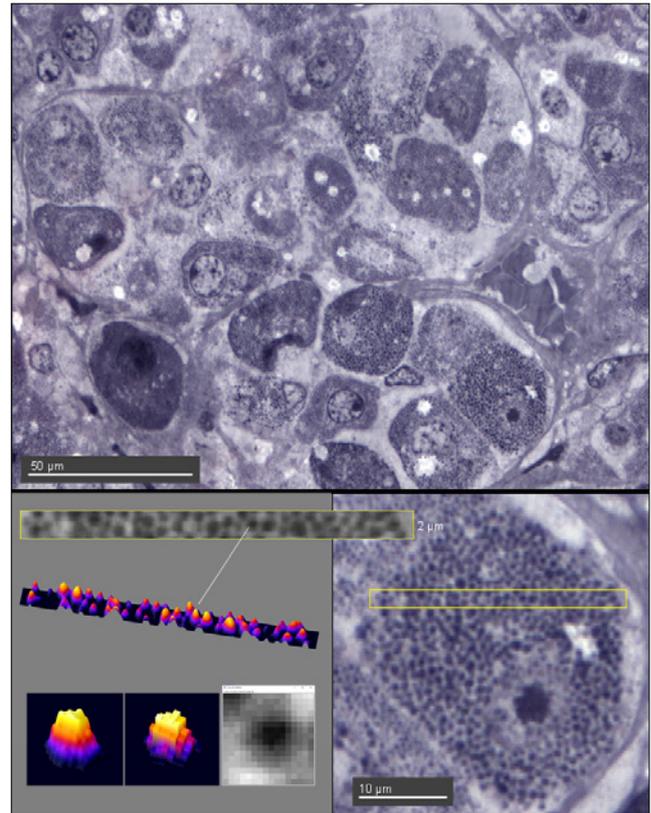


Figura 1. Hematoxilina Férrica de Heidenhain. Hipófisis humana. Inclusión GMA. Corte semifino 2µm. Objetivo 63x /1,25 oil. Se observa perfectamente la variabilidad citológica de los distintos tipos de células hipofisarias. Es posible agruparlas según estos criterios (morfología nuclear y rasgos citoplásmicos) pero algunas de estas células no se pueden identificar correctamente sólo por sus rasgos morfológicos. Destacan las células mamotropas (de prolactina) abundantes y repletas de gránulos por tratarse de una mujer que ha tenido un embarazo previo. Una de ellas se ha seleccionado para visualizar los gránulos de secreción con software de análisis de imagen (ImageJ).

La franja seleccionada en amarillo (2µm de ancho) equivale al grosor del corte. Por eso se puede ver en la imagen de esa zona y en la representación 3D (surfaceplot), que caben dos pisos de gránulos en el espesor del corte. Eso significa que en la microfotografía algunos gránulos se superponen inevitablemente a otros. Se ha seleccionado uno de los gránulos en un rectángulo de 1,43 x 1,43 µm (16 x 16 píxeles). El muestreo de la imagen por el CCD de la cámara no tiene suficiente resolución con este objetivo (63x) pero puede identificarse bien el área sobre el que se reparte la imagen de difracción del gránulo. No es posible medirlos con exactitud, pero es posible contar su número (aproximadamente puesto que algunos se superponen en el espesor del corte)

aunque suelen presentar morfología alargada, pero son muy infrecuentes (5%) y con gránulos de aspecto y número muy variables.

Las únicas células que son inequívocamente identificables son las células foliculares (13) por su aspecto nuclear y citoplásmico, su morfología estrellada y su posición central en los cordones endocrinos. También podemos detectar escasas células que parecen ser indiferenciadas, de escaso tamaño y sin rasgos citoplásmicos significativos.

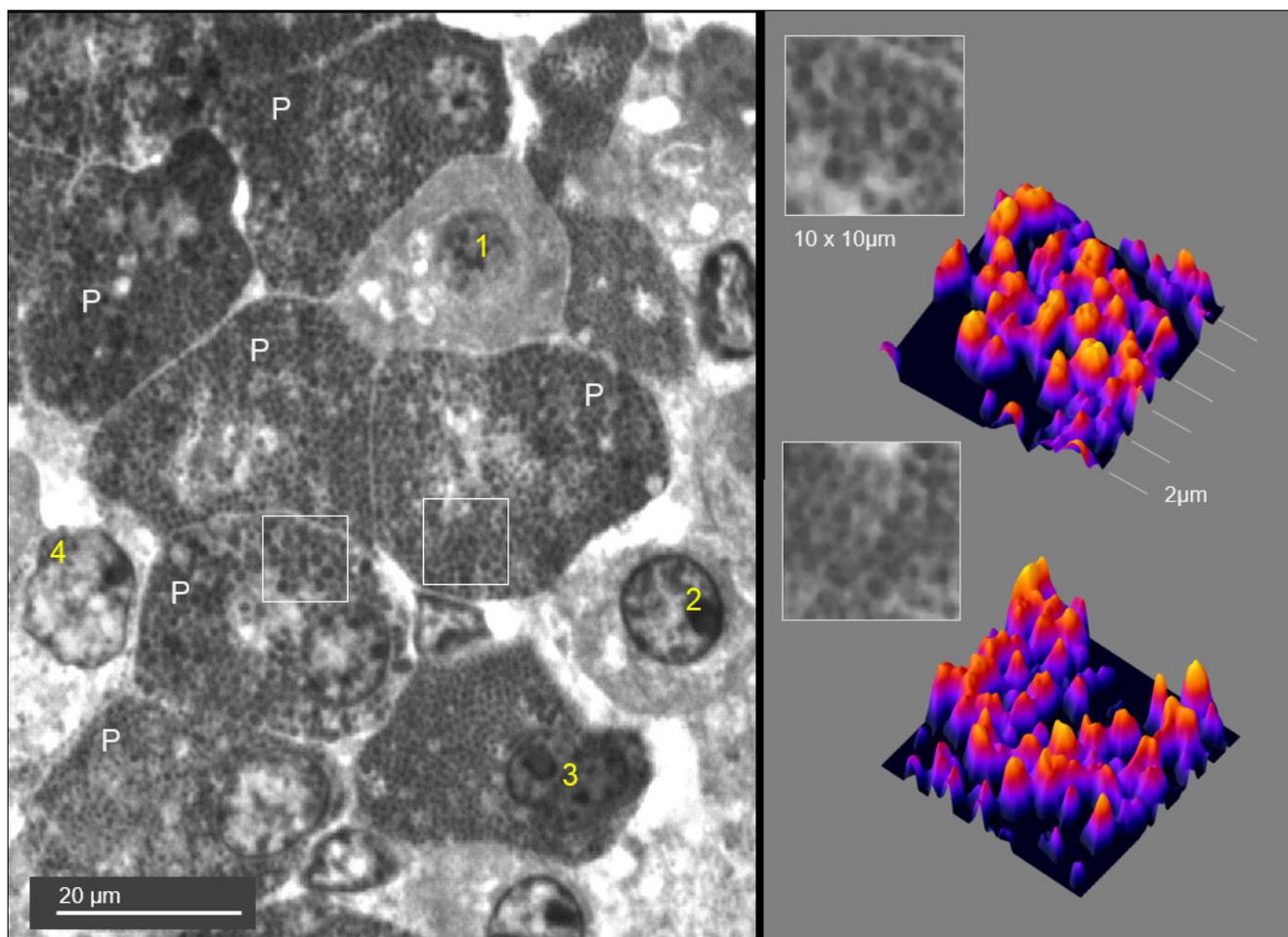


Figura 2. Hematoxilina Férrica de Heidenhain. Hipófisis humana. Inclusión GMA. Corte semifino 2µm. Objetivo 100x /1,30 oil. Agrupación de células mamotropas, de prolactina (P) en reposo y repletas de gránulos gruesos con áreas citoplásmicas más pálidas que corresponden al aparato de Golgi. La densidad de los granos es variable y su delimitación y medida es difícil puesto que no es posible una segmentación precisa de sus bordes mediante análisis de imagen.

Sin embargo, puede asegurarse que todas pertenecen a la misma estirpe y se diferencian claramente de la otras cuatro que son difíciles de identificar de modo fiable. La primera (1) destaca por su pequeño tamaño, ausencia de gránulos visibles, citoplasma gris homogéneo y tres espacios vacíos que pudieran corresponder a inclusiones lipídicas. La segunda (2) presenta el aspecto de una célula indiferenciada. La tercera (3) es otro tipo celular (¿somatotropa?) que está repleta de gránulos muy pequeños y tan cercanos difícil de reconocer visualmente como elementos separados. Tampoco es posible la separación (segmentación) informática de éstos. La cuarta (4) parece corresponder por su núcleo y su citoplasma grande y pálido a las células cromóforas de estirpe corticotropa. En este tejido, la información morfológica no es siempre suficiente para asignar las células a estirpes endocrinas concretas. Sin embargo, la coloración impregna detalles estructurales mínimos (diferentes granos de secreción) aunque algunos no puedan resolverse con un microscopio convencional. Las áreas seleccionadas (derecha) pueden visualizarse mejor mediante una representación tridimensional (surface-plot) e incluso establecer un recuento aproximado de los gránulos presentes en un área de 10 x 10 µm y de 2µm de grosor. Como no es una imagen fluorescente no puede realizarse una reconstrucción del espesor del corte con microscopía de barrido confocal (CLSM). En cambio, se podría visualizar los distintos planos del espesor del corte con microscopía de iluminación estructurada (SIM, Apotome®), mejorar la resolución y realizar la reconstrucción 3D.

DISCUSIÓN

Sobre el mecanismo de tinción.

Una molécula de hematoxilina (sin oxidar y sin mordiente) es esencialmente un polifenol y se une débilmente a los tejidos por puentes de hidrógeno (de sus cuatro grupos fenol). Cuando la hematoxilina se oxida a hemateína, se pierde un átomo de hidrógeno del carbono que une ambos anillos fenólicos. Los dos or-

bitales π interaccionan a través de este carbono insaturado y se produce el cambio de color de la molécula. Además, uno de los grupos fenol se ioniza y el residuo [–O⁻] convierte la molécula de hemateína en un colorante aniónico (con carga negativa)(6).

El Fe³⁺ en solución forma un complejo con seis moléculas de agua, [Fe (H₂O)₆]³⁺, que se hidroliza y reduce su carga positiva [Fe (OH)₂ (H₂O)₄]⁺. Cuando el catión se une a una molécula de hemateína, también se ioniza el otro grupo fenólico adyacente al enlace iónico y el

Fe³⁺ quedaría unido a dos átomos de oxígeno que actúan como bases de Lewis (donantes de electrones) al hierro. En la práctica, cuando los cortes mordentados con Fe³⁺ se introducen en una solución de hematoxilina, hay un exceso de colorante, éste se oxida a hemateína, y cada catión férrico se une mediante enlace iónico a dos moléculas de colorante. En ese complejo [2hemateína:1Fe³⁺] si se ionizan los dos grupos fenoles adyacentes y se ionizan además dos moléculas de agua [OH⁻] unidas al catión férrico (7), el conjunto, en teoría, tiene carga negativa y debería actuar como un colorante ácido pero el patrón de tinción no se corresponde con los típicos colorantes ácidos.

El hierro unido al corte (como mordiente) por tanto, no es el mecanismo de anclaje al tejido y es extraído y secuestrado por la hemateína para formar el complejo [2hemateína:1Fe³⁺]. Esta laca férrica con la hemateína, aparenta ser un colorante básico, que tiñe la cromatina (basófila por su contenido de DNA), pero resulta que también tiñe igualmente los núcleos después de la extracción del DNA (uniéndose las histonas). En realidad, la laca se une al sustrato por su carga global, y por enlaces no covalentes: puentes de hidrógeno (de los grupos fenoles libres) y fuerzas de van der Waals. Hay que tener en cuenta, que tras la oxidación a hemateína y la formación de la laca férrica cada molécula sigue manteniendo dos grupos fenoles libres.

Sobre la resolución y contraste de las imágenes.

Los gránulos de secreción varían en número, densidad y distribución según el tipo de célula. Algunos tipos celulares no tienen gránulos visibles, no porque no se hayan teñido, sino porque suelen estar por debajo del límite de resolución. Se ha utilizado el software ImageJ para calibrar las medidas (en micras) y facilitar la visualización de la imagen de los gránulos (Figura 2) mediante la representación de los valores de gris de los píxeles en forma de surface-plot: Así se pueden contar, pero no medir porque, en esta escala de tamaño (fracciones de micra) el halo de difracción difumina los bordes y no pueden delimitarse ni medirse con exactitud. La segmentación algorítmica no es aplicable para aislar objetos que están delimitados por un gradiente (no un borde neto) y cercanos al límite de resolución.

Sobre su utilidad morfológica.

Resulta evidente que no podemos identificar los tipos celulares endocrinos de la adenohipófisis sobre bases exclusivamente morfológicas. Ni los colorantes, ni sus combinaciones (tetracromo de Herlant) (15, 16) ni las técnicas histoquímicas (17) han proporcionado nunca seguridad para la clasificación de los tipos celulares endocrinos (18-20). Los numerosos estudios de microscopía electrónica (21) solo han conseguido cons-

tatar la considerable variabilidad dentro de cada tipo celular. Solo la inmunohistoquímica (21,22) permite asignar hormonas específicas, y colocalizar distintos productos dentro de la misma célula, aunque siempre hay células en reposo, poco diferenciadas, o en degeneración, que no contienen suficiente hormona. Los marcadores de linaje (23,24) (detectables por inmunohistoquímica) son mucho más fiables, pero no señalan el estado funcional (ciclo secretor) como sí lo hace la detección del contenido hormonal. El método de la HFe no permite identificar las células endocrinas según criterios estrictamente morfológicos en microscopía óptica, Sabemos que no es así. Este tejido demuestra, en cambio, que podemos visualizar simultáneamente muchos detalles citológicos con hematoxilina férrica y describir la enorme *variabilidad* debida a la existencia de muchos tipos celulares (y estados funcionales) con un solo método, que proporciona una imagen monocromática, pero con un amplio rango de densidad óptica. Suministra muy buen contraste incluso en cortes de espesor mínimo con una escasa cantidad de material. Esta efectividad colorante solo es comparable (en contraste) al azul de toluidina, pero no en su patrón de tinción. Aunque no conocemos la razón de su afinidad por unas u otras estructuras, el *patrón de tinción* de la HFe es reproducible con facilidad, aunque también puede ajustarse para modular el resultado. Es fácilmente fotografiable y puede ser estudiado mediante análisis de imagen para medir la cantidad *relativa* de colorante retenido por distintos orgánulos o sustratos. En resumen: un método que no es específico (como la histoquímica o la inmunohistoquímica), que solo proporciona una intensidad de tinción relativa de unos elementos con respecto a otros, y que produce distintos patrones de tinción según su ejecución, es sin embargo útil para visualizar diferentes tipos celulares en un territorio, o la variabilidad citológica dentro de una población homogénea. Corresponde al observador interpretar esta variabilidad en términos biológicos teniendo en cuenta el conocimiento previo del tejido y la información arquitectural o cuantitativa (o estereológica) que pueda deducirse mediante análisis de imagen.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Heidenhain M. Beiträge zur Kenntnis der Topographie und Histologie der Kloake und ihrer drüsigen Adnexe bei den einheimischen Tritonen. Arch. Mikr. Anat. 1890;35:173-274.
2. Heidenhain M. Neue Untersuchungen über die Centralkörper und ihre Beziehungen zum Kern- und Zellenprotoplasma. Arch. Mikr. Anat. 1894;43:423-758.
3. Heidenhain M. Hämatoxylin-Chromsalze. Enzyklopadie der Mikroskopischen Technik, Bd. I. 1910.
4. Langeron M. Précis de microscopie : technique, expérimentation, diagnostic. Masson et Cie, Éditeurs. 1949.

5. Woods AE. Haematoxylin and counterstains. In: Laboratory Histopathology A complete reference (eds. Woods AE, Ellis RC). Churchill Livingstone. 1995: 1–20
6. Griffiths J. Recent developments in the colour and constitution of organic dyes. *Rev Progr Color*. 11, 37–57 (1981). DOI: 10.1111/j.1478-4408.1981.tb03714.x
7. Puchtler H, Meloan SN, Waldrop FS. Application of current chemical concepts to metal-hematein and-brazilein stains. *Histochemistry*. 1986; 85:353–364. DOI: 10.1007/BF00982665
8. Baker JR. Cytological Technique: The principles and practice of methods used to determine the structure of the metazoan cell. Methuen & Co. Ltd. 1945.
9. Hand N. Plastic Embedding Media and Techniques. In: Theory and Practice of Histological Techniques (eds. Bancroft JD, Gamble M) Churchill Livingstone. 2002:663–678.
10. Puchtler H, Sweat F. On the mechanism of sequence iron-hematein stains. *Histochemie*. 1964;4:197–208. DOI: 10.1007/BF00290864
11. Rasband W. S. ImageJ.
12. Halmi NS. The Hypophysis. in Cell and Tissue Biology (ed. Weiss L). Urban & Schwarzenberg. 1988:973–994.
13. Lopes M, Pernicone PJ, Scheithauer B, Horvath E, Kovacs K. Pituitary and Sellar Region. in Histology for Pathologists (ed. Mills SE) 2007:321–344.
14. Krstic RV. Human Microscopy Anatomy. Springer-Verlag. 1997.
15. Martoja R, Martoja-Pierson M. Técnicas de Histología Animal. Toray-Masson, S.A. 1970.
16. Herlant M. The Cells of the Adenohypophysis and Their Functional Significance. *Int. Rev. Cytol*. 1964;17:299-382. DOI: 10.1016/s0074-7696(08)60409-x
17. Pearse AGE. Histochemistry Theoretical and Applied. J.& A. Churchill LTD. 1968.
18. Ooi GT, Tawadros N, Escalona R. M. Pituitary cell lines and their endocrine applications. *Mol Cel Endocrinol*. 2004;228:1-21. DOI:10.1016/j.mce.2004.07.018.
19. El Etreby MF, Tüshaus U. [Differential staining for the demonstration of growth hormone- and prolactin-producing cells of the anterior pituitary lobe]. *Histochemie*. 1973;33(2):121-7. DOI: 10.1007/BF00305740.
20. Dubois PM, Amraoui AE, Héritier AG. Development and differentiation of pituitary cells. *Microscopy Research and Technique*. 1997;39(2):98-113 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0029(19971015)39:2<98::AID-JEMT2>3.0.CO;2-S.
21. Bazina M, Stefanović V, Božanić D, Saraga-Babić M. Ultrastructural and immunohistochemical characteristics of developing human pituitary gland. *Acta Histochem*. 2007;109(5):366-76. DOI: 10.1016/j.acthis.2007.03.005.
22. Horvath E. Fine structural cytology and immunohistochemistry of the non-adenomatous pars distalis of the human pituitary. *Pathol. Res. Pract*. 1988;183(5):631-33. DOI: 10.1016/S0344-0338(88)80028-1.
23. Larkin S, Ansorge O. Development and Microscopic Anatomy Of The Pituitary Gland. Endotext. 2000.
24. Ilahi S, Ilahi TB. Anatomy, Adenohypophysis (Pars Anterior, Anterior Pituitary). StatPearls. 2018.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Gómez-Navarro ME, López-Cepero JM. Aplicación de la Hematoxilina férrica de M. Heidenhain para el estudio de cortes seminales (adenohipófisis humana). *Actual Med*. 2021; 106(812): 24-29. DOI: 10.15568/am.2021.812.or03

CAMBIOS SUGESTIVOS DE INFECCIÓN POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN ESTUDIANTES DE UNA UNIVERSIDAD PÚBLICA

SUGGESTIVE CHANGES OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION IN STUDENTS AT A PUBLIC UNIVERSITY

Núñez, Julia¹; Romano, Alejandra¹; Medina, Migdalia²; Cardozo, Rosa Alba³

¹ Médico Investigador, Departamento de Salud Pública. Universidad de Carabobo, Venezuela

² Docente Investigador Asociado. Especialista en Ginecología. Universidad de Carabobo. Departamento de Salud Pública, Universidad de Carabobo, Venezuela

³ Docente Investigador Titular Especialista en Medicina Familiar. Dpto. de Salud Pública, Universidad de Carabobo, Venezuela.

Recibido: 22/11/2019 | Revisado: 27/07/2020 | Aceptado: 08/04/2021

DOI: 10.15568/am.2021.812.or04

Actual Med. 2021; 106(812): 30-37

Original

RESUMEN

Introducción: Las infecciones de transmisión sexual constituyen un problema de salud pública mundial.

Objetivo: analizar los resultados de citologías cérvico-vaginales con cambios sugestivos de infección por Virus de Papiloma Humano en estudiantes de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo, que acudieron a la consulta de ginecología del Ambulatorio Nuestra Señora de la Luz durante el año 2016-2017.

Método: estudio descriptivo, transversal. Población constituida por todas las estudiantes de la Facultad antes mencionada que asistieron a la Consulta de Ginecología en el Ambulatorio antes mencionado durante el periodo en estudio. Muestra no probabilística e intencional, criterios de inclusión: mayor de edad, aceptación a pertenecer al estudio firmando el consentimiento informado, y no padecer patologías al momento de la toma de muestra ni estar embarazada. La recolección de la información se realizó mediante la entrevista y posterior examen citológico, y el estudio citológico fue expresado según el sistema BETHESDA 2001. La toma de muestra para citología cérvico-vaginal se realizó según procedimiento estándar.

Resultados: promedio de edad de 21,43±2,47 años, 40,2% pertenecientes al estrato medio bajo, 9,2% fumadoras, sexarquia en edades de 18-20 años en 52,6% de los casos, 70% con 2 o 3 parejas. En cuanto al resultado de la citología, 9,2% resultó sugestiva para infección por Virus de Papiloma Humano, mientras que con el Sistema BETHESDA 2001, en la sección anormalidades de las células epiteliales, 63,6% mostraron lesión intraepitelial de bajo grado asociado a Virus de Papiloma Humano.

Conclusiones: en la muestra, los cambios sugestivos por infección del Virus de Papiloma Humano, fue superior a lo encontrado en otros países, consistente con que la mayoría de las entrevistadas presentaban factores de riesgo para contraerla, por lo cual se recomienda énfasis en la educación sexual y realización de la citología anual a la población de riesgo.

ABSTRACT

Introduction: Sexually transmitted infections are a global public health problem.

Objective: to analyze the results of cervical-vaginal cytologies with suggestive changes of Human Papillomavirus infection in students of the Faculty of Health Sciences of the University of Carabobo, who was attended the gynecology consultation of the Ambulatory "Nuestra Señora de la Luz" in 2016-2017.

Method: descriptive, cross-sectional study. Population consisting of all students of the Faculty of Health Sciences who was attended the Gynecology Consultation at the Ambulatory mentioned above during the period under study. Non-probabilistic and intentional sample, inclusion criteria: age, acceptance to belong to the study by signing informed consent, and not suffering pathologies at the time of sampling or being pregnant. The collection of the information was carried out through the interview and subsequent cytological examination, and the cytological study was expressed according to the BETHESDA 2001 system. The sample for cervical-vaginal cytology was performed according to standard procedure.

Results: average age of 21.43-2.47 years, 40.2% belonging to the low mean stratum, 9.2% smokers, sexarquia in ages 18-20 years in 52.6% of cases, 70% with 2 or 3 pairs. As for the cytology result, 9.2% was suggestive for Human Papillomavirus infection, while with the BETHESDA 2001 System, in the epithelial cell abnormalities section, 63.6% showed low-grade-Human Papillomavirus-associated.

Conclusions: in the sample, the suggestive changes to Human Papillomavirus infection, was higher than that found in other countries, whereas most interviewees presented risk factors to contract it, so emphasis on education is recommended conducting annual cytology to the at-risk population.

Palabras Clave:

Virus de papiloma humano;
Estudiantes universitarios;
Cáncer cervical;
Factores de riesgo.

Keywords:

Human papillomavirus;
College students;
Cervical cancer;
Risk factors.

Correspondencia

Rosa Alba Cardozo

Dpto. de Salud Pública. Campus de Bárbula, Pabellón 8.

Universidad de Carabobo. Venezuela.

E-mail: rcardozo@uc.edu.ve

INTRODUCCIÓN

Las infecciones de transmisión sexual constituyen un problema de salud pública mundial, asociada a múltiples patologías que pueden llevar a la muerte (1). De ellas, la primera causa de enfermedad viral y causa frecuente de consulta ginecológica es el virus de papiloma humano (2), clasificado como virus oncogénicos y no oncogénicos por su capacidad de inducir la transformación maligna (3). Las estadísticas revelan que en el 2012 fueron responsable de 640.000 casos nuevos de neoplasias (4); se estima que entre el 70 y 80% de la población mundial sexualmente activa va a adquirir al menos una vez en su vida, la infección (1,5) y la Organización Mundial de la Salud reporta 500.000 casos nuevos de cáncer cervicouterino al año (1).

En Venezuela se considera que el 60% de la población está infectada por el virus, especialmente mujeres comprendidas entre 25 - 64 años (6), con detección cada año de 3000 casos nuevos, siendo la incidencia de 25,54 casos/100.000 hab (7,8).

La Universidad de Carabobo, no estaría exenta de estas estadísticas ya que la población más vulnerable de adquirir la infección son los jóvenes entre 15 y 24 años de edad (9,10), período que coincide con el ingreso a la formación universitaria. Algunos estudios señalan que la sexarquia en estudiantes universitarios se encuentra entre los 16 y 18 años de edad (10,11), por lo cual se considera que un gran porcentaje de estas estudiantes iniciarán su vida sexual en promedio 2 años después de iniciar sus estudios universitarios, con lo que aumentan las posibilidades de adquirir infecciones de transmisión sexual y de ellas la infección por virus de papiloma humano. Es de hacer notar, que estudios realizados en diferentes regiones del mundo, muestran que los estudiantes universitarios carecen de conocimientos óptimos para la prevención de virus de papiloma humano, lo que hace crecer la preocupación por estas investigaciones (12,13).

La infección por virus de papiloma humano (VPH), ha sido ampliamente estudiada por diversos autores de los cuales son de interés en esta investigación el realizado por Rodríguez y col. (14), quienes obtuvieron como resultado 3,96% de casos con lesión intraepitelial escamosa de bajo grado asociado a virus de papiloma humano (NIC1). Hurtado y Olvera (15) en su investigación sobre infecciones de transmisión sexual en una población femenina de estudiantes universitarias, encontraron que 45 % de las citologías mostraron infecciones por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacilos* y 2,2% de casos con cambios sugestivos de VPH. En otra investigación, realizada por Valderrama y col. (16), estudiaron los factores asociados a lesiones cervicales o presencia del virus de papiloma humano en dos poblaciones de estudiantes de Lima, encontrando una prevalencia de VPH (6, 11, 16, 18) diagnosticado por PCR de 8,4%, y a través de citologías de 2,5%.

En Venezuela, Correnti et al. (6) publicaron en un artículo, basado en revisiones de otros autores con la finalidad de actualizar el conocimiento que se tiene en torno al virus de papiloma humano en estudiantes de la Universidad Central de Venezuela con diagnóstico clínico e histopatológico de lesiones sugestivas de virus de papiloma humano. Describen que la edad promedio fue de 25 años, 81% de las muestras cervicales fueron positivas a virus de alto riesgo y el 77% de las muestras de vulva presentaron el mismo resultado. Concluyeron que existe una alta incidencia de infección por virus de papiloma humano en este grupo poblacional. Mientras que Sanoja (17) obtuvo como resultado 34,5 % de las muestras positivas para virus de papiloma humano e identificó los genotipos de bajo riesgo 6, 11, 53, 31 y 35. La citología reportó 20,9 % de casos con signos sugestivos de dicha infección, mientras que la técnica por PCR detectó 34,5% de casos positivos.

Por su parte, la Facultad de Ciencias de la Salud, está organizada en cinco escuelas: escuela de bioanálisis, escuela de ciencias biomédicas y tecnológicas, de enfermería, medicina y salud pública y desarrollo social. Sus estudiantes son atendidos por la Dirección de desarrollo Estudiantil, en la Facultad de Ciencias de la Salud, a través del servicio de ginecología.

Los estudiantes de la Facultad de Ciencias de la salud, se convertirán en agentes multiplicadores del conocimiento sanitario, por lo cual se considera importante investigar acerca de su realidad, desde el punto de vista de la salud sexual y reproductiva. Es así como se planteó como objetivo general de esta investigación, analizar los resultados de citologías cérvico-vaginales con cambios sugestivos de infección por virus de papiloma humano en estudiantes de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo que acudieron a la consulta de ginecología del Ambulatorio Nuestra Señora de la Luz y como objetivos específicos, identificar las características sociodemográficas presentes en la muestra estudiada, determinar las características gineco-obstétricas, establecer la presencia de lesiones sugestivas de infección por virus de papiloma humano, y asociar el número de casos diagnosticados con virus de papiloma humano según la escuela de procedencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Investigación descriptiva, transversal y prospectiva. La información se obtuvo mediante los reportes citológicos de acuerdo a los hallazgos encontrados sin manipulación de las variables; los objetivos propuestos se confrontaron con la realidad estudiada, las unidades de investigación fueron observadas en su entorno natural, es decir se observó el fenómeno de forma directa y se pudo in-

teractuar con los sujetos de estudio, en este caso, todas aquellas pacientes que acudieron a la consulta ginecológica.

La población estuvo constituida por todas las estudiantes de la Facultad de Ciencias de la Salud que asistieron a la Consulta de Ginecología en el Ambulatorio Nuestra Señora de La Luz durante el periodo marzo 2016-2017. La muestra fue de tipo no probabilística e intencional, cuyos criterios de inclusión fueron mayoría de edad, que aceptaran pertenecer al estudio firmando el consentimiento informado, y que no padecieran patologías al momento de la toma de muestra ni estuvieran embarazadas.

La recolección de la información se realizó de manera anónima, individual y voluntaria durante la consulta mediante la entrevista y posterior examen citológico, con una duración aproximada de 1 hora. Se siguieron los lineamientos bioéticos planteados por la declaración de Helsinki (principios éticos para investigaciones médicas en humanos) (18).

Los datos fueron registrados en un instrumento elaborado para tal fin, con las variables de estudio. Se realizaron preguntas relacionadas con las variables sociodemográficas del estudio (edad, procedencia, estrato social, estado civil, tabaquismo) y antecedentes gineco-obstétricos (menarquia, sexarquia, número de parejas, uso de anticonceptivos orales, antecedentes de abortos, número de hijos). El estudio citológico fue expresado según el sistema BETHESDA 2001, para la evaluación de las citologías e interpretación diagnóstica. La toma de muestra para citología cervicovaginal se realizó según procedimiento estándar (19). La misma fue procesada en un laboratorio de anatomía patológica privado. El estrato social fue medido a través del Graffar modificado por Méndez y Méndez (20).

Posteriormente la información fue revisada y la data vaciada en una hoja de cálculo Microsoft Excel. Para su procesamiento se utilizó el programa estadístico SPSS versión 19 para Windows, aplicando pruebas de estadística descriptiva de acuerdo a las variables de estudio. Los resultados fueron presentados en cuadros de distribución de frecuencias. Para las variables cualitativas se usaron frecuencias absolutas y porcentajes; para las variables cuantitativas, se calcularon la media (μ) y desviación estándar (s). Se compararon porcentajes con la prueba Z, asumiendo valor $p < 0.05$. Los datos fueron revisados y vaciados en una hoja de cálculo Microsoft Excel. Para su procesamiento se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20.0, aplicando pruebas de estadística descriptiva de acuerdo a las variables de estudio. Los resultados fueron presentados en cuadros de distribución de frecuencias. Para las variables cualitativas se usaron frecuencias absolutas y porcentajes; para las variables cuantitativas, se calcularon la media (μ) y desviación estándar (s). Se compararon porcentajes con la prueba Z, asumiendo valor $p < 0.05$.

RESULTADOS

En el período de estudio, un total de 120 estudiantes de la Facultad reunieron los criterios de inclusión y fueron evaluadas en el estudio; 24 de cada una de las 5 escuelas, Medicina, Enfermería, Bioanálisis, Ciencias Biomédicas y Salud Pública y Desarrollo Social, a quienes se les realizó citología cérvico-vaginal. El promedio de edad fue de 21,43 años \pm 2,47 años con un mínimo de 18 y un máximo de 25 años, 50% provenían de Valencia y 49,2% pertenecían al estrato medio bajo, según la estratificación de Graffar antes mencionada. En los estratos clase alta y clase media alta no se registraron casos. El 100% de las estudiantes evaluadas eran solteras y 19,2% (n=23) eran fumadoras. (Tabla 1)

Características	F	%
Edad (años)*		
18–19	34	28,3
20–21	30	25,0
22–23	22	18,4
24–25	34	28,3
Procedencia		
Valencia	60	50
Naguanagua	19	15,8
Miranda	11	9,2
Guacara	10	8,3
Tocuyito	9	7,5
Bejuma	5	4,2
Otros Estados	6	5,0
Estrato Social		
Medio bajo (III)	59	49,2
Pobreza Crítica(IV)	46	38,3
Pobreza Extrema(V)	15	12,5

Tabla 1. Infección por virus de papiloma humano

Características Sociodemográficas.

Estudiantes universitarias. Marzo 2016-2017.

Fuente: Datos propios de la investigación

* $\mu=21,43\pm 2,47$ años

En cuanto a las características gineco-obstétricas, 48,3% tuvieron su menarquía a los 12 años, 96,7% eran sexualmente activas, con una sexarquia entre los 18 y 20 años de edad en 52,6% de los casos; 36,7% habían tenido 2 parejas, mientras que 51,7 tomaban anticonceptivos orales y 18,3% habían tenido al menos un aborto. En la muestra, el 13,1% tenían entre 1 y 2 hijos. (Tabla 2)

Historia Ginecológica	F	%
Menarquía		
10	6	5
11	10	8,3
12	58	48,3
13	33	27,5
14	8	6,7
15	3	2,5
16	2	1,7
Sexarquia(*)		
15 – 17	30	25,9
18 – 20	61	52,6
21 – 23	18	15,5
24 – 25	7	6
Nº de parejas		
0	4	3,3
1	12	10
2	44	36,7
3	40	33,3
4	12	10
5	8	6,7
Uso de Anticonceptivos		
Si	62	51,7
No	58	48,3
Antecedente de aborto		
Sin abortos	98	81,7
Aborto	22	18,3
Número de Hijos		
1 – 2	16	13,3
Ninguno	104	86,7

Tabla 2. Infección por virus de papiloma humano

Características Gineco-Obstétricas.

Estudiantes universitarias. Marzo 2016-2017.

Fuente: Datos propios de la investigación

(*) 4 estudiantes no habían iniciado actividad sexual

En relación a los resultados de la citología, 63,3% (n=76) reportó “sin lesiones o solo cambios inflamatorios”, seguido del grupo con “procesos infecciosos” con 27,5%(n=33) y por último, el grupo de menor incidencia, citología “con alteraciones en las células epiteliales sugestivos de infección por Virus de Papiloma Humano” que se observó en 11 casos (9,2%).

De las 33 participantes con procesos infecciosos, el de mayor frecuencia registrada fue el causado por *Gardnerella vaginalis* con 45,5% (n=15), seguida por *Candida albicans* representado por 24,2% (n=8), luego la flora mixta se reportó en 15,2% (n=5), Cocobacilos 9,1% (n=3) y finalmente, 1 caso de *Trichomonas trachomatis* (3%).

En la tabla 3 se muestran los resultados de la citología con lesiones sugestivas para infección por Virus de Papiloma Humano según Sistema BETHESDA 2001, en la sección anormalidades de las células epiteliales. Se observa que el 66,3% (7 casos) muestran Lesión intraepitelial (LIE) de bajo grado asociado a VPH.

Reporte BETHESDA	F	%
Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS)	2	18,2
Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (VPH)	7	63,6
Neoplasia Intraepitelial grado I (VPH - NIC I)	2	18,2
TOTAL	11	100

Tabla 3. Infección por virus de papiloma humano

Lesiones sugestivas de infección por VPH. BETHESDA 2001.

Estudiantes universitarias. Marzo 2016-2017.

Fuente: Datos propios de la investigación.

En cuanto a la presencia de cambios microscópicos sugestivos para infección por VPH, se encontró que la atipia coilocítica y la paraqueratosis estuvieron presentes en la totalidad de las muestra. (Tabla 4)

Descripción microscópica	F	%
Atipia coilocítica	11	100
Paraqueratosis	11	100
Binucleación	8	72,7
Alteración núcleo-citoplasma	6	54,5

Tabla 4. Infección por virus de papiloma humano

Cambios microscópicos sugestivos de infección por VPH.

Estudiantes universitarias. Marzo 2016-2017.

Fuente: Datos propios de la investigación.

Las infecciones sugestivas por VPH por citología en las diferentes escuelas de la facultad, se observó que en la escuela de Ciencias Biomédicas, 36,4% de las participantes fueron diagnosticadas con lesiones sugestivas VPH, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($P > 0.05$). (Tabla 5)

ESCUELA	F	%
Ciencias Biomédicas y Tecnológicas	4	36,3
Enfermería	3	27,3
Medicina	2	18,2
Bioanálisis	1	9,1
Salud Pública y Desarrollo Social	1	9,1
TOTAL	11	100

Tabla 5. Infección por virus de papiloma humano. Casos de VPH distribuidos según Escuela.

Estudiantes universitarias. Marzo 2016-2017.

Fuente: Datos propios de la investigación.

DISCUSIÓN

Se evaluaron los resultados de citologías cervico-vaginales tomadas de 120 estudiantes universitarias, a fin de identificar cambios sugestivos de infección por virus de papiloma humano. En relación a las características sociodemográficas de la muestra, el promedio de edad fue de $21,43 \pm 2,47$ años, un poco por encima del $20,7 \pm 2,1$ años reportado por Bustamante et al. (9). Al igual que en otros países, fue el principal grupo etario afectado en edad inferior a los 25 años, en quienes predominan los factores de riesgo importantes como vida sexual activa y parejas múltiples (16,21). La procedencia se dio en su mayoría de zonas cercanas a la Universidad y el estrato social predominante fue el estrato medio bajo (III); esto último no coincide con otros estudios realizados en la misma Universidad y Facultad, quienes reportan mayor porcentaje en el Estrato II (22,23); no obstante, se trató de estudios realizados solo en estudiantes de medicina, y poco recientes, y la realidad venezolana, sobre todo en el acceso a bienes, servicios y economía, ha cambiado desde entonces.

En cuanto a las características gineco-obstétricas, casi la totalidad eran sexualmente activas, en contraposición con la investigación de Herrera et al. (24)

en una muestra similar de 124 estudiantes universitarios donde describen que 61,6% de los participantes ya había iniciado su vida sexual. La sexarquia encontrada en nuestra investigación, coincide con el estudio llevado a cabo por Bustamante et al. (9) de 18,1 años de edad en los estudiantes de nutrición y de 17,6 años en los de enfermería. Esto es lo esperado, ya que en América Latina y el Caribe, para el 2003, aproximadamente 50% de los adolescentes menores de 17 años, fueron definidos sexualmente activos (25). El número de parejas sexuales es descrito por diversos autores desde 2 hasta 10 parejas (16,26-29), siendo en este estudio la prevalencia mayor entre 2 y 3 parejas, y el porcentaje que tomaban ACO, fue similar a lo reportado por Hurtado et al. (28), pero inferior a lo referido por otros autores (27,30). Por otro lado, en el 2014 las Naciones Unidas (31) refirieron que 15% de los abortos del mundo ocurrían en mujeres de 15 a 19 años de edad, poco menor a lo encontrado en nuestro estudio y similar al reportado por Saeteros et al. (32) En la muestra, 13,1% tenían entre 1 y 2 hijos, mientras que otros autores publicaron cifras inferiores o superiores, dependiendo de la región del estudio (27,32,33).

Según lo anterior, llama la atención la gran cantidad de estudios, que muestran el problema del inicio temprano de la actividad sexual con numerosas parejas, sin responsabilidad o conocimiento de los riesgos de adquirir infecciones como el VPH (9,12,13,15,16,24,26,27,32,33).

En relación a los resultados de la citología, más de una cuarta parte de las participantes, presentaban procesos infecciosos, con mayor frecuencia el causado por *Gardnerella vaginalis*, y es ya conocida la relación que dicha infección guarda con las múltiples parejas, aun cuando tienen un origen multifactorial (30). Por otro lado, 9,3% fueron diagnosticadas con alteraciones sugestivas de infección por VPH, similar a la prevalencia encontrada en México, pero en una población de edad superior (34), mientras que, en otros países la cifra es menor (16,35).

Al estudiarse las anormalidades de las células epiteliales, se observó que los resultados de la citología con lesiones sugestivas para infección por VPH según Sistema BETHESDA 2001, en la sección anormalidades de las células epiteliales, más de la mitad mostraron LIE de bajo grado asociado a VPH, en contraposición el 22% y 32% encontrado por otros autores (35,36), mientras que la atipia coilocítica y la paraqueratosis, propias del VPH, se reportaron en la totalidad de las muestra. Las alteraciones nucleares que acompañan los cambios citoplasmáticos, son de vital importancia para poder atribuirlos como infección por VPH, ya que puede haber otras causas que cursan con citoplasma claro, como resultado de la acumulación de glucógeno.

En cuanto a Neoplasia Intraepitelial grado I (VPH - NIC I), también el valor porcentual resultó mayor a

la investigación de Urdaneta et al. (37) con 12%, pero menor al 22% encontrado por Contreras et al. (36). Es así como, esto sería un llamado a la atención, que casi la totalidad de las pacientes con resultados sugestivos para VPH, mostraron alteraciones de las células epiteliales en mayor o menor grado, lo cual pone de manifiesto el riesgo latente que poseen estas estudiantes de sufrir cáncer de cuello uterino en el futuro. Es de considerar que el mayor porcentaje de los casos de VPH se observaron en las estudiantes de la escuela de Ciencias Biomédicas, siendo esa una población de mayor susceptibilidad a padecer VPH. Los programas de difusión y promoción en salud sexual son aplicables a todos los estudiantes, no obstante, esta escuela sería la prioridad.

En resumen, el promedio de edad fue de 21,43±2,47 años, con mayoría procedente de municipios cercanos a la universidad, ubicadas en el estrato medio bajo, casi una quinta parte fumadoras, sexarquía en edad inferior a los 20 años en más de las dos terceras partes de la muestra. En cuanto al resultado de la citología, casi una décima parte resultó sugestiva para infección por VPH, mientras que con el Sistema BETHESDA 2001, en la sección anormalidades de las células epiteliales, más de la mitad mostraron LIE de bajo grado asociado a VPH, y de estos casos, el mayor porcentaje se presentó en las estudiantes de la escuela de Ciencias Biomédicas.

Por todo ello se concluye que los cambios sugestivos por infección del virus de papiloma humano, presentaron cifras por encima de las encontradas en otros países y que la mayoría de las entrevistadas tenían factores de riesgo para contraer infección por VPH, como el inicio precoz de las relaciones sexuales, uso de anticonceptivos orales, fumadoras con dos o más parejas sexuales y de estrato social bajo, por lo cual se recomienda hacer énfasis en la educación sexual y la realización de la citología anual a la población de riesgo.

Como limitación, las muestras se delimitaron a los estudiantes que asistieron a la consulta en el momento en que fue ejecutada la prueba. Por ello, las muestras de las poblaciones elegidas han podido sesgar los resultados tanto por sus características como por el procedimiento de selección.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- World Health Organization. WHO. Guidance note: comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women. 2013. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85344/1/9789275317471_spa.pdf?ua=1
- Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecologic Oncology*. 2008;110:s4-s7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.07.045
- Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, Zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*. 2010;401:70-9. DOI: 10.1016/j.virol.2010.02.002
- Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health* 2016; 4: e609-16. DOI: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7
- isglobal.org. Mozambique: Infección por Virus de Papiloma Humano y cáncer de cuello uterino. Barcelona: Instituto de salud global Barcelona; 2014 noviembre. Disponible en: <http://www.isglobal.org/documents/10179/25254/Fact+Sheet+Mozambique+VPH/91764ed4-fbd8-405e-8f9b-c41b140f1382>
- Correnti M, Cavazza E, Alfonso, B. Lozada C. La Infección por VPH: un problema de Salud Pública en Venezuela. *Rev VITAE UCV*. 2002;(13). Disponible en: http://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE_3575.pdf
- Méndez L, Rodríguez A, López M, Toro M. Signos citológicos no clásicos asociados a la infección por el virus del papiloma humano (VPH) en pacientes de Mérida, Venezuela. *Invest Clin*. 2011; 52(2):162-69. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S053551332011000200006&lng=es
- Handsfield H. Enfermedades de transmisión sexual. 2ª ed. Marbán Libros; Madrid 2004.
- Bustamante-Ramos GM, Martínez-Sánchez A, Tenahua-Quilt I, Jiménez C, López-Mendoza Y. Conocimiento y prácticas de prevención sobre el virus del papiloma humano (VPH) en universitarios de la Sierra Sur, Oaxaca. *An Fac Med*. 2015;76(4):369-376. DOI: 10.15381/anales.v76i4.11406.
- Sam S, Ortiz de la Peña CA, Lira PJ. Virus del papiloma humano y adolescencia. *Ginecol Obstet Mex*. 2011;79(4):214-24. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=29078>
- García A, Fajardo MT, Caballero MC, Camargo FA. Resultados de la citología cervicovaginal en población universitaria. Un estudio descriptivo. *Enf Global*. 2016;42:1-12. DOI: 10.6018/eglobal.15.2.211761
- Ortunio M, Rivas G, Jiménez K et al. Conocimiento sobre el virus del papiloma humano en estudiantes de enfermería. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2009;69(3):179-85. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322009000300006
- Arias ML, Pineda SA. Conocimientos que tienen los estudiantes de una universidad pública de Manizales sobre el papilomavirus humano. *Rev Hacia Promoción de la Salud*. 2011;16(1):110-23. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/hpsal/v16n1/v16n1a08.pdf>

14. Rodríguez D, Reyes L, González G. Lesiones neoplásicas de cuello uterino en mujeres de una universidad colombiana. *Hacia la Promoción de la Salud*. 2013;18(1):13-25. Disponible en: [http://promocionsalud.ucaldas.edu.co/downloads/Revista18\(1\)_2.pdf](http://promocionsalud.ucaldas.edu.co/downloads/Revista18(1)_2.pdf)
15. Hurtado M., Olvera J. Infecciones de transmisión sexual en población femenina de estudiantes universitarias. *Rev Elec Psicol*. 2012;15(3):1156-1171. Disponible en: <http://www.iztacala.unam.mx/carreras/psicologia/psiclin/vol15num3/Vol15No3Art19.pdf>
16. Valderrama M, Campos F, Cárcamo C, García P. Factores asociados a lesiones cervicales o presencia del virus de papiloma humano en dos poblaciones de estudiantes de Lima. *Rev Perú Med Exp Salud Publica*. 2007;24(3):234-39. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342007000300006&lng=es.
17. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta Bioeth*. 2000;6(2):321-334. DOI: 10.4067/S1726-569X200000200010
18. Alvarez Sintés R, Presno Labrador C, Marín Valdés LI. Toma de la muestra citológica. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 1995;11(4):372-374. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21251995000400011&lng=es.
19. Méndez C, Méndez M. Estratificación Social y biología Humana. Método Graffar Modificado. *Arch Venez Pueri Pediatr*. 1986;49(3-4):93-105. Disponible en: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=46483&indexSearch=ID>
20. Sanoja L. Detección y Tipificación del Virus del Papiloma Humano mediante reacción en cadena de polimerasa, en muestras cervicales de estudiantes Universidad de Carabobo. *Comunidad y Salud*. 2013;11(2):1-10. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S1690-32932013000200002&script=sci_abstract
21. Santander E, Fich F, Salvo A, Pacheco G, Mendoza MI, Garcés C, et al. Normas de manejo y tratamiento de las Infecciones de Transmisión Sexual (ITS). Primera parte. *Rev Chilena Infectol* 2009;26(2):174-90. DOI: 10.4067/S0716-10182009000200012
22. Cardozo RA, Poveda JM, Guevara H, Ortunio M, Loaiza L, Torres E. Características socio-demográficas de estudiantes de Medicina de dos Universidades Públicas en España y en Venezuela. 2009-2010. *Rev VITAE*. 2013;54(2):1-5. Disponible en: <https://vitae.ucv.ve/?module=articulo&rv=107&n=4771>
23. Cardozo RA, Poveda JM, Romano E, Ortunio M, Guevara H. Motivación para estudiar medicina en dos universidades públicas desde una visión integral. *Rev Bioet Latinoam*. 2012;10(1):100-119. Disponible en: <http://www.saber.ula.ve/bitstream/handle/123456789/36094/articulo5.pdf;jsessionid=4915833A4C7DC88458E9987D5A12428C?sequence=1>
24. Herrera A, Arriaga CR, Conde CJ, Sánchez MA. Conocimiento sobre el virus herpes simple tipo 2 y virus del papiloma humano, y percepción de riesgo a adquirir las infecciones entre estudiantes universitarios. *Gac Med Mex*. 2013;149:16-26. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=40093>
25. Schutt-Aine J, Maddaleno M. Salud sexual y desarrollo de adolescentes y jóvenes en las Américas: Implicaciones en programas y políticas. *Org Panam Salud*. 2003. Disponible en: http://saludxmi.cnpss.gob.mx/inpsiquiatria/portal/saludxmi/biblioteca/sexualidad/m3_Factores_desarrollo_saludsexual_adolescentes.pdf
26. Melo A, Lagos N, Montenegro S, Orellana JJ, Vasquez AM, Moreno S, et al. Human papilloma virus and Chlamydia trachomatis by number of sexual partners and time of sexual activity on university students in the Region of La Araucanía, Chile. *Rev Chil Infectol*. 2016;33(3):287-292. DOI: 10.4067/S0716-10182016000300006.
27. Alfaro M, Vázquez ME, Fierro A, Muñoz MF, Rodríguez L, González C. Hábitos sexuales en los adolescentes de 13 a 18 años. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2015;17(67):217-225. DOI: 10.4321/S1139-76322015000400003
28. Hurtado MT, Veytia M, Guadarrama R, González C, Wagner A. Sintomatología depresiva elevada y uso de métodos anticonceptivos en estudiantes universitarios de la salud en la zona centro de México. *Acta Univ*. 2017;27(4):35-43. DOI: 10.15174/au.2017.1379
29. Medina ML, Medina MG, Merino LA. Conductas de riesgo y nivel de conocimientos sobre Papiloma virus humano en universitarios del noreste de Argentina. *Enf Inf Microbiol*. 2014;34(4):140-144. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=54668>
30. Covarrubias E, Ramírez R, Ramírez R, Verde EE, Rivas JG, Rivero LF. Utilización de Métodos Anticonceptivos en estudiantes de Enfermería. *Inv Enf Im Des*. 2015;18(1):31-43. DOI: 10.11144/Javeriana.ie18-1.umae
31. United Nations. Millennium Development Goals Report 2014. New York: United Nations, 2014. Disponible en: <http://www.un.org/millenniumgoals/2014%20MDG%20report/MDG%202014%20English%20web.pdf>
32. Saeteros Hernández RC, Pérez Piñero J, Sanabria Ramos G. Conducta de riesgo y problemas sexuales y reproductivos de estudiantes universitarios ecuatorianos. *Rev Hum Med*. 2015;15(3):421-439. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-81202015000300003&lng=es.
33. Zapata JF, Pérez A, Tirado AF, González JD, Velásquez SM. Factores de riesgo asociados a infecciones vaginales y lesiones escamosas intraepiteliales en estudiantes universitarias de Medellín – Colombia. *Enferm Glob*. 2018;17(50):86-106. DOI: 10.6018/eglobal.17.2.275881

34. Heredia AG, Palacios GG, Castillo MC, Hernández AI, Medina FV. Prevalencia y tipificación de genotipos de virus del papiloma humano en mujeres del área metropolitana del Valle de México. *Ginecol Obstet Mex*. 2017;85(12):809-818. DOI: 10.24245/gom.v85i12.1537
35. Hurtado MT, Olvera J. Infecciones de transmisión sexual en la población femenina de estudiantes universitarias. *Rev Elec Psic*. 2012;15(3):1156-1171. Disponible en: <http://www.iztacala.unam.mx/carreras/psicologia/psiclin/vol-15num3/Vol15No3Art19.pdf>
36. Contreras L, Correnti M, Ávila M, Gerrero A, León A. Virus Papiloma Humano (VPH) en contexto ecológico venezolano. (I): diagnóstico citológico y molecular. *Salus*. 2008;12(3):39-44. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3759/375938988009.pdf>
37. Urdaneta JR, Nava ML, García J, Cepeda M, Zambrano NB, Salazar J, et al. Conocimiento del Cáncer de Cuello Uterino y Hallazgos Citológicos en Mujeres de Estratos Socioeconómicos Bajos. *Rev Ven Onc*. 2013;25(4):211-228. Disponible en: <https://www.redalyc.org/comocitar.oa?id=375634881003>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Núñez J, Romano A, Medina M, Cardozo RA. Cambios sugestivos de infección por virus de papiloma humano en estudiantes de una Universidad Pública. *Actual Med*. 2021; 106(812):30-37. DOI: 10.15568/am.2021.812.or04

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA GANGRENA DE FOURNIER: DESBRIDAMIENTO Y COBERTURA. SERIE DE 7 CASOS

SURGICAL TREATMENT OF FOURNIER'S GANGRENE: DEBRIDEMENT AND COVERAGE. SERIES OF 7 CASES

Cámara-Pérez, Juan¹; Rodríguez-Cano, María Araceli²; Zapata-Negreiros, Jose Andre¹; Ávila-Pérez, Macarena¹; García-Hortelano, Eladio¹; Espiñeira-Carmona, María Jose¹

¹ Servicio de Cirugía Plástica y Reparadora, Hospital Reina Sofía de Córdoba, España.

² Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital Universitario de Jaén, España.

Recibido: 19/02/2021 | Revisado: 29/03/2021 | Aceptado: 20/04/2021

DOI: 10.15568/am.2021.812.or05

Actual Med. 2021; 106(812): 38-43

Original

RESUMEN

Introducción: La gangrena de Fournier es un tipo de fascitis necrotizante rápidamente progresiva que afecta fundamentalmente al área testicular, perineal y perianal, siendo de etiología polimicrobiana y asociándose a numerosos factores de riesgo. Por su complejidad, el tratamiento incluye terapia antibiótica y dos etapas quirúrgicas, una primera, que abarca a su vez varias intervenciones, consistente en el desbridamiento inicial agresivo del tejido no viable, y una segunda, para la cobertura del defecto resultante, existiendo varias técnicas quirúrgicas, sin que esté claramente establecido la más indicada.

Objetivos: Conocer cuáles han sido las técnicas quirúrgicas de cobertura utilizadas en la gangrena de Fournier y el tiempo de estancia hospitalaria asociado a cada una, así como las características de los pacientes que la padecen.

Métodos. Se han seleccionado los pacientes diagnosticados de gangrena de Fournier durante el año 2020, y que además hayan sido intervenidos por parte del servicio de Cirugía Plástica del hospital Reina Sofía de Córdoba, para cobertura del defecto resultante. A partir de los mismos, se recopilaron datos sobre el tipo de cobertura, tiempo de estancia hospitalaria, características demográficas de los pacientes, factores de riesgo asociados, posibles factores precipitantes y localizaciones anatómicas de la patología. Posteriormente se han calculado frecuencias relativas y absolutas de los datos.

Resultados. La mayoría de pacientes eran varones, de edad media-avanzada, siendo la región perineal la más afectada. Los factores de riesgo más habituales fueron la hipertensión y el tabaco. El injerto de piel parcial fue la técnica de cobertura más utilizada.

Conclusiones. La gangrena de Fournier es una patología potencialmente grave que requiere un abordaje multidisciplinar, implicando múltiples intervenciones quirúrgicas y larga estancia hospitalaria. El tratamiento de cobertura presenta aún bastante heterogeneidad, encontrándose el cierre directo, la cura por segunda intención, el injerto de piel parcial y el colgajo fascio/miocutáneo entre las opciones quirúrgicas disponibles.

ABSTRACT

Introduction: Fournier's disease is a type of necrotizing fasciitis, which is quickly progressive and involves mainly the testicular, perineal and perianal areas. Its etiology is polymicrobial, being associated to multiple risk factors. Due to its complexity, its treatment comprises antibiotic therapy, as well as two surgical steps, including the first one various surgical interventions, which consist in aggressive debridement of the nonviable tissue, and a second step, in which the coverage of the resulting defect is undertaken, for which multiple surgical techniques are available, although it has not been clarified which one should be indicated.

Objectives: To find out which surgical techniques are used for coverage in Fournier's disease and the length of the hospital stay that each one associates, as well as the characteristics of the patients with this disease.

Material and methods. We selected all the patients whose diagnosis was Gangrene Fournier when discharged from hospital, who also underwent surgical coverage of the resulting defect in the Department of Plastic and Reconstructive Surgery in Hospital Reina Sofía of Córdoba, Spain. From

Palabras Clave:

Gangrena de Fournier;
Cirugía;
Desbridamiento;
Injerto de piel;
Colgajo.

Keywords:

Fournier's gangrene;
Surgery;
Debridement;
Skin graft;
Flap.

Correspondencia

Juan Cámara Pérez

Hospital Reina Sofía

Avda. Menéndez Pidal, sn · 14004 Córdoba, España.

E-mail: juan.camara.perez@hotmail.com

these patients, we recollect data about the coverage surgical technique undertaken, length of the hospital stay, demographic characteristics of the patients, associated risk factors, possible precipitating factors, as well as anatomical affected areas. Subsequently, absolute and relative frequencies were calculated.

Results. Most patients were middle-advanced aged males. The perineal area was the most common affected one. The most usual risk factors were hypertension and smoking. The split-thickness skin graft was the coverage technique most frequently used.

Conclusions. Fournier's disease is potentially severe illness which requires a multidisciplinary approach, involving multiple surgical operations, as well as a long hospital stay. The coverage surgery presents high heterogeneity, being primary closure, secondary closure, split-thickness skin graft and fascio/musculocutaneous flap considered among the surgical techniques available.

INTRODUCCIÓN

La gangrena de Fournier es un tipo de fascitis necrotizante rápidamente progresiva localizada preferencialmente en el área testicular, perineal y perianal, caracterizada por necrosis de la fascia y del tejido cutáneo suprayacente (1).

Aunque fue descrita por primera vez por Baurienne en el siglo XVIII (2), su epónimo actual es debido al venereólogo francés Jean-Alfred Fournier, quien reportó una serie de 5 casos de gangrena súbita escrotal y peneana (3).

Se trata de una patología infrecuente, con una incidencia estimada de 1.6/100.000 varones, aumentando, sin embargo, hasta 3,3/100.000 varones en el rango de edad de 50 a 69 años (4). Es una enfermedad que, aunque tiene lugar principalmente entre los varones, también puede afectar a mujeres, con una ratio de 10:1 (5).

Los microorganismos más frecuentemente aislados en esta patología son *Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Escherichia*, generalmente de forma combinada, aislándose una media de hasta 4 microorganismos por caso, poniendo de manifiesto la naturaleza polimicrobiana de esta enfermedad (5).

Por otro lado, la gangrena de Fournier tiene varios factores de riesgo asociados. Entre los mismos se encuentran la diabetes mellitus, hipertensión, obesidad, inmunodepresión, alcoholismo, hipertensión y edad avanzada, entre otras, aunque la proporción en la prevalencia de los mismos varía entre unos estudios y otros (6).

Al tratarse de una enfermedad de etiología generalmente bacteriana, el tratamiento inicial consiste en terapia antibiótica combinada, a lo que se añade desbridamiento quirúrgico precoz desde el ingreso. Una vez el tejido no viable es resecado y el paciente es estabilizado, se procede al abordaje de cobertura del defecto ocasionado, en un tiempo quirúrgico diferente. (Fig.1)

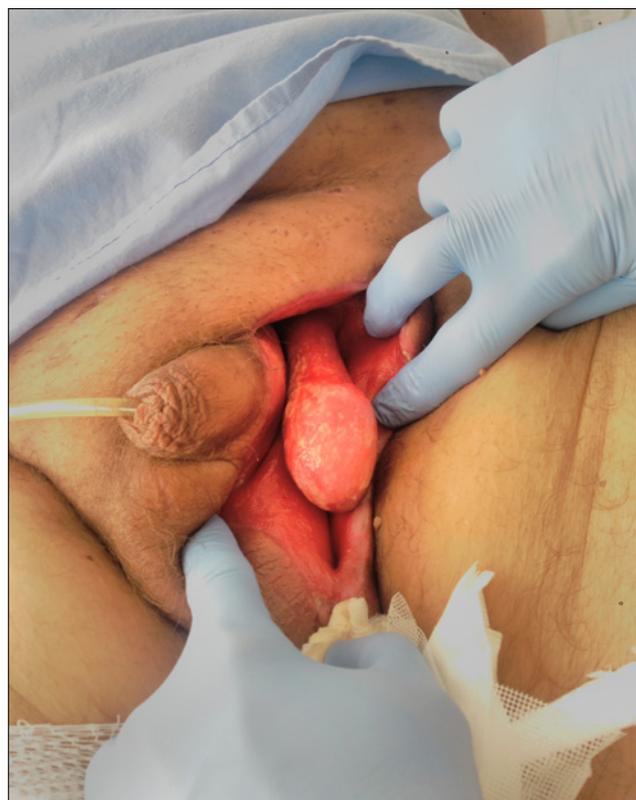


Figura 1. Paciente con Gangrena de Fournier que afecta a región escrotal y base peneana derechas, que tras desbridamiento quirúrgico y curas locales presenta unas condiciones óptimas para la realización de cirugía de cobertura.

Aunque existen diferentes opciones quirúrgicas disponibles para la realización de la cobertura, aún no está claro cuál es la más adecuada (7).

Por todo ello, a partir de una serie de 7 casos de gangrena de Fournier, se ha pretendido como objetivo principal conocer, a través de éstos, cuáles han sido las técnicas quirúrgicas de cobertura utilizadas y el tiempo de estancia hospitalaria que cada una lleva asociado. Como objetivos secundarios se han considerado: hallar los factores de riesgo asociados de los pacientes que la padecen, así como el posible factor inicial desencadenante de la patología.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo transversal.

Como muestra se incluyeron los pacientes que presentaron como diagnóstico gangrena de Fournier al alta en el año 2020 en el Hospital Reina Sofía de Córdoba, y que además hubieran sido intervenidos por el Servicio de Cirugía Plástica y Reparadora de dicho hospital para cobertura del defecto, mediante una búsqueda a través de la plataforma Diraya del Servicio Andaluz de Salud.

Se excluyeron pacientes menores de 18 años, así como pacientes que hubieran fallecido durante el proceso de reconstrucción.

Los datos de los pacientes fueron pseudoanonimizados por un colaborador independiente y pasados a una base de datos.

Las variables incluyen tiempo de estancia hospitalaria, número de intervenciones y a cargo de qué servicio/hospital fueron llevadas a cabo, los factores de riesgo concurrentes, posible factor etiológico, zonas anatómicas afectadas, sexo y edad de los pacientes al ingreso.

Los datos fueron almacenados y procesados con el programa spps.v17. Posteriormente se obtuvieron las frecuencias absolutas y relativas de los mismos.

El estudio ha recibido el dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación Provincial de Córdoba con fecha 25 de enero de 2021.

RESULTADOS

Se obtuvieron 7 pacientes que cumplían los criterios inclusión.

La edad media de los pacientes al primer ingreso fue de 63,3 años (+-13,8 años DS), con un rango de edad de 42-87 años, siendo 6 de ellos varones (85,7%) y una mujer (14,2%).

Las áreas anatómicas más frecuentemente afectadas fueron la región perineal, con 6 casos (85,7%); el escroto, con 5 casos (83,3% considerando solo a los varones); región perianal, con 4 casos (57,1%), región glútea, 3 casos (42,8%); y región peneana, con 2 casos (33,3% considerando solo a los varones).

Entre los factores de riesgo que presentaban los pacientes se halló que 5 de ellos eran hipertensos (71,4%), 3 de ellos estaban diagnosticados de diabetes mellitus (42,8%), 3 eran bebedores de alcohol habituales (42,8%), 1 presentaba obesidad (14,2%), y 5 eran fumadores (71,4%).

El posible factor desencadenante pudo ser sospechado en 6 de los casos, habiéndose considerado como tal una fístula perianal, forúnculo escrotal, adenocarcinoma del canal anal, sondaje vesical, uretrotomía por estenosis uretral, y un absceso perianal.

El número medio de intervenciones quirúrgicas de desbridamiento fueron 3,1 (+-1,8 DS), siendo la mayoría de ellas llevadas a cabo por el servicio de Cirugía General y Digestiva, sólo (15 intervenciones, 60%), o en combinación (3 intervenciones, 12%). Las intervenciones restantes fueron llevadas a cabo exclusivamente por el servicio de Urología (7 intervenciones, 28%). En el caso de cirugía Plástica, solo fue precisa una intervención por paciente para la cobertura del defecto, salvo en el caso del paciente en el que se realizó cierre directo, el cual precisó un segundo tiempo quirúrgico debido a dehiscencia de la herida. Las técnicas de cobertura utilizadas fueron injerto de piel parcial en 4 pacientes, cura por segunda intención en 1 paciente, cierre directo por planos en 1 paciente (tanto en el primer como segundo tiempo quirúrgicos, aunque en el primero se realizó también cobertura testicular con injerto de piel parcial), y colgajo miocutáneo glúteo de rotación en 1 paciente.

El tiempo de estancia hospitalaria medio total fue 33,8 días (+-12,2 días DS), aunque, considerando solo el tiempo de estancia en Cirugía Plástica tras la correspondiente intervención, la estancia fue de 3 días para el paciente en el que se decidió cierre por segunda intención; 11 para el paciente en el que realizó el colgajo miocutáneo; 10,2 días de media (rango 7-14 días) para los pacientes en los que se realizó cobertura con injerto de piel parcial, y 7 días para el paciente en el que se decidió el cierre directo, englobando en este último caso la suma del tiempo de estancia tras las dos intervenciones.

DISCUSIÓN

La gangrena de Fournier es una enfermedad que afecta mayoritariamente, aunque no exclusivamente, a varones. Sin embargo, en este estudio la proporción de varones ha sido de 84,7%, inferior a otras series publicadas, las cuales oscilan entre el 88,6% y 97,7% (1,8).

Por otro lado, múltiples factores de riesgo están presentes, destacando la HTA, tabaco, alcohol o la diabetes mellitus, lo cual coincide con lo reportado por otros autores (6).

Además de la confluencia de uno o varios de estos factores, en la mayoría de casos se ha podido identificar un posible factor desencadenante, o lo que se podría denominar "puerta de entrada" para la infección, siendo estos muy variados, pero afectando todos ellos a alguna de las áreas anatómicas donde luego se desarrolla la patología, siendo las regiones más afectadas

la perineal y escrotal en estos pacientes. Esto va en línea con otras publicaciones, donde el factor etiológico habitualmente puede ser sospechado (9).

En nuestra muestra la edad media fue similar a otra serie de casos publicada (10), lo que refleja que esta enfermedad afecta fundamentalmente a pacientes de edad media-avanzada.

Se trata de una patología potencialmente grave y en la que por su complejidad se ven implicados varios servicios en su manejo, principalmente Cirugía general y digestiva, y Urología para su desbridamiento y estabilización inicial, así como Cirugía Plástica y Reconstructiva para su cobertura posterior, suponiendo un gran número de intervenciones, así como una larga estancia hospitalaria. De hecho, solo la cirugía de desbridamiento requiere una media de 3,1 intervenciones, muy similar a lo hallado por otros autores (11).

Las técnicas quirúrgicas de cobertura son variadas, como muestra este estudio, en el que, con sólo 7 pacientes, hasta 4 opciones diferentes han sido utilizadas, ya que aún no ha sido demostrada de forma clara la superioridad de una frente a las otras y, en cualquier caso, depende de varios factores como la lesión inicial del paciente, la comorbilidad del mismo o la experiencia del equipo de cirujanos.

Una de las opciones terapéuticas disponibles en prácticamente cualquier caso, es el cierre por segunda intención, en el que el defecto no es cubierto, sino que mediante curas locales se favorece la granulación del lecho quirúrgico y su cierre progresivo. Sin embargo, debido a que el periodo hasta el cierre total es muy prolongado y requiere un seguimiento excesivamente extenso (12), no suele ser utilizado salvo en defectos de muy poco tamaño. En nuestro caso, opuestamente, el paciente tratado con esta técnica es el que asocia una menor estancia hospitalaria, lo cual no exime de un mayor tiempo de curas, que generalmente es realizado de manera ambulatoria y que por tanto no es reflejado en el estudio.

Otra opción es el cierre directo del defecto ocasionado, mediante suturas quirúrgicas por planos. Aunque a priori pueda parecer la opción más intuitiva, la concomitancia en estos pacientes de factores que afectan negativamente a la cicatrización, supone un alto índice de dehiscencias y fracaso, lo que solo permite su uso en defectos pequeños o con poca tensión (12). De hecho, en esta serie de pacientes, el único caso en el que se ha requerido una segunda intervención para cobertura del defecto ha sido en aquél tratado inicialmente mediante cierre directo (Fig.2).

Por otro lado, el injerto de piel parcial autólogo es una de las técnicas más frecuentemente utilizadas, debido a su seguridad y versatilidad, así como la extensa disponibilidad de zona donante (7). El proceso consiste en la obtención de una porción de piel de un grosor aproximado de 0.2-0.4mm, tomado de una zona do-



Figura 2. Paciente cuya cobertura del defecto en región escrotal derecha se llevó a cabo mediante cierre directo, que posteriormente fracasó, por lo que tuvo que ser reintervenido; y cobertura con injerto de piel parcial de testículo izquierdo. 7º día postquirúrgico.

nante, preferentemente los muslos, que es obtenido con un dermatomo, tras lo cual el injerto es mallado, lo que permite aumentar su extensión y por tanto aumentar la superficie a cubrir. Como aspectos negativos se encuentra posiblemente un resultado algo más inestético y posibles retracciones. (Fig.3) Pese a ello, la mayoría de autores apuntan a un buen resultado con esta técnica (1), a lo que se añade que en nuestro estudio, los pacientes tratados con esta técnica presentan una estancia hospitalaria media aceptable (10,2 días), así como ningún caso en el que se requiriera una segunda intervención, pese a haber una mayoría de pacientes tratados con esta técnica.



Figura 3. Paciente con defecto en periné y región escrotal bilateral, que fue tratado mediante injerto autólogo de piel parcial. 6º día postquirúrgico.

Finalmente, la cobertura mediante colgajo, ya sea fasciocutáneo o miocutáneo, consiste en la transposición de tejido desde una zona colindante al defecto hacia el mismo, preservando un pedículo unido a la zona donante original, a través del cual se garantiza la vascularización y, en algunos casos, la innervación. Representa una opción que, aunque puede resultar fiable, como contrapartida presenta mayor afectación de la zona donante, así como mayor complejidad quirúrgica (7).

Además, en el caso de nuestro estudio, la técnica que llevó una mayor estancia hospitalaria asociada fue el colgajo miocutáneo. Aunque la mayoría de las publicaciones sitúan al colgajo de músculo *gracilis* como el más habitual para la cobertura del defecto en la gangrena de Fournier (9), el paciente de nuestro estudio fue reconstruido, sin embargo, mediante colgajo glúteo, ya que el paciente presentaba un defecto mayoritariamente posterior, lo cual podría justificar esta divergencia con otros autores. (Fig.4)



Figura 4. Paciente con defecto glúteo y perianal izquierdos, a la que se le realizó cobertura mediante colgajo glúteo de rotación. Periodo postquirúrgico inmediato

CONCLUSIONES

Los pacientes que tuvieron diagnóstico de Gangrena de Fournier presentaron habitualmente una conjunción de múltiples factores de riesgo, siendo la hipertensión arterial, la diabetes y el alcoholismo los más frecuentes, pudiendo sospecharse además en la mayoría de los casos (85%) el posible factor etiológico precipitante.

Aunque el tratamiento de desbridamiento inicial es bastante uniforme, el tratamiento de cobertura posterior presenta bastante heterogeneidad, presentando cada técnica diferencia en el tiempo de estancia hospitalaria en el servicio de Cirugía Plástica, siendo de 3 días en la cura por segunda intención, 7 días en el cierre directo, 10,2 días de media en el injerto de piel parcial y 11 días en el caso del colgajo miocutáneo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Singh A, Ahmed K, Aydin A, Khan MS, Dasgupta P. Fournier's gangrene. A clinical review. Arch Ital Urol Androl. 2016;88(3):157-64. DOI: 10.4081/aiua.2016.3.157
2. Baurienne H. Sur une plaie contuse qui s'est terminée par le sphacèle de le scrotum. J Med Chir Pharm. 1764;20:251-6
3. Fournier JA. Jean-Alfred Fournier 1832-1914. Gangrène foudroyante de la verge (overwhelming gangrene). Sem Med. 1883;4:589-97
4. Sorensen MD, Krieger JN, Rivara FP, Broghammer JA, Klein MB, Mack CD, et al. Fournier's Gangrene: population based epidemiology and outcomes. J Urol. 2009;181(5):2120-6. DOI: 10.1159/000445695
5. Kim IY. Gangrene: The Prognostic Factors and Validation of Severity Index in Fournier's Gangrene. In: Vitin A. Gangrene Current Concepts and Management Options. Rijeka: InTech; 2011
6. Wróblewska M, Kuzaka B, Borkowski T, Kuzaka P, Kawecki D, Radziszewski P. Fournier's gangrene--current concepts. Pol J Microbiol. 2014;63(3):267-73. Erratum in: Pol J Microbiol. 2015;64(1):60.
7. Insua-Pereira I, Ferreira PC, Teixeira S, Barreiro D, Silva Á. Fournier's gangrene: a review of reconstructive options. Cent European J Urol. 2020;73(1):74-79. DOI: 10.5173/ceju.2020.0060
8. Kuo CF, Wang WS, Lee CM, Liu CP, Tseng HK. Fournier's gangrene: ten-year experience in a medical center in northern Taiwan. J Microbiol Immunol Infect. 2007;40(6):500-6.
9. Hsu H, Lin CM, Sun TB, Cheng LF, Chien SH. Unilateral gracilis myofasciocutaneous advancement flap for single sta-

ge reconstruction of scrotal and perineal defects. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2007;60(9):1055-9. DOI: 10.1016/j.bjps.2006.09.005

10. Kuzaka B, Wróblewska MM, Borkowski T, Kawecki D, Kuzaka P, Młynarczyk G, et al. Fournier's Gangrene: Clinical Presentation of 13 Cases. *Med Sci Monit.* 2018;24:548-555. DOI: 10.12659/msm.905836
11. Chawla SN, Gallop C, Mydło JH. Fournier's gangrene: an analysis of repeated surgical debridement. *Eur Urol.* 2003;43(5):572-5. DOI: 10.1016/s0302-2838(03)00102-7
12. Karian LS, Chung SY, Lee ES. Reconstruction of Defects After Fournier Gangrene: A Systematic Review. *Eplasty.* 2015;15:e18.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Los autores declaran que todos han contribuido a la elaboración del manuscrito, que el contenido del mismo es original, así como que no ha sido publicado total o parcialmente en ninguna otra revista o congreso.

Si desea citar nuestro artículo:

Cámara-Pérez J, Rodríguez-Cano MA, Zapata-Negreiros JA, Ávila-Pérez M, García-Hortelano E, Espiñeira-Carmona MJ. Tratamiento quirúrgico de la Gangrena de Fournier: Desbridamiento y cobertura. Serie de 7 casos. *Actual Med.* 2021; 106(812): 38-43. DOI: 10.15568/am.2021.812.or05

ANTONIO CHAMORRO DAZA (1903-2003): PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DURANTE LOS PRIMEROS AÑOS DE EXILIO (1937-1945)

ANTONIO CHAMORRO DAZA (1903-2003):
SCIENTIFIC PRODUCTION DURING THE FIRST YEARS OF
EXILE (1937-1945)

Barranco-Castillo, Enriqueta¹; Melgares-Moreno, Ignacio²; Girón-Irueste, Fernando³

¹ Profesora colaboradora extraordinaria. Departamento de Obstetricia y Ginecología.

Directora de la Cátedra de Investigación Antonio Chamorro-Alejandro Otero.

Universidad de Granada, España.

² Médico. Alumno del Doctorado en Historia y Artes. Universidad de Granada, Granada, España.

³ Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental, Granada, España.

Recibido: 12/02/2021 | Revisado: 01/03/2021 | Aceptado: 25/03/2021

DOI: [10.15568/am.2021.812.or06](https://doi.org/10.15568/am.2021.812.or06)

Actual Med. 2021; 106(812): 44-53

Original

RESUMEN

Objetivos: El principal objetivo de nuestro trabajo es poner de relieve la importancia que tuvieron los descubrimientos de Antonio Chamorro en los campos de la endocrinología, la ginecología, la reproducción y la oncología.

Métodos: Evaluación del impacto bibliométrico de la obra de Chamorro utilizando Google Scholar, PubMed, Scopus y Gallica.

Resultados: Entre los años 1937 y 1945 Chamorro llevó a cabo una importante labor investigadora, cuyos resultados aportaron valiosos descubrimientos sobre la actividad de las principales glándulas endocrinas.

Discusión: Para conseguir nuestro objetivo, ha sido Google Scholar el metabuscador más rentable desde el punto de vista práctico, al haber reconocido casi la totalidad de los artículos publicados por Chamorro, aunque por haber ignorado algunos de ellos podría pensarse que el impacto global de este autor es superior al que se ha constatado.

Conclusiones: Sus importantes hallazgos, ahora bien conocidos, fueron tenidos en cuenta por diversos autores, que publicaban en las más prestigiosas revistas y gozaron de una amplia difusión en los principales centros de investigación estadounidenses, entre otros, pero no así en España, donde se ignoraron. Quizás sea el momento de difundirlos.

ABSTRACT

Objetivos: The main aim of our work is to highlight the importance of Chamorro's discoveries in the fields of endocrinology, gynaecology, reproduction and oncology.

Methods: Evaluation of the bibliometric impact of Chamorro's work using Google Scholar, PubMed, Scopus and Gallica.

Results: Between 1937 and 1945 Chamorro carried out important research work, the results of which provided valuable discoveries about the activity of the main endocrine glands.

Discussion: To achieve our objective, Google Scholar has been the most profitable metasearch engine from a practical point of view, having recognized almost all of the articles published by Chamorro, although having ignored some of them it could be thought that the overall impact of this author is higher than that which has been found.

Conclusions: These findings were reflected in the most prestigious journals and widely disseminated in U.S. research institutions, amongst others. In Spain, however, they were ignored. Maybe it's time to spread it.

Palabras Clave:

Antonio Chamorro;
Junta para la
Ampliación de
Estudios;
Ciencia;
Exilio;
Endocrinología.

Keywords:

Antonio Chamorro;
Junta para la
Ampliación de
Estudios;
Science;
Exile;
Endocrinology.

Correspondencia

Enriqueta Barranco Castillo

Cátedra de Investigación Antonio Chamorro-Alejandro Otero

Facultad de Medicina

Avda de la Investigación 11 · 18016 Granada

E-mail: ebc@ugr.es

INTRODUCCIÓN

La vida y la obra de Antonio Chamorro Daza (Huesca, Jaén, 1903-Banyoles, Girona, 2003) fue dada a conocer en el año 1987 por Enriqueta Barranco, con su tesis doctoral sobre la escuela granadina creada por Alejandro Otero.

Desde el punto de vista académico, sabemos que Chamorro antes de matricularse en la facultad de medicina de Granada estudió magisterio y después tras una brillante carrera obtuvo el grado de licenciado en Medicina en 1927. Atraído por la personalidad y los conocimientos del catedrático de Obstetricia Alejandro Otero (Redondela, 1898-México D.F., 1953), pronto se sumó a sus colaboradores y en el año 1929 le nombró jefe del laboratorio de la clínica de Ginecología, lo que le permitiría implicarse en el estudio de la nascente endocrinología femenina, logrando notables éxitos, entre los que se cuentan el haber diseñado una técnica para la ablación transorbitaria de la hipófisis animal o utilizar la dosificación urinaria de hormonas para diagnosticar algunas enfermedades ginecológicas, contando con la colaboración con otros catedráticos de la universidad de Granada, entre los que se encontraban el de química Jesús Yoldi (1894-1936) y el de dermatología José Gay (1905-1979). En 1932 fue nombrado profesor ayudante de clases prácticas, y dirigido por Otero elaboró y defendió, en el año 1935, una tesis doctoral sobre “La transplatación autoplástica de ovario a la cámara anterior del ojo en la coneja”, técnica con la que logró observar directamente las fases del ciclo ovárico. Inmediatamente después fue beneficiado con una pensión de la Junta para la Ampliación de Estudios e Investigaciones Científicas, y en noviembre de dicho año viajó a Berlín, capital en la que se encontraba cuando en España se produjo la sublevación militar de 1936 (1).

Después de diversos contratiempos, tras la declaración de la segunda guerra mundial y la ocupación de Francia por el ejército nazi, fue acogido en París como refugiado político, y en el mes de septiembre de 1938 sería aceptado como *stagiaire* (aprendiz de laboratorio) en el Laboratorio Pasteur, centro de investigación en el que iba a permanecer hasta su jubilación en el año 1971. Tras más de treinta años vinculado al citado laboratorio, en la actualidad allí se le sigue considerando un *investigador extranjero* de los muchos que pasaron por aquella institución (2).

Los objetivos de nuestra investigación son dos. El primero divulgar los resultados de las experiencias realizadas por Chamorro en Berlín y durante su primer período en el Laboratorio Pasteur (1938-1945). El segundo es evaluar la repercusión que tuvieron sus publicaciones entre la comunidad científica, calculando el impacto bibliométrico de las mismas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para lograr nuestros objetivos hemos utilizado los metabuscadores *Google*, *Google Scholar*, *Scopus*, *PubMed*, *Gallica*, la base de datos de la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FCYT), y los fondos de la Cátedra de Investigación Antonio Chamorro-Alejandro Otero.

Con los datos obtenidos resumiremos sus principales resultados, calcularemos el índice de impacto de las publicaciones en las que se le mencionó, la posición de prestigio de la que disfrutaban con el paso del tiempo, su *cite score*, los *cuartiles* que tienen asignados y los principales países y centros de investigación en los que se las tuvo en cuenta.

RESULTADOS

Según las fuentes consultadas, entre los años 1937 y 1945 Antonio Chamorro publicó un total de 42 artículos, cuyo impacto bibliométrico se representa en la figura 1, con un total de 299 menciones. Comparando los resultados obtenidos por *Google Scholar*, *PubMed* y *Scopus* en el primero aparece referenciada el 88% (n=37) de su producción científica, en el segundo el 59,5% (n=25) y en el tercero un 16,5% (n=7).

En la tabla 1 observaremos que de estas 299 menciones, 120 se corresponden con revistas indexadas, de las que 33 están situadas en el *q. 1*, y ocho tienen un *cite score* superior a 10. El resto de las menciones recibidas (n=179) se corresponden con referencias en revistas no indexadas, capítulos de libro y tesis doctorales. Contabilizando unas y otras hemos obtenido un *índice de Hirsch-5* de 7. Entre los 28 países en los que penetraron sus resultados, además de Francia, la media de referencias por país es de 10 (min. 1-max. 107); la cifra máxima corresponde a investigadores norteamericanos, seguida de los alemanes (25 citas) y los japoneses (17 citas).

Su primera comunicación con impacto reconocido fue fruto de la estancia en Berlín, cuando trabajó junto a Walther Hohlweg, y entre ambos lograron descifrar el mecanismo de *feedback* hipófisis-ovarios (3). El impacto bibliométrico de esta publicación lo presentamos en la figura 2, en la que podemos observar que en la actualidad algunos autores continúan mencionándola.

Para comprender mejor los resultados de las demás experiencias de Chamorro, las vamos a presentar agrupadas según los órganos objeto de estudio. Inicialmente, tras ser admitido en el Laboratorio Pasteur, dirigido por Antoine Lacassagne (1884-1971), sirviéndose de sus conocimientos sobre la hipofisectomía, y firmado por ambos se publicó el resultado de

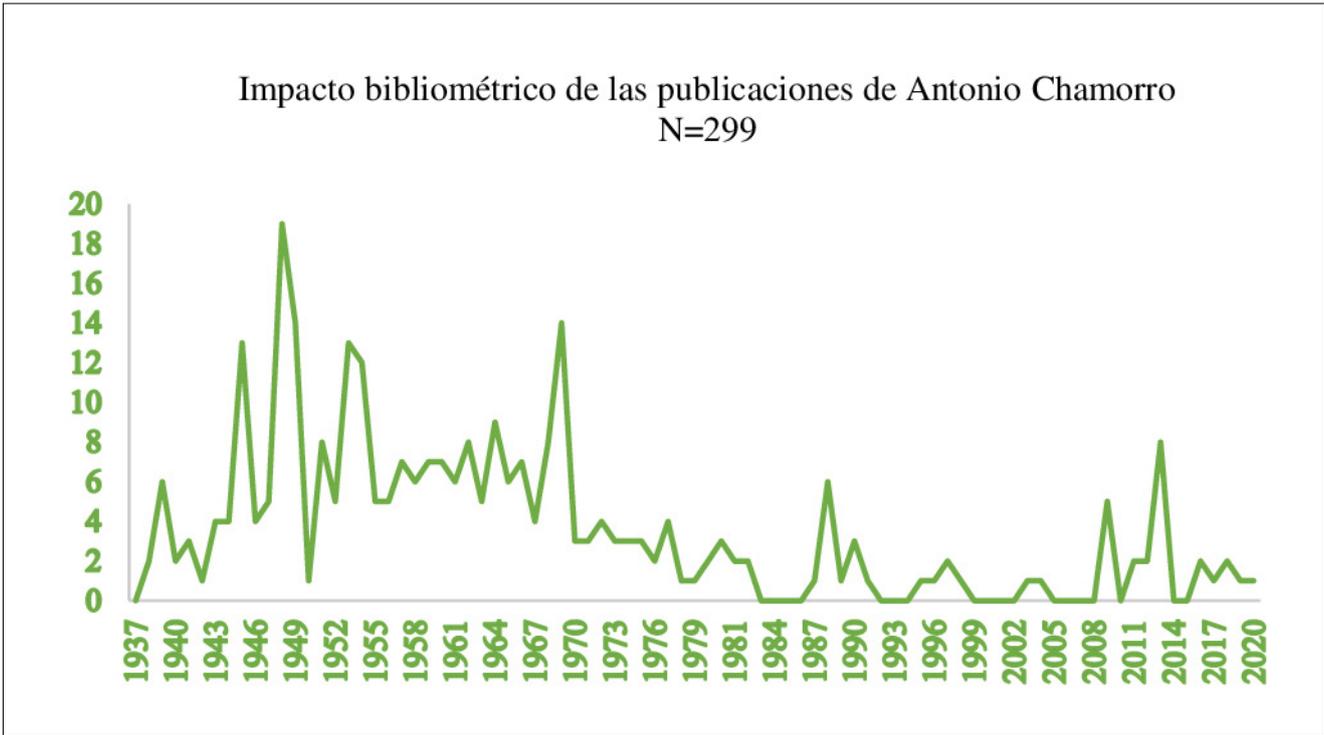


Figura 1. Número de citas recibidas por las publicaciones de Chamorro (Fuente: elaboración propia a partir de los datos obtenidos en Scopus y Google Scholar).

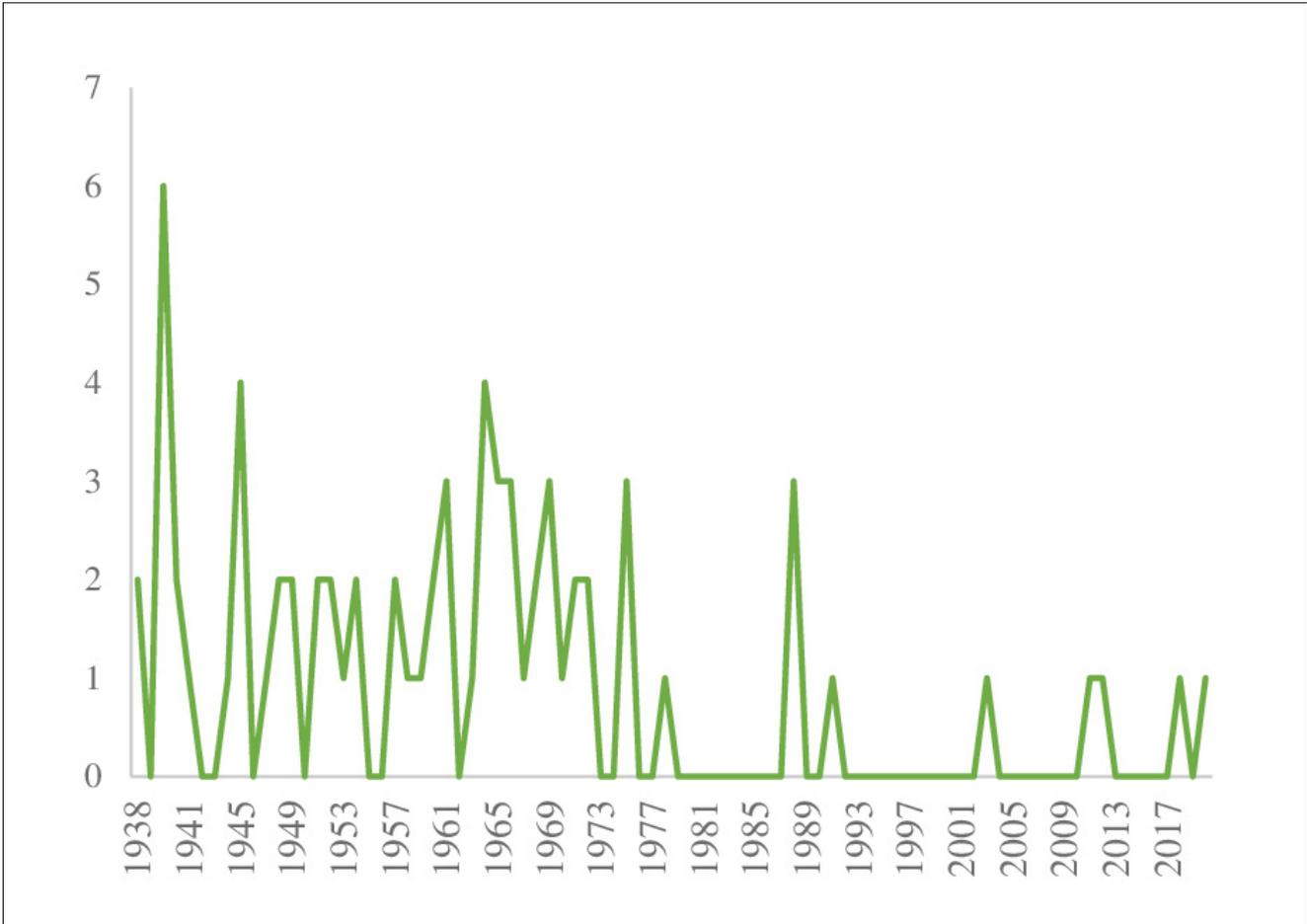


Figura 2. Citas anuales recibidas por Holhweg y Chamorro referidas a su publicación sobre la luteinización folicular (Fuente: elaboración propia).

Título	Número de citas	Cite Score	Quartil
Chemical reviews	1	100,5	q. 1
Nature	1	55,7	q.1
Annual Review of Biochemistry	1	41,9	q. 1
Physiological Reviews	2	36	q. 1
Journal of the American Medical Association	2	26,3	q. 1
Endocrine reviews	1	17,3	q. 1
Annals of Internal Medicine	1	14,6	q. 1
American Journal of Obstetrics and Gynecology	1	10,9	q. 1
Fertility and Sterility	3	9,8	q. 1
Journal of Endocrinology	2	9,8	q. 1
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	1	9,8	q. 1
European Journal of Endocrinology	4	9,5	q. 1
Journal of Dental Research	5	9	q. 1
Annals of the New York Academy of Sciences	4	8,2	q. 1
Endocrinology	17	7,5	q. 1
Journal of Biological Chemistry	1	7,4	q. 1
Archives of sexual behavior	1	5,8	q. 1
Experimental Cell Research	3	5,2	q. 2
Psychiatry and Clinical Neurosciences	1	5,2	q. 1
Life sciences	1	5	q.1
Vitamins and Hormones	3	4,6	q. 2
Comparative Endocrinology	1	4,5	q. 3
General and Comparative Endocrinology	2	4,5	q. 3
Acta Obstetricia and Gynecologica Scandinavica	2	4,4	q. 1
Domestic animal endocrinology	1	4,4	q. 1
Journal of Biochemistry	2	4	q. 3
Biochemical genetics	1	3,6	q. 3
Surgical Clinics of North America	1	3,6	q. 1
Journal of Animal Science	1	3,1	q. 1
Acta Odontologica Scandinavica	1	2,9	q. 1
Journal of Morphology	1	2,9	q.3
Anatomical Record	4	2,8	q. 2
Thyroid	1	2,53	q. 1
Tohoku Journal of Experimental Medicine	1	2,5	q. 2
Experimental pathology	1	2,3	q. 4
Postgraduate medicine	1	2,1	q. 1
The BMJ	1	8,7	q.1
Annals of Rheumatic Diseases	1	25,9	q.1
Archives of disease in childhood	1	4,7	q.1
Developmental Dynamics	1	5	q.2
Annual Review of Physiology	1	34	q.1
Semina: Ciencias Agrarias	1	1,1	q. 2
Cancer	1	10,5	q. 1
Science	1	45,3	q.1
American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation	1	2,9	q. 1
Tumori	1	2	q. 3

Tabla 1. Relación de publicaciones con factor de impacto en las que se mencionaron las investigaciones de Antonio Chamorro, ordenadas de mayor a menor índice score (Fuente: elaboración propia según datos de Google Scholar).

un trabajo realizado para constatar si la extirpación de la hipófisis era una opción útil para el tratamiento del adenocarcinoma mamario, advirtiendo que con ello no se detenía la evolución de dicha enfermedad (4). Más adelante, prosiguiendo una línea de investigación destinada a conocer si la glándula mamaria se comportaba como un órgano diana para la acción de las hormonas esteroideas, demostró que en las ratonas, para que los estrógenos ováricos actuaran sobre el tejido mamario era imprescindible contar con la hipófisis (5) y que con el acetato de desoxicortico-sterona (Percortene), administrado a animales hipofisectomizados, con atrofia mamaria, el fármaco tenía propiedades regenerativas en sus tejidos (6). Cuando proseguía el estudio de los efectos que los extractos gonadotropos equinos ejercían sobre la glándula mamaria (7), recurrió a la administración de esteroides sintéticos para comprobar si con ellos se estimulaba el crecimiento mamario (8) o si en la orina de mujeres gestantes se encontraba una hormona mamogénica, pero no obtuvo resultados concluyentes (9). En colaboración con Nadine Dovrobolskaia-Zavadskaia, estudió el poder carcinogénico mamario de determinados productos en los ratones R-III, señalando primero a la pregnenolona como carcinogénica (10), mientras que esteroides androgénicos como el pro-pionato de testosterona y la metiltestosterona carecían dicha propiedad (11). Si no se extirpaba la hipó-

fisis entonces los esteroides ováricos actuaban sobre la mama (12), especialmente la progesterona, con la que se favorecía el crecimiento de sus túbulos galactóforos (13), y observó que los esteroides sintéticos inducían una hiperplasia quística en dicha glándula (14), retractándose finalmente de lo que había afirmado en un principio, sobre la pregnenolona, negando su potencial carcinogenicidad mamaria (15) ni siquiera en los ratones genéticamente predispuestos de la raza R-III, con los que había experimentado (16).

Chamorro también estudió durante este período la glándula tiroidea. Inicialmente, colaborando con Leblond y Süe, Chamorro investigó si se modificaba la captación de iodo radiactivo por el tiroides de los animales hipofisectomizados. Tras su estudio histológico demostró que la hipofisectomía inducía la involución celular y en consecuencia éstas dejaban de captar iodo (17). El impacto global de esta investigación alcanza a unas 37 referencias, de las que el 51% corresponden a investigadores norteamericanos, la mayoría endocrinólogos. En la figura 3 se reflejan las principales especialidades en las que se tuvieron en cuenta este y otros resultados y, como vemos, fueron los anatomistas los que más se interesaron por ellos. También estudió el papel que jugaba el tiroides en la fisiología repro-

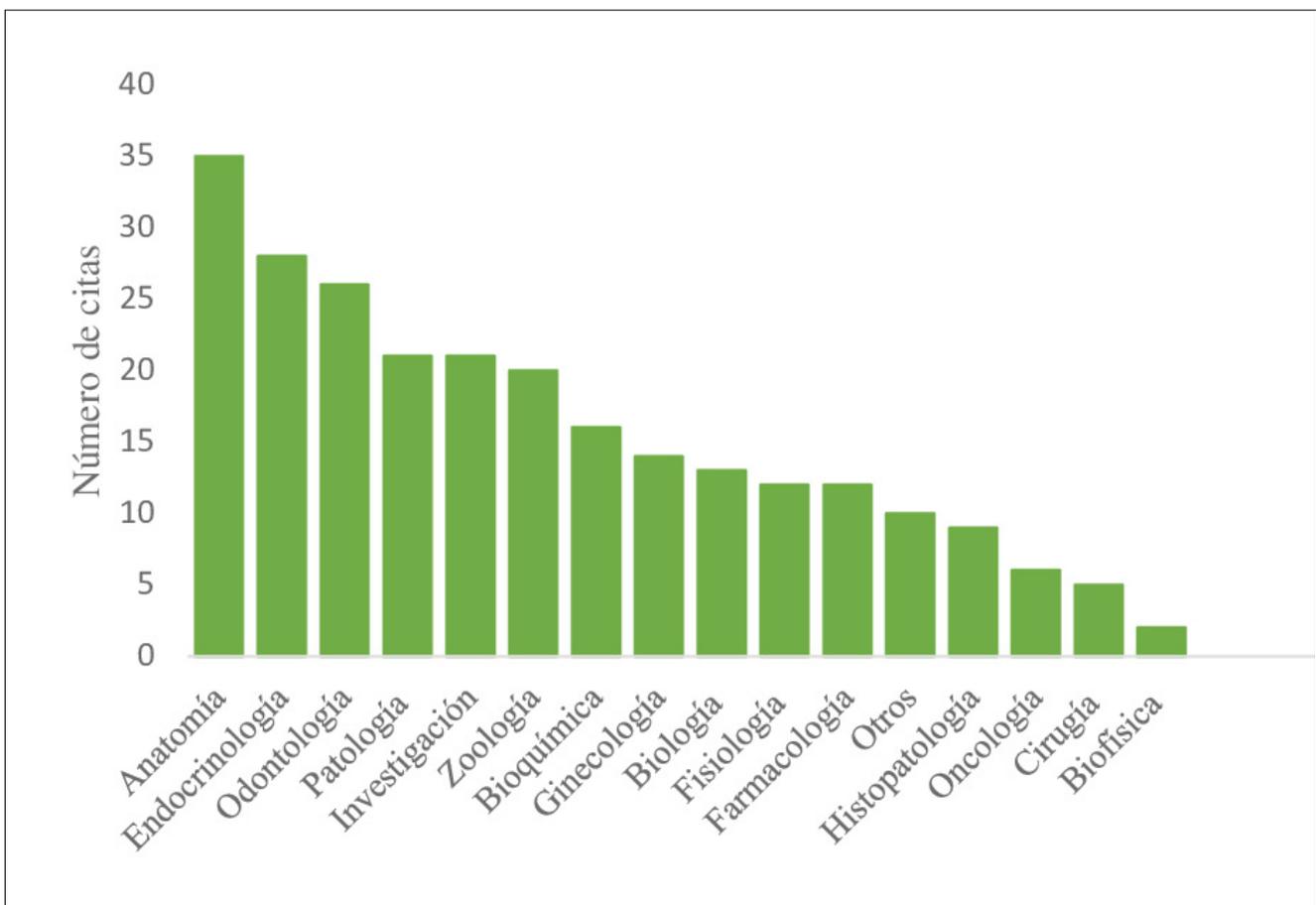


Figura 3. Principales especialidades en las que fueron citados los resultados de la investigación de Antonio Chamorro (Fuente: elaboración propia).

ductiva de la rata (18) pero sólo pudo demostrar que la respuesta ovárica a la estimulación gonadotrófica no estaba mediada por la administración de tirosina (19), aunque en los casos de hipertiroidismo yatrogénico los ovarios disminuían de tamaño y peso (20).

Otro peldaño subido por Chamorro en su labor investigadora fue el estudio de la relación existente entre glándulas suprarrenales e hipófisis. Para ello, primero hipofisectomizaba a los animales y después se les administraba Percortene. Tras ser sacrificados estudiaba histopatológicamente la mama – sobre la que no verificó actividad alguna- y la próstata y las vesículas seminales, en las que verificó que el producto retrasaba la involución tisular (21). Pero en esta fase sus experiencias le iban a deparar una sorpresa, ya que al suprimir las glándulas mediante la adrenalectomía obtuvo un resultado inesperado, porque a los tres días de la intervención llevada a cabo en ratones macho, algunos presentaron una artritis tibio-tarsiana, cuyas fotografías se reproducen en la figura 4 (22), enfermedad que fue interpretada como una consecuencia de dicha operación. Cuando la adrenalectomía se llevaba a cabo en ratas castradas no se desencadenaba una atrofia mamaria (23), ni se modificaba la fisiología glandular cuando se las suplementaba con Percortene (24).

Para determinar los efectos biológicos de la testosterona se sirvió de la glándula submandibular del ratón castrado e hipofisectomizado, demostrando histológicamente que con ella se favorecía la regeneración de sus atroficos túbulos (25). Estos resultados tuvieron un considerable impacto porque hasta la actualidad al menos 87 investigaciones se han basado en los mismos, el 51% están realizadas en Norteamérica y han sido llevadas a cabo en facultades y escuelas de odontología.

Por otro lado, Chamorro demostró que la progesterona y el acetato de desoxicorticosterona inducían un profundo efecto narcótico cuando se las inyectaba a los animales por vía intraperitoneal (26), que el acetato de desoxicorticosterona, además de ese efecto también actuaba sobre la glándula submandibular del ratón y sobre la zona X de la corteza suprarrenal (27), y que el precursor de la progesterona, la pregnenolona, poseía una acción virilizante (28).

Al final del período estudiado, Chamorro también dio otro paso escalón para desentrañar el funcionamiento del eje hipófisis-ovarios, cuando en las ratas más viejas, tras la hipofisectomía, no observó en los ovarios crecimiento folicular en respuesta a la estimulación gonadotrófica (29).

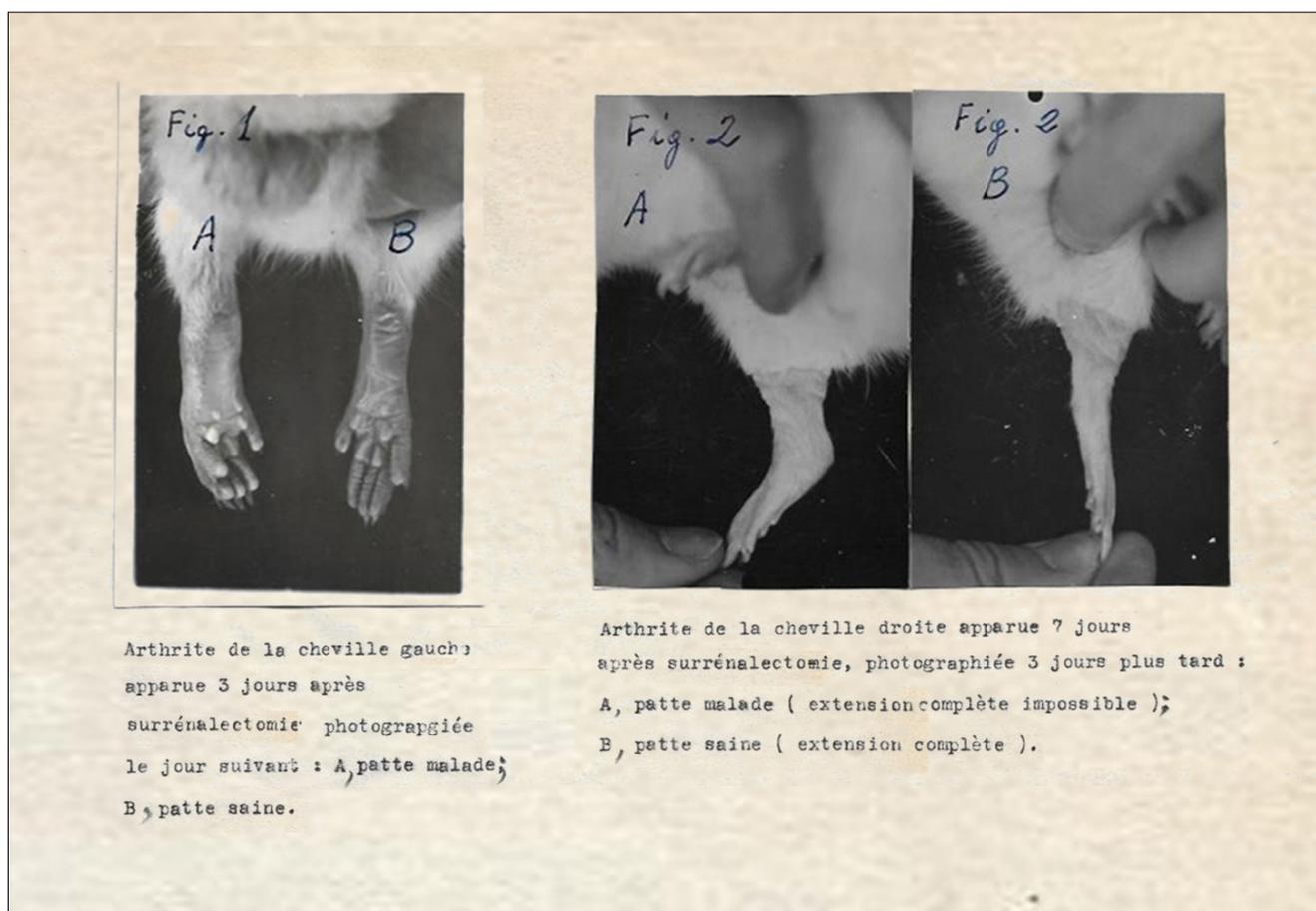


Figura 4. Artritis tibiotarsiana de la rata tras la adrenalectomía (Colección Cátedra de Investigación Antonio Chamorro-Alejandro Otero).

DISCUSIÓN

Con respecto a las herramientas utilizadas para realizar nuestra búsqueda, *Google Scholar* ha sido la más provechosa para alcanzar nuestro objetivo, porque es el único que reconoció casi en su totalidad los artículos publicados por Chamorro, lo que nos ha permitido hacer su seguimiento y comprobar cómo Chamorro contribuyó en gran medida al desarrollo de la endocrinología moderna. Primero con su trabajo en la casa *Schering-Khalbaum* (Berlín) de la mano de W. Hohlweg, obteniendo unos resultados que fueron tenidos en cuenta por muchos científicos, entre los que destacamos los que investigaban en la *Worcester Foundation for Experimental Biology* (Shrewsbury, Massachusetts), donde algunos años más tarde Pincus y Chang alumbraron la “píldora anticonceptiva” (30).

Como hemos podido comprobar tras la revisión de todas sus publicaciones, la *Société de Biologie* parisiense primero le brindó la oportunidad de presentar en público los resultados de sus experiencias y después se las publicó en forma de *Comptes rendus* en su órgano oficial de difusión, algo muy meritorio si tenemos en cuenta la época en la que nos movemos. Muchas de ellas se basaron en la técnica de la hipofisectomía que Chamorro dominaba desde su estancia en Granada, un recurso que utilizó para determinar podía aplicarse para el tratamiento de distintas afecciones, entre las que se contó el carcinoma mamario, o para estudiar la actividad carcinogénica de diferentes hormonas y sus derivados.

Contando con la colaboración de la cirujana rusa Nadine Dovrobolskaia-Zavadskaia (1878-1954), quien basándose en las teorías de probabilidad del matemático Emile Borel (1871-1956), había creado una raza de ratones endogámicos genéticamente predisuestos al cáncer mamario (R-III), estudió la carcinogénesis mamaria y obtuvo desiguales resultados, según hemos señalado en la revisión de sus publicaciones.

La pericia quirúrgica de Chamorro para intervenir en la base del cráneo también le permitió colaborar con el histólogo franco-canadiense Charles Philippe Leblond (1910-2007), con el físico nuclear Pierre Süe (1908-1957), y con Jean Frédéric Joliot-Curie (1900-1958), premio Nobel de química (1935), destacado pionero en la obtención de iodo radiactivo. Utilizando, además del Laboratorio Pasteur, las instalaciones del *Laboratoire de Synthèse Atomique*, entre todos demostraron que en ausencia de hormona tireotropa la glándula tiroidea deja de captar iodo. El éxito de este descubrimiento mereció la atención de otro premio Nobel de química (1943), György de Hevesy (1884-1966), quien hasta les concedió el honor de mencionarlos en su discurso de aceptación de dicho galardón (31). Es pues justo señalar que Chamorro, Leblond y Süe con su descubrimiento abrieron

el camino de la investigación de la función tiroidea mediante la técnica de imagen conocida como gammagrafía tiroidea.

Sin perder de vista que Francia estaba inmersa en un conflicto bélico durante casi todo el período estudiado, y que los fondos destinados a la investigación eran prácticamente inexistentes, Chamorro y Lacasagne, para poder proseguir con sus investigaciones, necesitaron recurrir a donaciones, tanto privadas como industriales, y así quedó consignado en sus publicaciones. Inicialmente les aportaron fondos la pareja norteamericana Nelson y Blanche Swift-Morris, él hijo y heredero de Edward Morris, fundador de la empresa Morris and Co., ella artista y coleccionista, y esto les permitió continuar con algunas de sus investigaciones.

Para procedimientos experimentales de cierto calado también le resultó indispensable la colaboración de la industria químico-farmacéutica, lo que pone de manifiesto la interdependencia obligada entre el científico Chamorro y las grandes corporaciones industriales, porque sin su apoyo a él le hubiera resultado imposible proseguir sus estudios, pero una vez que estos eran publicados serían las primeras las que se beneficiarían de los resultados. Citaremos algunos ejemplos. En primer lugar, según Chamorro, contaron con los envíos gratuitos de Percortene (desoxicorticosterona), desde Suiza, remitidos por la *Gesellschaft für Chemische Industrie Basel* (Ciba). Después, con una Alemania en guerra desde la que la exportación de fármacos era imposible, cuando necesitó disponer de hormonas sintéticas tuvo que recurrir a la intermediación de Alan Sterling Parkes (1900-1990), el prestigioso investigador del departamento de Fisiología del *University College* (Londres), y la casa *Boots Pure Drug Co.* (Nottingham, U.K.) le hizo llegar gonadotrofinas sintéticas. Para emprender el estudio de la actividad de la progesterona fue la casa farmacéutica francesa *Roussel* la que le donó el producto, y los resultados referenciados suscitaron el interés de otra farmacéutica no menos relevante, la alemana *Schering AG* (32) interesada también en sintetizar a gran escala dicha hormona. Con respecto a la narcosis, fueron las casas norteamericanas *Pfizer and Co.*, y *Wellcome*, las que se sirvieron de su para poner a punto nuevos fármacos anestésicos (33).

A nivel humano, la pareja formada por el físico-químico André Girard y Georges Sandulesco (1896-1978), que ya habían desarrollado un método conocido como “reacción de Girard”, con el que lograban extraer pequeñas cantidades de esteroides sexuales utilizando ciertos productos naturales, no dudaron en servirle algunas muestras de los mismos (34)

Desde el punto de vista fisiológico, las aportaciones de Chamorro disfrutaron de impacto entre algunos científicos como Samuel J. Folley, que era el director del departamento de fisiología del *National Institute for Research in Dairying*, Shinfield, Reading (U.K.),

y estaba dedicado a la investigación industrial de leche. En este centro fueron acogidos con entusiasmo los resultados sobre la ausencia de efectos secundarios de la desoxicorticosterona en la mama, con lo que se abriría el camino para su aplicación al tratamiento de los animales destinados a la industria láctea (35).

Un hecho que nos parece muy relevante es que Hans Selye (universidad *McGill*, Montreal, Canadá), al describir el llamado “síndrome general de adaptación” y tratar de explicarlo, también tuvo en cuenta las aportaciones de Chamorro sobre el efecto narcótico de la progesterona (36). Y los resultados de los estudios sobre la glándula submandibular fueron recogidos por la neuróloga y premio Nobel de medicina (1986), Rita Levi-Montalcini (1909-2012) (37).

Con respecto a la patología, en unos momentos en los que la reumatología despuntaba como especialidad médica, con Ralph Pemberton a la cabeza (38), cuando Chamorro publicó los efectos de la adrenalectomía sobre la articulación tibio-tarsiana, estos no pasaron desapercibidos para quienes estudiaban el origen y buscaban un tratamiento para las enfermedades inflamatorias osteo-articulares. Como ejemplos de nuestra afirmación citaremos a Ronald George Harrison (1921-1982), por entonces profesor de anatomía en la universidad de Liverpool (39), a los investigadores de la universidad de California W.O. Reinhardt y Ch. Li, quienes generaron un importante cuerpo de conocimientos sobre la fisiología de las glándulas suprarrenales (40), a A.B. Russfield (41) quien investigaba sobre el mismo tema en el *Bio-Research Institute* (Cambridge, Massachusetts), y al reumatólogo del *Northen General Hospital* (Edimburgo) L. Gardner (42), autor de abundante bibliografía sobre las consecuencias de la insuficiencia suprarrenal. Todo un mérito si tenemos en cuenta que gran parte de estas investigaciones se llevaron a cabo durante un período de gran escasez de recursos materiales y personales (43).

En líneas generales, en cuanto a la cronología se refiere, lo primero que nos llama la atención es que en el desarrollo de sus proyectos de investigación, Chamorro no mantuvo una única línea constante en el tiempo y recurrió con frecuencia a temas de los que previamente se había ocupado. Sus resultados también carecen de un mínimo análisis estadístico, más allá de los porcentajes, y casi todos ellos están basados en las observaciones histopatológicas de los órganos extirpados o manipulados experimentalmente, pero tenemos que reconocer que esto no fue un obstáculo para que sea tenido en cuenta en casi todo el mundo. Es probable que el aparente carácter errático de sus líneas de investigación estuviera condicionado por las circunstancias del momento y por la necesidad de aprovechar al máximo los recursos disponibles hasta disponer de un *curriculum* que le permitiera mejorar su situación laboral.

CONCLUSIONES

Los hallazgos más importantes de la investigación llevada a cabo por Antonio Chamorro han sido tenidos en cuenta, entre otros, por los centros de investigación estadounidenses más pioneros, como se demuestra por el número de citas que obtuvo en las revistas más prestigiosas de entonces y de ahora.

Durante el período estudiado, Chamorro vivió limitado por las consecuencias de la II guerra mundial y por sus circunstancias personales y laborales, lo que a buen seguro que condicionó una parte de sus experiencias.

Para concluir señalaremos que Chamorro marcó tres hitos indiscutibles para el progreso de la práctica clínica: la exploración de la función tiroidea con iodo radiactivo, el tratamiento de las enfermedades reumáticas con corticosteroides y el descubrimiento del factor edad como determinante de la respuesta ovárica a la estimulación gonadotrófica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barranco E. La Obstetricia y la Ginecología en la Granada de entreguerras. La escuela granadina de Alejandro Otero (1916-1936) [Tesis doctoral]. Granada: Universidad de Granada; 1987:77-79.
2. Moreno RM, Melgares I, Barranco E, Girón F, Antonio Chamorro en la Facultad de Medicina de Granada: el legado de un científico exiliado. Gil, MK y Zabala, JR (Coord.). Científicos y científicas en el exilio de 1936-1939. Hamaika Bide Elkartea; 2018:223-240.
3. Hohlweg W, Chamorro A. Über die Luteinisierende Wirkung des Follikelhormons Durch Beeinflussung der Luteogenen Hypophysenvorder-Lappensekretion. *Klinische Wochenschrift*. 1937; 16:196-197.
4. Lacassagne A, Chamorro A. Conséquences de l'hypophysectomie chez des souris sujettes au carcinome mammaire, traitées par hormone oestrogène. *Compt rend Soc de biol*. 1939; 131:1077.
5. Chamorro A. L'action de la sécrétion interne des ovaires sur la mamelle de la souris femelle hypophysectomisée. *Compt rend Soc de biol*. 1940; 134:225-227.
6. Chamorro A. Stimulation de la mamelle du rat mâle, atrophiée par hypophysectomie. *Compt rend Soc de biol*. 1940; 134:228-229.
7. Chamorro A. Sécrétion de substances androgènes par l'ovaire de la souris normale sous l'action d'extrait gonadotrope équin. *Compt rend Soc de biol*. 1943; 137:108.

8. Chamorro A. Existe-t-il, dans l'hypophyse des animaux soumis à un traitement oestrogène, une hormone spécifique stimulant la mamelle? *Compt rend Soc de biol.* 1943;137:147-150.
9. Chamorro A. Existe-t-il dans le serum sanguin des femelles gravides, des substances stimulantes de la mamelle?. *Compt rend Soc de biol.* 1943; 137:394-395.
10. Chamorro A. Caractéristiques de l'action de l'éthinyl-testostérone sur la glande mammaire. *Compt rend Soc de biol.* 1944;138:71.
11. Chamorro A. Sur l'action mammaire des androgènes chez la souris mâle castrée. *Compt rend Soc de biol.* 1944;138:218.
12. Chamorro A. Mécanisme de l'action stimulante des substances oestrogènes sur la glande mammaire. *Compt rend Soc de biol.* 1944; 138, 859-860.
13. Chamorro A. Action de la progestérone seule sur la glande mammaire. *Compt rend Soc de biol.* 1944; 138:453-456.
14. Chamorro A. Hormones stéroïdes mammogènes et hyperplasie kystique de la mamelle. *Compt rend Soc de biol.* 1945;139 (11-12):587-589.
15. Chamorro A. Activité différente de la prégnéninolone sur la mamelle de deux lignées de souris. *Compt rend Soc de biol.* 1945;139 (11):958-959.
16. Chamorro A. Diminution de la fréquence d'apparition de l'adéno-carcinome mammaire dans une lignée de souris sujette à cette tumeur. *Compt rend Soc de biol.* 1945; 139:660-661.
17. Leblond CP, Süe P, Chamorro A. Passage de l'iode radio-actif dans la thyroïde d'animaux sans hypophyse. *Compt rend Soc de biol.* 1940; 133:540-543.
18. Chamorro A. Sur le rôle de la thyroïde dans la réponse des ovaires à l'administration d'extraits gonadotropes. *Compt rend Soc de biol.* 1941; 134:55-57.
19. Chamorro A. Sur l'origine ovarienne de substances stimulant la mamelle. *Compt rend Soc de biol.* 1941; 135:153-156.
20. Chamorro A. Intervention de la thyroïde dans l'action des extraits gonadotropes chez les rats femelles impubères hypophysectomisés. *Compt rend Soc de biol.* 1942; 136:303-304.
21. Chamorro A. L'action de la désoxycorticostérone sur le mamelle et sur l'appareil sexuel secondaire de la souris mâle hypophysectomisée. *Compt rend Soc de biol.* 1940; 133:546-547.
22. Chamorro A. Arthrite apparue chez le rat après surrénaléctomie". *Compt rend Soc de biol.* 1945;139(11-12):589-591.
23. Chamorro A. Le rôle de la cortico-surrénale dans la stimulation mammaire. *Compt rend Soc de biol.* 1945;139 (11):989-991.
24. Chamorro A. L'action de l'acetate de desoxycorticostérone sur la glande mammaire. *Compt rend Soc de biol.* 1945;139(3-4):137-138.
25. Lacassagne A, Chamorro A. Réaction à la testostérone de la glande sous-maxillaire, atrophiée consécutivement à l'hypophysectomie chez la souris. *Compt rend Soc de biol.* 1940; 134:223-224.
26. Chamorro A. Action narcotique de la progestérone et de l'acétate de désoxycorticostérone. *Compt rend Soc de biol.* 1942; 136:391-392.
27. Chamorro A. Absence d'action androgène de l'acétate de désoxycorticostérone sur la zone X et sur la sous-maxillaire de la souris. *Compt rend Soc de biol.*, 1942;136:489-491.
28. Chamorro A. Sur l'action androgène de la 17-éthinyl-testostérone (prégnéninolone). *Compt rend Soc de biol.* 1943; 137:86-87.
29. Chamorro A. Rôle de l'état de l'ovaire et de l'age pour l'obtention de l'oestrus par la gonadotrophine chorale, chez le rat hypophysectomisé. *Compt rend Soc de biol.* 1945; 139:1030-1032.
30. Harper MJ. Pharmacological control of reproduction in women. Jucker E. (ed.). *Progress in Drug Research*; Basel:1968.
31. De Hevesy G. Some applications of isotopic indicators. Nobel Lecture. 1944;12.
32. Steinbeck, H. Die Wirkung der verschiedenen Gestagene auf Morphologie und Funktion der Milchdrüse. *Handbuch der experimentellen Pharmakologie.* Berlin: Springer; 1969; vol. 2; 341.
33. Kuntzman R, Sansur M, Conney A H. Effect of drugs and insecticides on the anesthetic action of steroids. *Endocrinology.* 1965; 77(5): 52-954. DOI: 10.1210/endo-77-5-952.
34. Forss DA, Dunstone EA. The Girard reaction. *Nature.* 1954; 173:401-402. DOI: 10.1038/173401b0.
35. Cowie AT, Folley SJ. The role of the adrenal cortex in mammary development and its relation to the mammogenic action of the anterior pituitary. *Endocrinology.* 1947;40(4):274-285. DOI: 10.1210/endo-40-4-274.
36. Selye H. The General-Adaptation-Syndrome in its Relationships to Neurology, Psychology, and Psychopathology. Weider. A. (ed.). *Contributions toward medical psychology: Theory and psychodiagnostic methods.* New York: Ronald Press Company;1953. Vol 1:234-274.
37. Levi-Montalcini R, Aloe E. Synthesis and release of the nerve growth factor from the mouse submaxillary salivary glands: hormonal and neuronal regulatory mechanisms. I.N.S.E.R.M. *Hormones and Cell Regulation.* Ear Symp, 5. Elsevier; 1981:53-72.

38. Benedek TG. Ralph Pemberton MD (1877–1949), Pioneer Rheumatologist. *Journal of Medical Biography*. 1996;4(2):79-81. DOI: 10.1177%2F096777209600400203.
39. Harrison RG. Influence of unilateral nephrectomy in experimental arthritis. *British Medical Journal*. 1951; 2(4743):1299. DOI: 10.1136%2Fbmj.2.4743.1299.
40. Reinhardt WO, Li CH. Experimental production of arthritis in rats by hypophyseal growth hormone. *Science*. 1953; 117(3038):295-297. DOI: 10.1126/science.117.3038.295.
41. Russfield AB. The endocrine glands after bilateral adrenalectomy compared with those in spontaneous adrenal insufficiency. *Cancer*. 1955; 8(3):523-537.
42. Gardner L. The experimental production of arthritis: A review. *Annals of the rheumatic diseases*. 1960;19(4):297. DOI: 10.1136%2Fard.19.4.297.
43. Massiot A., Pigéard-Micault N. Les coulisses des laboratoires d'autrefois. Vies et métiers à l'Institut du Radium et à la Fondation Curie. *Glyphe*; 2017:86-87.

AGRADECIMIENTOS

A la profesora Anne Martin por su traducción del resumen al inglés.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Barranco-Castillo E, Melgares-Moreno I, Girón-Irueste F. Antonio Chamorro Daza (1903-2003): Producción científica durante los primeros años de exilio (1937-1945). *Actual Med*. 2021; 106(812):44-53. DOI: 10.15568/am.2021.812.or06

TERAPIA GÉNICA SUICIDA EN LA LUCHA CONTRA EL CÁNCER

SUICIDE GENE THERAPY AGAINST CANCER

Piñeiro Silva, Celia

Departamento de Fisiología. Universidad de Murcia, Murcia, España.

Recibido: 19/07/2020 | Revisado: 23/07/2020 | Aceptado: 14/09/2020

DOI: 10.15568/am.2021.812.rev01

Actual Med. 2021; 106(812): 54-65

Revisión

RESUMEN

El cáncer es una de las enfermedades con mayor mortalidad en todo el mundo, pero las terapias convencionales como la quimioterapia y la radioterapia no son eficaces en todos los casos y tienen amplios efectos secundarios. Para solventarlo se puede utilizar la terapia génica suicida, que consiste en inducir la muerte celular de las células cancerígenas mediante la introducción de un gen. Existen tres aproximaciones para el uso de esta terapia: la introducción de un gen codificante de un enzima generalmente bacteriano que activa un pro-fármaco, la introducción de un gen codificante de una toxina y la introducción de un gen pro-apoptótico. La expresión del gen se produce solamente en las células tumorales debido al uso de promotores tumor-específicos y vectores dirigidos. En estas tres aproximaciones se han desarrollado numerosos estudios con diversos sistemas llegando incluso a ensayos clínicos y productos aprobados para su uso en China (genticina), viendo apoptosis de las células tumorales tanto *in vitro* como *in vivo*. Además, se han realizado mejoras en las técnicas mediante mutación de las enzimas y toxinas, modificación de los pro-fármacos y búsqueda de nuevas enzimas, toxinas o genes más activos, entre otros. A pesar de esto, se necesita seguir investigando en el campo para que la terapia sea totalmente dirigida y eficaz.

ABSTRACT

Cancers are a large family of diseases with the highest mortality rate worldwide. Conventional therapies such as chemotherapy or radiotherapy are not efficient in all cases and have important side effects. To solve it, suicide gene therapy can be used. This therapy consists on inducing cell death of cancer cells due to the introduction of a gene. There are three types of this therapy: introduction of a gene encoding generally a bacterial enzyme that activates a prodrug, introduction of a gene encoding a toxin or introduction of a proapoptotic gene. The expression of the targeted gene in tumor cells is produced by using tumor-specific promoters and target vectors. Using those three gene suicide therapies many hallmarks in the field were reached, achieving successful clinical trials and products approved to be used in China (genticine), achieving apoptosis of tumor cells *in vitro* and *in vivo*. Furthermore, several improvements on these techniques were developed due to the mutation of the enzymes and toxins, modification of prodrugs and search of new more active enzymes, toxins and genes, between others. Regardless, further research on this area is needed to guarantee the efficiency of this state-of-the-art therapy and its effectiveness.

Palabras Clave:

Pro-fármaco;
Apoptosis;
Toxina.

Keywords:

Prodrug;
Apoptosis;
Toxin.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las enfermedades con más tasa de mortalidad, con más de 18 millones de casos nuevos y 9,6 millones de muertes en el año 2018 en todo el mundo (1). En España, el cáncer es la segunda causa de muerte (26,4 % de los fallecimientos), falleciendo más de 112.000 personas en el 2018 debido a un tumor. El número absoluto de diagnósticos de cáncer ha aumentado durante los años debido al aumento po-

blacional, el envejecimiento o la exposición a factores de riesgo (1).

Los tratamientos del cáncer más comunes implican cirugía, radioterapia y quimioterapia. La heterogeneidad de los tumores y la imposibilidad en muchos casos de un diagnóstico temprano son las mayores causas de que los tratamientos convencionales no tengan éxito. Además, suelen causar efectos secundarios. Por esto, es necesario desarrollar terapias más eficaces para combatir el cáncer (2).

Correspondencia

Celia Piñeiro Silva

Departamento de Fisiología. Facultad de Veterinaria. Universidad de Murcia.

Campus de Espinardo · 30100, Murcia, España.

E-mail: celia.pineiros@um.es

La terapia génica se empezó a utilizar en los años 90 para tratar el cáncer para evitar estos problemas (3). El conjunto de técnicas se basa en introducir material genético en las células que componen el tumor para reprimir o activar la expresión de distintos genes diana para tratar la enfermedad. Existen numerosas estrategias para el tratamiento mediante terapia génica como la estimulación del sistema inmune, terapia génica antiangiogénica, corrección de defectos genéticos, inhibición de la invasión, entre otras (2).

Entre estas técnicas se encuentra la terapia génica suicida. Mediante esta metodología se introduce un gen que induce la apoptosis de la célula cancerígena de forma directa (introduciendo un gen que codifica una toxina o un gen pro-apoptótico) o de forma indirecta (necesitando un pro-fármaco, sustancia que se administra de forma sistémica y se activa en el tumor ejerciendo allí sus efectos) (2).

El objetivo de la presente revisión es analizar los diferentes sistemas utilizados para terapia génica suicida, así como las modificaciones que se han realizado para aumentar la eficacia de los mismos.

CUERPO DE LA REVISIÓN

Introducción de un gen activador de un pro-fármaco.

Mediante la estrategia denominada *gene-directed enzyme prodrug therapy* (GDEPT) las células tumorales son transfectadas con un gen que codifica para un enzima que no se sintetiza de forma natural en el resto de células sanas. Posteriormente, se administra un pro-fármaco, idealmente inocuo para el paciente, que es transformado por esta enzima solamente en las células transfectadas a un compuesto activo que induce la apoptosis de estas células (2, 4).

Para que la eficacia sea máxima el sistema enzima/pro-fármaco tiene que cumplir una serie de características:

- Especificidad. El pro-fármaco solamente debe ser modificada en el sitio del tumor (5).
- Utilizar un pro-fármaco no tóxico (5).
- Generar efecto espectador (5). Este efecto consiste en que la enzima producida por la célula afecta la célula transfectada y las adyacentes y es necesario debido a la baja eficacia de transfección, no llegando nunca al 100 %. Debido a este fenómeno, se ha observado una completa regresión del tumor después de la administración del pro-fármaco incluso en casos en los que solo se han transfectado menos del 10 % de las células

(2, 6). Se han observado diferentes mecanismos por los cuales se produce este efecto espectador: de forma directa, mediante procesos de difusión (7), transferencia por uniones tipo GAP (7, 8) y fagocitosis de vesículas apoptóticas (7) y de forma indirecta, por estimulación de la respuesta inmune (8).

- El compuesto activo debe atacar a las células proliferativas y a las no proliferativas para mantener la efectividad frente a tumores con crecimiento lento (5).

Ejemplos de sistemas enzima/pro-fármaco (tabla 1) son el linamarasa/linamarina (9), el citocromo p450-4B1 con distintos pro-fármacos como el 4-ipomeanol (10) o el peroxidasa de rábano/indol-3-ácido acético (11), entre otros. Se describirán a continuación los sistemas enzima/pro-fármacos más utilizados y estudiados actualmente.

Sistema timidina quinasa de virus del herpes simple y ganciclovir

Este sistema es uno de los más estudiados y utilizados, habiéndose realizado más de 70 ensayos clínicos, varios de ellos en fase III (12). Este sistema está formado por el gen codificante de la enzima timidina quinasa del virus del herpes simple (HSV-TK) y por el pro-fármaco ganciclovir (GCV). La HSV-TK convierte el pro-fármaco en GCV monofosfato y las quinazas celulares lo transforman en GCV trifosfato (figura 1).

El GCV trifosfato es utilizado por las ADN polimerasas α , δ y ϵ e incorporado al ADN, causando así la terminación de la replicación por la ausencia de desoxirribosa y, por lo tanto, ausencia de un extremo 3'-OH (13).

Esto promueve la apoptosis por la activación de las caspasas (6, 8).

Este sistema produce además efecto espectador mediante dos mecanismos distintos. El primero es un efecto directo a través de las uniones tipo GAP y de vesículas apoptóticas. El segundo mecanismo es un efecto indirecto debido a la estimulación del sistema inmune gracias a la presentación de antígenos específicos del tumor resultante de la muerte de las células HSV-TK positivas (8, 12).

A pesar de su amplio uso, este sistema tiene algunas limitaciones como la toxicidad inespecífica del transgén y del pro-fármaco, una cinética lenta, la muerte incompleta de todo el tumor y un efecto espectador más leve que el de otros sistemas (14). Además, la activación del pro-fármaco no es efectiva debido a la poca eficiencia catalítica del enzima utilizando GCV (12).

Tipo de sistema enzima/pro-fármaco	Células/tumor en el que se utiliza	Referencia
Citocromo p450-4B1/ 4-ipomeanol	Células de glioma	Jang(2010) (10)
Limanarasa/limanarina	Cáncer de hígado	Li (2010) (9)
Peroxidasa de rábano/indol-3-ácido acético	Cáncer nasofaríngeo	Tupper (2010) (11)
HSV-TK/GCV	Glioma	Adriani (2010) (12)
	Teratocarcinoma, mesotelioma	Zweiri (2020) (8)
	Glioblastoma	Preuss (2011) (14)
CD/5-FC	Células de fibrosarcoma HT1080	Warren (2020) (15)
	Células de cáncer de mama	Raza (2019) (4)
Sistema doble (CD/5-FC y HSV-TK/GCV)	Glioblastoma	Lee (2019) (7)
NTR/CB1954 y derivados	Células de cáncer de hígado y colorrectal	Güngör (2019) (16)
	Células de cáncer colorrectal	Green (2013) (17)
		Swe (2012) (19)
PNP/análogos de desoxiadenosina	Glioma	Parker (2011) (21)
		Bennet (2003) (5)
		Parker (2020) (23)
	Células de cáncer colorrectal	Afshar (2009) (24)

Tabla 1. Ejemplos de sistemas enzima/pro-fármaco y tipo de cáncer en el que se estudiaron.

Para superar estas limitaciones se han desarrollado otras aproximaciones, como modificar la HSV-TK para mejorar la eficacia del sistema. Por ejemplo, tras inducir mutaciones en la secuencia de ADN se lograron sintetizar proteínas con mejores efectos terapéuticos tanto en experimentos *in vitro* como *in vivo*. Un ejemplo característico es la proteína TK.007, que requiere menos concentración de pro-fármaco y causa un mayor efecto espectador (14).

La enzima que cataliza la reacción de transformación del GCV monofosfato a GCV trifosfato es la enzima guanilato ciclasa. Por ello, se propuso la utilización de una proteína fusión expresando guanilato ciclasa y timidina quinasa (natural o modificada). Se observó que este sistema necesita una menor concentración de GCV y produce un aumento en el efecto espectador, ya que convierte más pro-fármaco en forma activa y se promueve la liberación de vesículas apoptóticas (12).

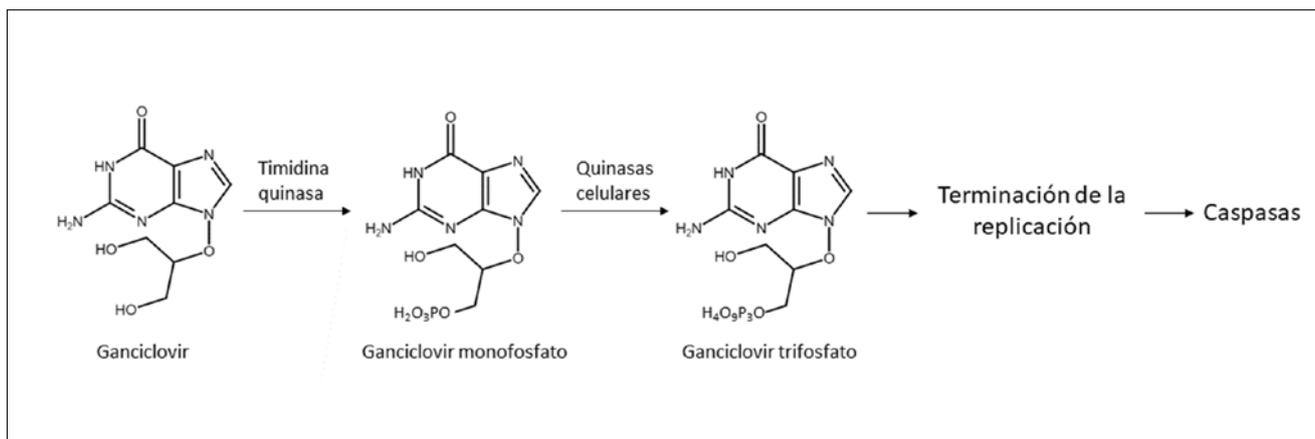


Figura 1. Esquema del funcionamiento del sistema HSV-TK/GCV.

Sistema citosina desaminasa de *Escherichia coli* y 5-fluorocitosina

Este sistema se compone de la enzima citosina desaminasa (CD) de *Escherichia coli* y el pro-fármaco 5-fluorocitosina (5-FC), utilizada como antifúngico. La CD desamina la 5-FC, convirtiéndola en 5-fluorouracilo (5-FU). El 5-FU inhibe la timidilato sintasa, lo que conlleva una disminución de la concentración de desoxitimidina difosfato, roturas de doble cadena en el ADN y muerte celular (figura 2) (4, 6, 7).

Una de las desventajas de la CD es la baja afinidad por la 5-FC en comparación con la afinidad por la citosina, su sustrato natural. Por esto, se han identificado distintas enzimas mutantes que tienen menor afinidad por la citosina y más afinidad por la 5-FC, como la D314A o la F186W (4, 6). Para ir más allá, Raza y Ghosh mejoraron la actividad del sistema con la CD mutante F186W mediante la co-expresión del gen de la enzima con el gen de la conexina-43. Esta conexina tiene un papel dual ya que promueve el efecto espectador debido a que forma parte de las uniones tipo GAP

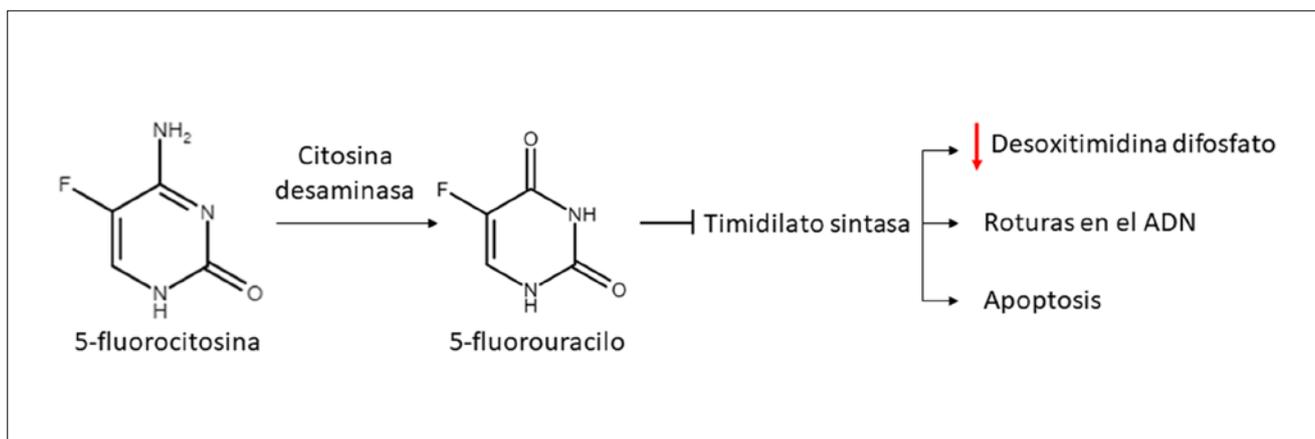


Figura 2. Esquema del funcionamiento del sistema CD/5-FC.

Este sistema produce un potente efecto espectador, ya que en un organismo modelo, el ratón, ha podido observarse la regresión completa de un tumor en el que solamente el 4 % de las células habían sido efectivamente transfectadas. Esto se puede deber a la difusión que 5-FU a través de la membrana plasmática y por tanto su efecto no es dependiente de uniones tipo GAP (4, 6).

Además, tiene ventajas sobre otros sistemas ya que el 5-FU actúa tanto como agente citotóxico como como radiosensibilizador, es decir, hace que las células tumorales sean más sensibles a la radioterapia (4).

y, además, regula genes pro-apoptóticos en las células tumorales. A pesar de que el efecto espectador de este sistema no es dependiente de uniones tipo GAP, se observó una mejora en la eficacia del mismo (4).

Adicionalmente, se puede utilizar la enzima CD procedente de levaduras como *Saccharomyces cerevisiae*, y realizar modificaciones de la enzima para que tengan mejores propiedades cinéticas y aumenten la eficacia del enzima (15).

Otro abordaje es la utilización de un sistema doble, como el que utiliza el sistema CD/5-FC en combi-

nación con el sistema HSV-TK/GCV. Esta terapia doble aumenta la eficacia terapéutica aumentando el efecto espectador (7).

Sistema nitrorreductasa y CB1954

Los enzimas nitrorreductasas (NTR) catalizan la reducción de compuestos nitrogenados utilizando NAD(P)H (16). Cuando la 5-aziridinil-2,4-dinitrobenzamida (CB1954) se reduce por la acción de la NTR de *E. coli*, la más utilizada, se forman a partes iguales 2-hidroxilamina y 4-hidroxilamina (figura 3) (16). Estos dos metabolitos forman aductos en el ADN e inducen la apoptosis tanto en células tumorales quiescentes como replicantes (17).

La eficacia de estas enzimas ha sido probada en estudios clínicos debido a sus ventajas como por ejemplo, un fuerte efecto espectador. Sin embargo, este sistema presenta varios inconvenientes: el compuesto CB1954 es hepatotóxico y la eficacia de la NTR de *E. coli* es bastante baja. Así, se necesitan nuevos pro-fármacos alternativos o nuevas enzimas para aumentar la eficacia del sistema (16, 17).

Se ha visto que la nitrorreductasa MsuE de *Pseudomonas aeruginosa*, la NfsA de *Neisseria meningitidis* o la flavina reductasa FRasa I de *Vibrio fischeri* son más efectivas que la de *E. coli* (17-19).

Además, también se han realizado estudios de mutagénesis para conseguir enzimas con mayor actividad, tanto con el enzima de *E. coli* como con otras reductasas como la FRasa I, necesitando una menor concentración de pro-fármaco para ser efectivas (19, 20).

Sistema purina nucleósido fosforilasa y 6-metilpurina desoxirribósido o fludarabina

La enzima purina nucleósido fosforilasa (PNP) de *E. coli* cataliza la conversión de análogos de desoxiadenosina que no son tóxicos en compuestos tóxicos para la célula. Los análogos más comunes son la 6-metilpurina-2'-desoxirribonucleósido (MeP-dR) y la fludarabina (6, 21). La PNP rompe el enlace glicosídico de los análogos liberando metilpurina o 2-fluoroadenina, dependiendo del pro-fármaco utilizado. En células humanas, estos compuestos se convierten en sus respectivos trifosfatos debido a la acción secuencial de varias enzimas celulares. Estos compuestos trifosforilados inhiben la síntesis de ARN y de proteínas, siendo eficaces frente a células que no están en proceso de división, actuando frente a las células madre tumorales que se encuentran mayoritariamente en estado de quiescencia (21).

Este sistema presenta un potente efecto espectador. Esto se debe a que tanto la metilpurina como la 2-fluoroadenina pueden difundir libremente a través de las membranas celulares, llegando así fácilmente a las células vecinas (21).

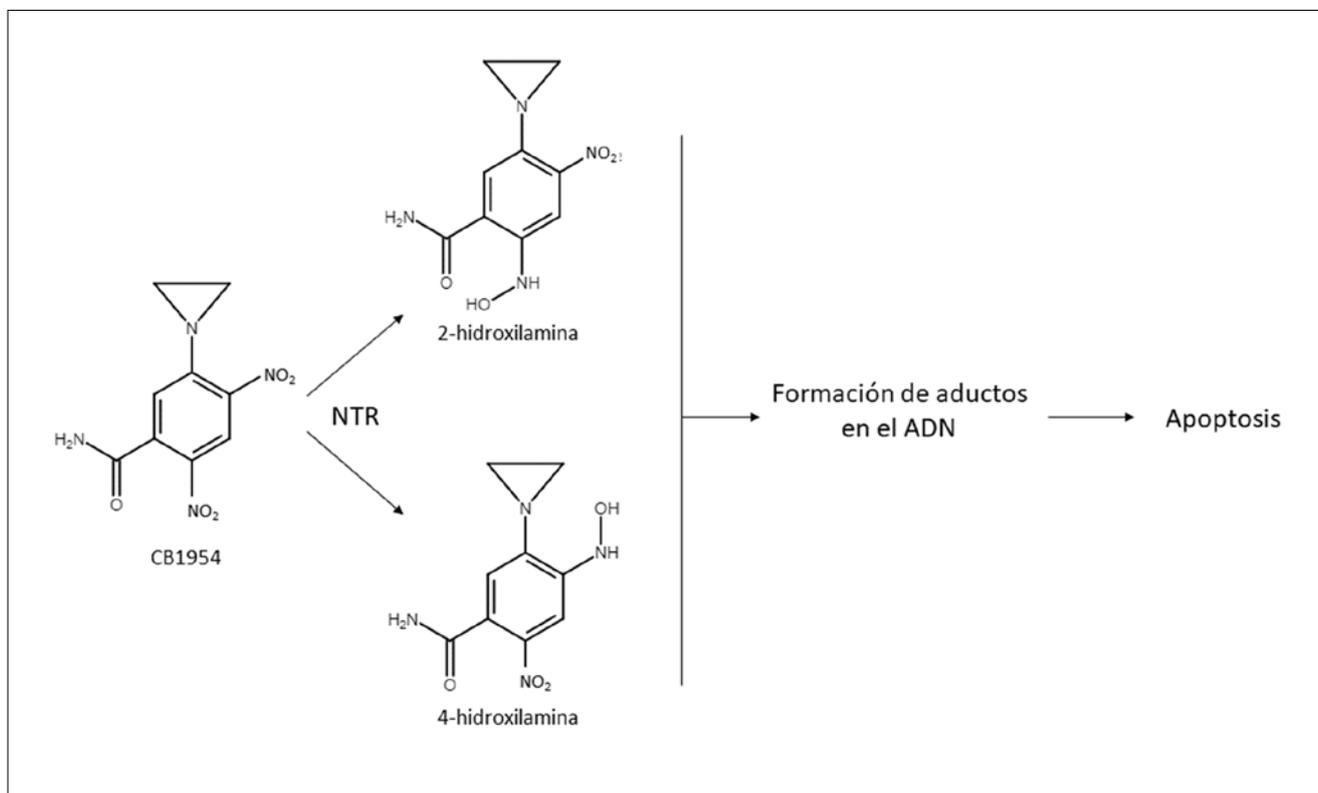


Figura 2. Esquema del funcionamiento del sistema CD/5-FC.

El empleo de este sistema llegó a la fase I de ensayos clínicos utilizando el pro-fármaco fludarabina, observando una regresión del tumor en los pacientes. La fludarabina tiene bastante interés como pro-fármaco ya que está aprobado para el tratamiento de leucemias linfocíticas crónicas (6, 21).

A pesar de esto, se necesita generar nuevos pro-fármacos que sean menos tóxicos y que tengan una circulación sistémica prolongada, además de producir PNPs modificadas para aumentar la eficacia (21). Por ello, se han creado PSPs mutantes como la M64V PNP, que utiliza un análogo de desoxiadenosina con 100 veces más eficiencia que la PNP normal (5). Para esta enzima se diseñaron y evaluaron más pro-fármacos que pudiesen aumentar la eficacia del sistema, aunque siguen siendo relativamente tóxicas (22).

Además, se utilizaron PNPs de otras especies como *Trichomonas vaginalis*, la cual presenta 25 veces más eficiencia catalítica utilizando la fludarabina que la PNP de *E. coli*, obteniendo una gran eficiencia de regresión tumoral *in vivo* (23). Incluso se ha utilizado una PNP humana mutada que reconoce derivados de desoxiadenosina y que podría producir menos reacción inmunológica que las enzimas bacterianas utilizadas (24).

Introducción de un gen codificante de una toxina

Esta aproximación se basa en la introducción de forma selectiva en las células cancerígenas de un gen que codifica una toxina, funcionando esta como agente quimioterapéutico. El producto solamente se genera en las células cancerígenas, dejando a las células normales intactas. Este sistema solo se puede utilizar cuando el gen de la toxina de interés está bien caracterizado. La ventaja de este sistema es que no necesita un tratamiento con un pro-fármaco, por lo que los problemas relativos al mismo así como, los efectos secundarios o la biodisponibilidad limitada se eliminan, aunque puede producir efectos secundarios como reacciones inflamatorias incontroladas (2).

Muchos microorganismos producen de manera natural toxinas que afectan a las células de mamífero, siendo así susceptibles de ser utilizadas en este tipo de terapia génica (2). Ejemplos de toxinas bacterianas utilizadas para este tipo de terapia (tabla 2) son la enterotoxina de *Clostridium perfringens* (25) o la estreptolisina O de *Streptococcus* sp (26). Incluso se utilizaron toxinas derivadas de virus, como el gen E del virus phiX174 (27) o la apoptina del virus de la anemia del pollo (28). Se describirán a continuación las toxinas más utilizadas.

Tipo de toxina	Células/tumor en el que se utiliza	Referencia
Enterotoxina	Cáncer de colon	Pahle (2017) (25)
Estreptolisina O	Cáncer cervical	Yang (2006) (26)
Gen E	Células de cáncer de colon y pulmón	Rama (2011) (27)
Apoptina	Células de cáncer de hígado	Bae (2017) (28)
Toxina de la difteria	Células de cáncer de próstata	Peng (2005) (29)
	Cáncer de páncreas	Fogar (2010) (31)
	Melanoma	He (2020) (32)
Exotoxina A	Cáncer colorrectal	Cao (1998) (34)

Tabla 2. Ejemplos de toxinas y tipo de cáncer en el que se estudiaron.

Toxina de la difteria

Es una de las más utilizadas en terapia génica suicida (29). Es producida y secretada de forma natural por *Corynebacterium diphtheriae* como un polipéptido precursor que se rompe enzimáticamente en dos cadenas: A y B. La cadena B se une a la superficie de la mayoría de células eucariotas, liberando la cadena A en el citoplasma. Una vez dentro de la célula, la cadena A inhibe la síntesis de proteínas ya que inactiva el factor de elongación 2 (EF2) mediante su ADP-ribosilación, lo que conlleva la muerte celular tanto en células en división como en células quiescentes (29, 30). En este tipo de terapia solamente se introduce la parte del gen codificante de la cadena A. En ausencia de la cadena B, la cadena A no puede ejercer su efecto en células vecinas así que la producción está limitada a las células diana (29).

Para que la toxina solamente induzca apoptosis en las células tumorales, se necesita un sistema de expresión específico. Peng y colaboradores (29) desarrollaron un sistema de recombinación y expresión bajo el control del promotor del gen codificante para el antígeno específico de próstata (PSA). Así, observaron expresión de la toxina solamente en células que expresaban este gen.

Para aplicar con éxito estas terapias es necesario que un método de transfección eficiente o combinarlo con otras terapias convencionales (29).

A pesar de que se han desarrollado diversos promotores específicos de tumores, en algunos casos es preferible controlar de manera exógena la expresión del gen codificante de la toxina. Por ejemplo, se ha utilizado el promotor de la familia de proteínas *heat shock* 70 (HSP70) en conjunto con el gen de la cadena A como posible tratamiento para el cáncer de páncreas. Este promotor es útil ya que HSP70 es expresada por las células del cáncer de páncreas, se puede activar la expresión por calor, es muy eficiente (impidiendo el crecimiento celular en el 100% de células transfectadas) y se puede controlar de forma espacial focalizando la fuente de calor en el sitio del tumor (31). Esta metodología ha sido usada con éxito para tratar casos de cáncer de páncreas consiguiéndose resultados prometedores *in vivo* (31).

Posteriormente, se ha utilizado un sistema de transgénesis que se regula con luz. Este sistema se compone de dos partes: un factor de transcripción sensible a la luz y un promotor específico que, al iluminarlos con luz azul, inician la transcripción de los genes de interés. Este sistema tiene una gran eficiencia de inducción, una cinética rápida y no interfiere con la señalización celular. Puede ser muy útil sobre todo para cánceres como melanomas. Recientemente se ha utilizado este sistema introduciéndolo en el tumor mediante nanopartículas y se ha visto eficacia antitumoral *in vivo*, además de que la expresión de la toxina es dependiente de la intensidad de la irradiación (32).

Exotoxina A

La exotoxina A es sintetizada por *P. aeruginosa*. Se produce como una única molécula polipeptídica compuesta por tres dominios estructurales y funcionales (I, II y III), que participan en el proceso de intoxicación. Este proceso comienza con la unión del dominio I a la proteína relacionada con el receptor de la lipoproteína de baja densidad (LRP). Este receptor permite la endocitosis de la exotoxina A, lo que promueve un cambio de conformación debido al cambio de pH. Esto hace que el dominio II se inserte en la membrana del endosoma. Posteriormente pueden ocurrir dos procesos: la toxina puede cruzar la membrana del endosoma o puede ser procesada, generando dos fragmentos, uno de ellos conteniendo parte del dominio II y el dominio enzimático III.

Una vez en el citosol, el dominio catalítico inactiva mediante ADP-ribosilación al EF2, inactivando la síntesis de proteínas y produciendo la muerte celular (33).

La parte codificante de los dominios I y II de la exotoxina A fue expresada frente al promotor del antígeno carcinoembrionario humano (CEA) en células de carcinoma colorrectal, ya que es este tipo de tumores este antígeno está sobre-expresado, observándose una reducción del tamaño de los tumores en condiciones *in vivo* (34).

Introducción de un gen pro-apoptótico

En esta aproximación se introducen genes pro-apoptóticos o genes supresores de tumores de forma específica en las células tumorales, que sufren un déficit en la señalización de la apoptosis. Los genes supresores de tumores regulan negativamente oncogenes, deceleran la división celular, reparan errores en el ADN e inducen la muerte celular cuando es necesaria. Así, los productos de estos genes protegen a la célula de convertirse en una célula cancerígena (2).

Ejemplos de genes pro-apoptóticos utilizados en terapia génica suicida (tabla 3) son los codificantes de Smac (35), la caspasa 3 (36) o Bax (37), entre otros. Los genes pro-apoptóticos más utilizados son:

p53

p53 es uno de los genes más utilizados en este tipo de terapias ya que se encuentra mutado en la mayoría de células cancerígenas (38, 39). Es denominado el “guardián del genoma”, ya que induce el arresto del ciclo celular, la senescencia y la apoptosis en respuesta a la activación de oncogenes, daño en el ADN y otras señales de estrés, como pueden ser la radio y la quimioterapia (39).

Tipo de gen pro-apoptótico	Células/tumor en el que se utiliza	Referencia
Smac	Cáncer de hígado	Zhao (2006) (35)
Caspasa 3	Células de cáncer nasofaríngeo	Bai (2011) (36)
Bax	Células de glioma	Huang (2010) (37)
p53	Células de cáncer de páncreas	Li (2013) (38)
	Células de cáncer de mama y cérvix	Xu (2019) (44)
	Melanoma	Shi (2019) (41)
	Cáncer de pulmón	Deng (2017) (42)
	Cáncer de próstata	Tamura (2020) (43)
TRAIL	Células de cáncer de cérvix, mama, pulmón, colorrectal y glioma	Kim (2006) (46)
	Células de cáncer de cérvix y de pulmón	Zhou (2018) (50)
	Cáncer de próstata	Griffith (2001) (45)
	Cáncer de mama	Lin (2003) (47)
	Cáncer de pulmón	Luo (2016) (49)

Tabla 3. Ejemplos de genes pro-apoptóticos y tipo de cáncer en el que se estudiaron.

Las vías de muerte celular inducidas por la expresión de p53 están involucradas en la supresión de la iniciación y desarrollo del tumor. Un gran número de genes están identificados como genes diana de p53, algunos involucrados en la apoptosis (Bax o Noxa), en el arresto del ciclo celular (p21) o en la autofagia (DRAM) (39).

La gendicina, desarrollada por Shenzhen SiBiono GeneTech Co. Ltd., es una terapia que introduce el gen p53 natural humano mediante un adenovirus recombinante (Ad5RSV-p53) aprobada para su uso clínico en China en 2003 para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello. Más de 30.000 pacientes han sido tratados con este tipo de terapia, viendo respuesta en el 90-96 % de los casos (40). Además, se están llevando a cabo estudios clínicos con otro tipo de vectores y células diana (39). Por ejemplo, recientemente se realizaron estudios clínicos probando esta terapia

frente a melanoma, viendo inhibición del crecimiento del tumor sin efectos secundarios (41).

Este tipo de terapia se está empleando en varios estudios para eliminar las células cancerígenas remanentes tras la extirpación quirúrgica de tumores de pulmón, ya que la recurrencia y la metástasis son las principales causas de muerte tras la cirugía. En este estudio se comprobó la eficacia del tratamiento adyuvante con p53, reduciendo significativamente la recurrencia y la metástasis (42).

La introducción de este gen favorece la radiosensibilización de células cancerígenas pancreáticas, favoreciendo su eliminación mediante radioterapia por un aumento en la expresión de p21 y Bax (38).

Esta terapia también se está probando con otro tipo de agentes quimioterapéuticos. Esta cooperación puede

conllevar una mayor eficacia utilizando menores dosis de agente quimioterapéutico, minimizando así los efectos secundarios. Por ejemplo, se probó junto con el cabazitaxel, un fármaco utilizado frente a cáncer de páncreas. Esta combinación bloquea el progreso del tumor *in vivo* utilizando una dosis baja de cabazitaxel (12,5 mg/kg) (43). También se ha utilizado en combinación con el resveratrol, un compuesto natural caracterizado por la inhibición del crecimiento de células cancerígenas de cáncer de mama, colon, ovario y pulmón. La apoptosis inducida por el resveratrol está relacionada con la vía de p53. Esta combinación se ha utilizado *in vitro* frente a células cancerígenas de cervix y de mama. Se observó un aumento en la inducción de la apoptosis e inhibición del crecimiento del tumor en comparación con cada terapia por separado (44).

TRAIL

Unos de los agentes inductores de apoptosis mejor caracterizados son los pertenecientes a la familia del factor de necrosis tumoral (TNF), como el ligando inductor de la apoptosis relacionado con TNF (TRAIL), codificado por el gen *TNFSF10* (miembro 10 de la superfamilia del factor de necrosis tumoral). *TNFSF10* es expresado en muchos tipos celulares y tejidos de manera constitutiva (45).

TRAIL forma un homotrímero, el cual activa la caspasa 8, la cual inicia cascadas de señalización que inducen la rotura de proteínas del citoplasma, del citoesqueleto y del núcleo, así como la rotura del ADN. Para esto, TRAIL tiene que formar un homotrímero. TRAIL tiene una gran selectividad para inducir la apoptosis solamente en células tumorales, tanto *in vitro* como *in vivo*, por lo que no se detecta citotoxicidad en modelos animales (46).

Se ha observado que esta técnica es eficaz *in vivo*. En varios modelos de cáncer de próstata se observó que esta terapia inducía la apoptosis de las células tumorales (45).

Como la formación del homotrímero es esencial para su función, se ha creado una construcción génica a partir de *TNFSF10* con un dominio adicional de trimerización que hace más fácil la formación de estos complejos. Así, se ha observado que la inducción de la apoptosis era más eficaz. Utilizando un adenovirus como vector, se observó la supresión del crecimiento tumoral de glioma tanto *in vitro* como *in vivo* (46).

Además, se ha visto que la combinación de esta terapia génica con terapias tradicionales tiene un efecto sinérgico. Por ejemplo, frente al cáncer de mama y al cáncer de pulmón metastático derivado de cáncer de mama se observó un efecto adictivo *in vivo* en la utilización de esta terapia génica combinada con agentes quimioterapéuticos como la hidrocortisona (47).

Recientemente se han investigado otro tipo de vectores para mejorar la eficacia de la transfección. En un estudio se utilizó un lípido catiónico (1,2-di-(9Z-octadecenoil)-3-biguanida-propano) fusionado con metformina, fármaco que se utiliza para pacientes con diabetes tipo II, pero que tiene un efecto antitumoral (48). Así, este sistema presenta una mejor eficacia antitumoral que utilizando como vector lípidos catiónicos convencionales tanto *in vitro* como *in vivo* (49).

También se han utilizado polímeros funcionales que responden a estímulos intracelulares y liberan más fácilmente el ADN como el polímero B-PDEAEA, que responde a los niveles altos de especies reactivas de oxígeno (ROS) presentes en las células tumorales. Para aumentar la producción de ROS por las células tumorales y que la liberación del ADN sea más eficiente, se utilizó esta aproximación con el enzima SAHA, una histona deacetilasa que está aprobada para el tratamiento de algunos cánceres y que produce un aumento en la concentración de ROS de las células tumorales (50).

CONCLUSIONES

El cáncer es una de las enfermedades que presenta una mayor tasa de mortalidad en todo el mundo, presentando las actuales terapias convencionales una efectividad limitada. La terapia génica suicida es una técnica que tiene mucho potencial en el tratamiento de esta enfermedad gracias a sus múltiples aproximaciones de las cuales se están realizando diferentes ensayos clínicos. Los tres tipos de terapia génica suicida cuentan con resultados prometedores, aunque la introducción de un gen proapoptótico (en concreto p53) parece la más adelantada ya que se ha aprobado para su uso clínico en China.

Aun así, este tipo de terapia todavía no es del todo eficiente, por lo que hay que seguir investigando y realizando ensayos clínicos sobre los sistemas actuales y desarrollando nuevos métodos para que esta terapia sea completamente segura y eficaz.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2020. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; 2020. p. 35.
2. Gholami A. Suicide gene therapy: A special focus on progress and concerns about cancer treatment. Trends Pharm Sci. 2017;3(4):221-36.
3. Rosenberg SA, Aebbersold P, Cornetta K, et al. Gene transfer into humans--immunotherapy of patients with advanced melanoma, using tumor-infiltrating lymphocytes

- modified by retroviral gene transduction. *N Engl J Med.* 1990;323(9):570-8. DOI: 10.1056/NEJM199008303230904
4. Raza A, Ghosh SS. Connexin-43 Enhances the Redesigned Cytosine Deaminase Activity for Suicide Gene Therapy in Human Breast Cancer Cells. *Biochem Insights.* 2019;12:1-8. DOI: 10.1177/1178626418818182
 5. Bennett EM, Anand R, Allan PW, et al. Designer gene therapy using an *Escherichia coli* purine nucleoside phosphorylase/prodrug system. *Chem Biol.* 2003;10(12):1173-81. DOI: 10.1016/j.chembiol.2003.11.008
 6. Duzgunes N. *Suicide Gene Therapy: Methods and Protocols.* 1 ed. New York: Humana Press; 2019. 190 p.
 7. Lee M, Kim Y-S, Lee K, et al. Novel Semi-Replicative Retroviral Vector Mediated Double Suicide Gene Transfer Enhances Antitumor Effects in Patient-Derived Glioblastoma Models. *Cancers.* 2019;11(8):1090. DOI: 10.3390/cancers11081090
 8. Zweiri J, Christmas SE. Demonstration of anti-tumour bystander killing with prodrug-preloaded suicide gene-engineered tumour cells: a potential improvement for cancer therapeutics. *Cancer cell international.* 2020;20:26-. DOI: 10.1186/s12935-020-1115-4
 9. Li J, Li H, Zhu L, et al. The adenovirus-mediated linamarase/linamarin suicide system: A potential strategy for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett.* 2010;289(2):217-27. DOI: 10.1016/j.canlet.2009.08.016
 10. Jang SJ, Kang JH, Lee TS, et al. Prodrug-activating Gene Therapy with Rabbit Cytochrome P450 4B1/4-Ipomeanol or 2-Aminoanthracene System in Glioma Cells. *Nucl Med Mol Imaging.* 2010;44(3):193-8. DOI: 10.1007/s13139-010-0038-8
 11. Tupper J, Stratford MR, Hill S, Tozer GM, Dachs GU. In vivo characterization of horseradish peroxidase with indole-3-acetic acid and 5-bromoindole-3-acetic acid for gene therapy of cancer. *Cancer Gene Ther.* 2010;17(6):420-8. DOI: 10.1038/cgt.2009.86
 12. Ardiani A, Sanchez-Bonilla M, Black ME. Fusion enzymes containing HSV-1 thymidine kinase mutants and guanylate kinase enhance prodrug sensitivity in vitro and in vivo. *Cancer Gene Ther.* 2010;17(2):86-96. DOI: 10.1038/cgt.2009.60
 13. Ilsley DD, Lee S-H, Miller WH, Kuchta RD. Acyclic Guanosine Analogs Inhibit DNA Polymerases α ., δ ., and ϵ . with Very Different Potencies and Have Unique Mechanisms of Action. *Biochemistry.* 1995;34(8):2504-10. DOI: 10.1021/bi00008a014
 14. Preuss E, Muik A, Weber K, Otte J, von Laer D, Fehse B. Cancer suicide gene therapy with TK.007: superior killing efficiency and bystander effect. *J Mol Med (Berl).* 2011;89(11):1113-24. DOI: 10.1007/s00109-011-0777-8
 15. Warren TD, Patel K, Rivera JL, Eshleman JR, Ostermeier M. Comprehensive mutagenesis on yeast cytosine deaminase yields improvements in 5-fluorocytosine toxicity in HT1080 cells. *AIChE Journal.* 2020;66(3):e16688. DOI: 10.1002/aic.16688
 16. GÜngör T, Önder FC, Tokay E, et al. Prodrugs for nitroreductase based cancer therapy- 2: Novel amide/Ntr combinations targeting PC3 cancer cells. *Eur J Med Chem.* 2019;171:383-400. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.03.035
 17. Green LK, Storey MA, Williams EM, et al. The Flavin Reductase MsuE Is a Novel Nitroreductase that Can Efficiently Activate Two Promising Next-Generation Prodrugs for Gene-Directed Enzyme Prodrug Therapy. *Cancers.* 2013;5(3):985-97. DOI: 10.3390/cancers5030985
 18. Rich MH, Sharrock AV, Hall KR, Ackerley DF, MacKichan JK. Evaluation of NfsA-like nitroreductases from *Neisseria meningitidis* and *Bartonella henselae* for enzyme-prodrug therapy, targeted cellular ablation, and dinitrotoluene bioremediation. *Biotechnol Lett.* 2018;40(2):359-67. DOI: 10.1007/s10529-017-2472-5
 19. Swe PM, Copp JN, Green LK, et al. Targeted mutagenesis of the *Vibrio fischeri* flavin reductase FRase I to improve activation of the anticancer prodrug CB1954. *Biochem Pharmacol.* 2012;84(6):775-83. DOI: 10.1016/j.bcp.2012.07.002
 20. Williams EM, Rich MH, Mowday AM, et al. Engineering *Escherichia coli* NfsB To Activate a Hypoxia-Resistant Analogue of the PET Probe EF5 To Enable Non-Invasive Imaging during Enzyme Prodrug Therapy. *Biochemistry.* 2019;58(35):3700-10. DOI: 10.1021/acs.biochem.9b00376
 21. Parker WB, Allan PW, Waud WR, Hong JS, Sorscher EJ. Effect of expression of adenine phosphoribosyltransferase on the in vivo anti-tumor activity of prodrugs activated by *E. coli* purine nucleoside phosphorylase. *Cancer Gene Ther.* 2011;18(6):390-8. DOI: 10.1038/cgt.2011.4
 22. Parker WB, Allan PW, Ealick SE, et al. Design and evaluation of 5'-modified nucleoside analogs as prodrugs for an *E. coli* purine nucleoside phosphorylase mutant. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2005;24(5-7):387-92. DOI: 10.1081/ncn-200059807
 23. Parker WB, Allan PW, Waud WR, et al. The use of *Trichomonas vaginalis* purine nucleoside phosphorylase to activate fludarabine in the treatment of solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2020;85(3):573-83. DOI: 10.1007/s00280-019-04018-7
 24. Afshar S, Asai T, Morrison SL. Humanized ADEPT comprised of an engineered human purine nucleoside phosphorylase and a tumor targeting peptide for treatment of cancer. *Molecular cancer therapeutics.* 2009;8(1):185-93. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0652
 25. Pahle J, Menzel L, Niesler N, et al. Rapid eradication of colon carcinoma by *Clostridium perfringens* Enterotoxin

- in suicidal gene therapy. *BMC Cancer*. 2017;17(1):129. DOI: 10.1186/s12885-017-3123-x
26. Yang WS, Park SO, Yoon AR, et al. Suicide cancer gene therapy using pore-forming toxin, streptolysin O. *Molecular cancer therapeutics*. 2006;5(6):1610-9. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-05-0515
 27. Rama AR, Prados J, Melguizo C, et al. E phage gene transfection associated to chemotherapeutic agents increases apoptosis in lung and colon cancer cells. *Bioeng Bugs*. 2011;2(3):163-7. DOI: 10.4161/bbug.2.3.15533
 28. Bae Y, Song SJ, Mun JY, Ko KS, Han J, Choi JS. Apoptin Gene Delivery by the Functionalized Polyamidoamine (PAMAM) Dendrimer Modified with Ornithine Induces Cell Death of HepG2 Cells. *Polymers*. 2017;9(6):197. DOI: 10.3390/polym9060197
 29. Peng W, Chen J, Huang YH, Sawicki JA. Tightly-regulated suicide gene expression kills PSA-expressing prostate tumor cells. *Gene Ther*. 2005;12(21):1573-80. DOI: 10.1038/sj.gt.3302580
 30. Pappenheimer AM, Jr. Diphtheria toxin. *Annu Rev Biochem*. 1977;46:69-94. DOI: 10.1146/annurev.bi.46.070177.000441
 31. Fogar P, Navaglia F, Basso D, et al. Heat-induced transcription of diphtheria toxin A or its variants, CRM176 and CRM197: implications for pancreatic cancer gene therapy. *Cancer Gene Ther*. 2010;17(1):58-68. DOI: 10.1038/cgt.2009.48
 32. He M, Wang Y, Chen X, et al. Spatiotemporally controllable diphtheria toxin expression using a light-switchable transgene system combining multifunctional nanoparticle delivery system for targeted melanoma therapy. *J Control Release*. 2020;319:1-14. DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.12.015
 33. Morlon-Guyot J, Méré J, Bonhoure A, Beaumelle B. Processing of *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A is dispensable for cell intoxication. *Infection and immunity*. 2009;77(7):3090-9. DOI: 10.1128/IAI.01390-08
 34. Cao GW, Qi ZT, Pan X, et al. Gene therapy for human colorectal carcinoma using human CEA promoter controlled bacterial ADP-ribosylating toxin genes human CEA: PEA & DTA gene transfer. *World J Gastroenterol*. 1998;4(5):388-91. DOI: 10.3748/wjg.v4.i5.388
 35. Zhao J, Jin J, Zhang X, et al. Transfection of Smac sensitizes tumor cells to etoposide-induced apoptosis and eradicates established human hepatoma in vivo. *Cancer Gene Ther*. 2006;13(4):420-7. DOI: 10.1038/sj.cgt.7700910
 36. Bai D, Xia X, Yow CMN, Chu ESM, Xu C. Hypocrellin B-encapsulated nanoparticle-mediated rev-caspase-3 gene transfection and photodynamic therapy on tumor cells. *Eur J Pharmacol*. 2011;650(2):496-500. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.10.017
 37. Huang J, Gao J, Lv X, et al. Target gene therapy of glioma: overexpression of BAX gene under the control of both tissue-specific promoter and hypoxia-inducible element. *Acta Biochim Biophys Sin*. 2010;42(4):274-80. DOI: 10.1093/abbs/gmq016
 38. Li J, Pan J, Zhu X, et al. Recombinant adenovirus-p53 (Gendicine) sensitizes a pancreatic carcinoma cell line to radiation. *Chinese journal of cancer research*. 2013;25(6):715-21. DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2013.11.12
 39. Chen GX, Zhang S, He XH, Liu SY, Ma C, Zou XP. Clinical utility of recombinant adenoviral human p53 gene therapy: current perspectives. *OncoTargets Ther*. 2014;7:1901-9. DOI: 10.2147/OTT.S50483
 40. Zhang W-W, Li L, Li D, et al. The First Approved Gene Therapy Product for Cancer Ad-p53 (Gendicine): 12 Years in the Clinic. *Hum Gene Ther*. 2018;29(2):160-79. DOI: 10.1089/hum.2017.218
 41. Shi SW, Li B, Dong Y, et al. In Vitro and Clinical Studies of Gene Therapy with Recombinant Human Adenovirus-p53 Injection for Malignant Melanoma. *Hum Gene Ther Clin Dev*. 2019;30(1):7-18. DOI: 10.1089/humc.2018.112
 42. Deng B, Sun T, Tang B, et al. Surgery combined with adenoviral p53 gene therapy for treatment of non-small cell lung cancer: a phase II study. *Oncotarget*. 2017;8(63):107089-95. DOI: 10.18632/oncotarget.22333
 43. Tamura RE, Lana MG, Costanzi-Strauss E, Strauss BE. Combination of cabazitaxel and p53 gene therapy abolishes prostate carcinoma tumor growth. *Gene Ther*. 2020;27(1):15-26. DOI: 10.1038/s41434-019-0071-x
 44. Xu X, Liu A, Bai Y, et al. Co-delivery of resveratrol and p53 gene via peptide cationic liposomal nanocarrier for the synergistic treatment of cervical cancer and breast cancer cells. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2019;51:746-53. DOI: 10.1016/j.jddst.2018.05.008
 45. Griffith TS, Broghammer EL. Suppression of Tumor Growth Following Intralesional Therapy with TRAIL Recombinant Adenovirus. *Mol Ther*. 2001;4(3):257-66. DOI: 10.1006/mthe.2001.0439
 46. Kim CY, Jeong M, Mushiaki H, et al. Cancer gene therapy using a novel secretable trimeric TRAIL. *Gene Ther*. 2006;13(4):330-8. DOI: 10.1038/sj.gt.3302658
 47. Lin T, Zhang L, Davis J, et al. Combination of TRAIL gene therapy and chemotherapy enhances antitumor and antimetastasis effects in chemosensitive and chemoresistant breast cancers. *Mol Ther*. 2003;8(3):441-8. DOI: 10.1016/s1525-0016(03)00203-x
 48. Morales DR, Morris AD. Metformin in Cancer Treatment and Prevention. *Annu Rev Med*. 2015;66(1):17-29. DOI: 10.1146/annurev-med-062613-093128

49. Luo C, Miao L, Zhao Y, et al. A novel cationic lipid with intrinsic antitumor activity to facilitate gene therapy of TRAIL DNA. *Biomaterials*. 2016;102:239-48. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.06.030
50. Zhou X, Liu Z, Wang H, et al. SAHA (vorinostat) facilitates functional polymer-based gene transfection via upregulation of ROS and synergizes with TRAIL gene delivery for cancer therapy. *J Drug Target*. 2018;27(3):306-14. DOI: 10.1080/1061186X.2018.1519028

CONFLICTO DE INTERESES

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Piñeiro Silva C. Terapia génica suicida en la lucha contra el cáncer. *Actual Med*. 2021; 106(812): 54-65. DOI: 10.15568/am.2021.812.rev01

EFFECTIVIDAD DE LOS DISTINTOS TRATAMIENTOS DE LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES ASOCIADA A FÁRMACOS

EFFECTIVENESS OF DIFFERENT THERAPIES FOR DRUG-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW

González Muñoz, María; Rodríguez-Archilla, Alberto

Unidad de Medicina Oral. Departamento de Estomatología. Facultad de Odontología. Universidad de Granada, Granada, España..

Recibido: 28/07/2020 | Revisado: 05/08/2020 | Aceptado: 03/11/2020

DOI: 10.15568/am.2021.812.rev02

Actual Med. 2021; 106(812): 66-77

Revisión

RESUMEN

Antecedentes. La osteonecrosis de los maxilares asociada a fármacos (ONMAF) es una complicación grave de pacientes oncológicos o con osteoporosis, en tratamiento con fármacos antirresortivos. En el momento actual, no existe evidencia científica ni consenso sobre el enfoque de tratamiento más adecuado en función de las etapas de la ONMAF.

Objetivo. Analizar la efectividad de las diferentes opciones terapéuticas en el tratamiento de la ONMAF. **Métodos de búsqueda.** Se realizó una búsqueda de estudios en las siguientes bases de datos: PubMed (MEDLINE, Cochrane Library), Web of Science (WoS) e índice médico español (IME).

Criterios de selección. Estudios con resultados sobre tratamiento de la ONMAF.

Análisis de datos. Se realizó una estadística descriptiva considerando medias y porcentajes.

Resultados. 52 estudios sobre tratamiento de la ONMAF fueron incluidos en esta revisión. La resolución completa de casos de ONMAF se observó en 205 de 257 pacientes (79.8%) tratados con cirugía más colgajos; 202 de 253 (otro 79.8%) con la suspensión del fármaco antirresortivo ("drug holiday"); 512 de 648 (79.0%) con la cirugía extensa; 41 de 59 (69.5%) con la terapia coadyuvante con oxígeno hiperbárico; 462 de 680 (67.9%) con la cirugía conservadora; 55 de 119 (46.2%) con terapia láser y, finalmente, 100 de los 346 pacientes (28.9%) consiguieron la resolución completa con el tratamiento médico (antibióticos+antisépticos).

Conclusiones. Dependiendo de la severidad de las exposiciones óseas, el tratamiento quirúrgico combinado con colgajos, parece ser la mejor opción terapéutica para el tratamiento de la ONMAF.

Palabras Clave:

Osteonecrosis de los maxilares; Osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicación; Resultados del tratamiento; Tratamiento.

ABSTRACT

Background. Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw (ADRONJ) is a serious complication of cancer patients or osteoporosis, under treatment with antiresorptive drugs. At present, there is no scientific evidence or consensus on the most appropriate treatment approach depending on the stages of the ADRONJ.

Objective. To assess the effectiveness of the different therapeutic options in the treatment of ADRONJ. **Search methods.** The following electronic databases were searched: PubMed (MEDLINE, Cochrane Library), Web of Science (WoS) and Spanish Medical Index (IME).

Selection criteria. Studies with results on treatment of ADRONJ.

Data analysis. Descriptive statistics were carried out considering means and percentages.

Results. 52 studies on treatment of ADRONJ were included in this review. The complete resolution of ADRONJ cases was observed in 205 of 257 patients (79.8%) treated with surgery plus flaps; 202 of 253 (another 79.8%) with the suspension of the antiresorptive drug ("drug holiday"); 512 of 648 (79.0%) with extensive surgery; 41 of 59 (69.5%) with adjuvant hyperbaric oxygen therapy; 462 of 680 (67.9%) with conservative surgery; 55 of 119 (46.2%) with laser therapy and, finally, 100 of the 346 patients (28.9%) achieved complete resolution with medical treatment (antibiotics + antiseptics).

Conclusions. Depending on the severity of bone exposures, surgical treatment combined with flaps appears to be the best therapeutic option for the treatment of ADRONJ.

Keywords:

Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw/therapy; Jaw; Osteonecrosis/therapy; Treatment outcome.

Correspondencia

María González Muñoz

Avenida El Manantial, 62 · 29130 Alhaurín de la Torre, Málaga

E-mail: mariagonzamunoz@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La osteonecrosis de los maxilares asociada a fármacos (ONMAF) es una complicación grave de pacientes oncológicos o con osteoporosis, en tratamiento con fármacos antirresortivos. La ONMAF tiene una incidencia relativamente baja, aunque presenta una gran morbilidad para los pacientes y su tratamiento es complicado (1).

Aunque los mecanismos etiopatogénicos de la ONMAF aún no están del todo aclarados, se han propuesto varios: 1º) la inhibición de la remodelación ósea, interfiriendo con la formación y la resorción ósea inducida respectivamente por los osteoblastos y los osteoclastos. Los fármacos antirresortivos actúan a este nivel, afectando al proceso de resorción ósea; 2º) la inhibición de la angiogénesis que desemboca en una necrosis ósea secundaria a la prevención de la formación de nuevos vasos sanguíneos en el hueso y, 3º) los procesos de inflamación e infección relacionados con antecedentes odontológicos como la extracción dentaria que pueden ser los iniciadores de la disfunción en el metabolismo óseo (2).

En pacientes tratados con fármacos antirresortivos, los lipopolisacáridos de la microbiota bacteriana oral pueden activar el eje receptor activador del factor nuclear kappa B (RANK) / ligando de receptor activador para el factor nuclear kappa B (RANKL) / osteoprotegerina (OPG) en un intento de delimitar y controlar la infección. Para que se desarrolle una ONMAF se requiere además una inhibición tanto de los osteoclastos como de los osteoblastos, una respuesta inmune alterada del hospedador, el deterioro de la angiogénesis y la incapacidad de la mucosa oral para limitar el proceso y restablecer su integridad (3).

Dependiendo de la extensión creciente de las lesiones, la ONMAF se clasifica en cuatro etapas. En las etapas iniciales (0, I) se propugna un enfoque conservador; mientras que, en las etapas avanzadas (II, III) este enfoque tiene que ser más agresivo. No obstante, en el momento actual, no existe evidencia científica ni consenso sobre el enfoque de tratamiento más adecuado en función de las etapas de la ONMAF (4).

El tratamiento de la ONMAF se sustenta en tres pilares principales: el tratamiento médico conservador, el tratamiento quirúrgico y los tratamientos coadyuvantes. El tratamiento médico conservador incluye una higiene bucal y periodontal óptima, los colutorios antisépticos, la antibioterapia sistémica o la suspensión de la medicación (*“drug holiday”*). Tiene como ventaja que es la opción menos intervencionista y con menor morbilidad para el paciente. Sin embargo, su mayor inconveniente radica en que sólo está indicado en las etapas más iniciales de la enfermedad y su eficacia terapéutica es limitada.

El tratamiento quirúrgico con desbridamiento, cirugía más extensa o cirugía con colgajos para eliminar el hueso necrótico es la opción que ha mostrado las mayores tasas de éxito. Su principal inconveniente es la morbilidad para el paciente y las posibles complicaciones como infecciones secundarias o la extensión del área ósea necrótica. Estas terapias requieren soporte antibiótico y seguimiento continuado del paciente.

Los tratamientos coadyuvantes (láser, ozono, oxígeno hiperbárico, plasma rico en plaquetas, etc.) son nuevas alternativas terapéuticas que han arrojado resultados contradictorios y requieren un mayor estudio con ensayos clínicos prospectivos controlados (5).

Las diferentes estrategias terapéuticas propuestas para el tratamiento de la ONMAF siguen siendo controvertidas estando muy condicionadas por el estadio de la enfermedad. Estos tratamientos buscan la eliminación del dolor, el control de la infección y la prevención de la progresión y/o la aparición de necrosis ósea. Los tratamientos médicos han mostrado una eficacia limitada en comparación con los tratamientos quirúrgicos que han presentado mayores tasas de resolución (6).

El objetivo de este trabajo fue analizar la efectividad de las diferentes opciones terapéuticas en el tratamiento de la ONMAF.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para este estudio de revisión, se realizó una búsqueda de estudios sobre tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares asociada a fármacos (ONMAF) en las siguientes bases de datos: PubMed (MEDLINE, Cochrane Library), Web of Science (WoS) y la base de datos de Información y Documentación de la Ciencia en España (ÍNDICES-CSIC) que incluye el índice médico español (IME). Se desarrollaron estrategias de búsqueda para cada base de datos con una combinación de términos del Medical Subjects Headings (MeSH) y de texto libre. Los términos de búsqueda fueron los siguientes: “bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw/therapy” [MeSH Terms] OR (“jaw” [MeSH Terms] AND “osteonecrosis/therapy” [MeSH Terms]), “therapy”, “osteonecrosis”, “tratamiento”, “maxilares”. Tras esta búsqueda inicial se encontraron 1354 artículos (460 en PubMed, 889 en WoS y 5 en IME) entre los años 2006 y 2019, 425 de ellos duplicados. El criterio de inclusión fue el tipo de estudios [ensayos clínicos, estudios clínicos, estudios comparativos, estudios de evaluación, estudios multicéntricos, estudios observacionales, estudios de validación, meta-análisis, revisiones sistemáticas] (n=77). Los criterios de exclusión fueron: a) artículos sin disponibilidad del texto completo (n=3), b) estudios sin resultados de evaluación de tratamientos (n=8) y c) estudios con datos no utilizables (n=14). Tras la aplicación de estos criterios, 52 estudios fueron considerados en esta revisión.

Análisis estadístico

Se realizó una estadística básica descriptiva (medias y porcentajes) utilizando el módulo análisis de datos del programa Microsoft Excel 2013 (Microsoft Product Office 2013 Professional Plus; Microsoft Corporation).

RESULTADOS

La tabla 1 muestra los resultados de los 19 estudios (7-25) que evaluaron el tratamiento médico con antibióticos y antisépticos de las lesiones de osteonecrosis de los maxilares asociada a fármacos (ONMAF).

Estudio, año	Ref.	Antibiótico	n/N	Porcentaje
Montebugnoli, 2007	7	Amoxicilina+clavulánico 1g. 2 v/d. y Metronidazol 500 mg. 3 v/d.	2/9	22.2%
Yarom, 2007	8	Amoxicilina 1,5-3 g. al día o Doxiciclina 100-200 mg. al día	0/2	0.0%
Boonyapakorn, 2008	9	Clindamicina 600 mg 3 v/d.	0/3	0.0%
Angiero, 2009	10	No especificado	0/19	0.0%
Junquera, 2009	11	Amoxicilina+clavulánico 2-4 g. al día	1/9	11.1%
Lazarovici, 2009	12	Amoxicilina 1,5-3 g. al día o Doxiciclina 100-200 mg. al día	16/88	18.2%
Thumbigere-Math, 2009	13	No especificado	0/2	0.0%
Scoletta, 2010	14	Amoxicilina+clavulánico 1 g. 3 v/d.	21/24	87.5%
Manfredi, 2011	15	Amoxicilina 1g. 2 v/d. y Metronidazol 250 mg. 2 v/d.	1/4	25.0%
Moretti, 2011	16	Amoxicilina+clavulánico 1g. 2 v/d. y Metronidazol 500 mg. 2 v/d.	8/33	24.2%
Mucke, 2011	17	Clindamicina 600 mg. 3 v/d. o Penicilina 1.500.000 UI 3 v/d. o Amoxicilina+clavulánico 875/125 mg. 2 v/d.	6/6	100.0%
Ferlito, 2012	18	Piperacilina/tazobactam 2 g. 2 v/d.	0/3	0%
Freiberger, 2012	19	No especificado	7/21	33.3%
Jabbour, 2012	20	Amoxicilina+clavulánico (no indica pauta)	5/7	71.4%
Martins, 2012	21	Clindamicina 300 mg. 3 v/d. o Amoxicilina 500 mg. 3 v/d.	1/3	33.3%
Vescovi, 2012	22	Amoxicilina 1 g. 3 v/d. y Metronidazol 250 mg. 2 v/d.	6/32	18.8%
Longo, 2014	23	No especificado	23/72	31.9%
Lesclous, 2014	24	No especificado	2/8	25.0%
Valente, 2019	25	Amoxicilina 1 g. 3 v/d. o Ciprofloxacino 500 mg. al día.	1/1	100.0%
		Total	100/346	28.9%

Tabla 1. Resolución completa en pacientes con ONMAF sometidos exclusivamente a tratamiento médico (antibióticos+antisépticos). ONMAF: osteonecrosis de los maxilares asociada a fármacos; Ref.: número referencia bibliográfica; g.: gramos; v/d.: veces al día; mg.: miligramos; n/N: número de casos con resolución completa/número total de sujetos tratados.

El antiséptico utilizado siempre fue la clorhexidina a concentraciones entre el 0,12% y el 0,2%. Cien (28.9%) de los 346 pacientes sometidos a tratamiento médico presentaron resolución completa de sus lesiones de ONMAF. Estos pacientes tenían una edad media de 69.1 años y el 92.8% de ellos eran mujeres. El 70.5% de las lesiones se localizaban en la mandí-

bula y el 29.5% restante en el maxilar superior. Todas las lesiones curadas eran estadio I de la clasificación de las ONMAF. Los resultados de los 37 estudios (7-11,13-15,17,18,20-24,27-47) que analizaron los tratamientos quirúrgicos (cirugía conservadora y cirugía extensa) de las lesiones de ONMAF se exponen en la tabla 2.

a. Cirugía conservadora				b. Cirugía extensa			
Estudio, año	Ref.	n/N	Porcentaje	Estudio, año	Ref.	n/N	Porcentaje
Montebugnoli, 2007	7	0/7	0.0%	Elad, 2006	32	6/27	22.2%
Yarom, 2007	8	1/5	20.0%	Eckert, 2007	33	11/14	78.6%
Boonyapakorn, 2008	9	9/15	60.0%	Yarom, 2007	8	0/2	0.0%
Wutzl, 2008	26	24/41	58.5%	Carlson, 2009	34	68/74	91.9%
Alons, 2009	27	6/7	85.7%	Markose, 2009	35	15/15	100.0%
Angiero, 2009	10	0/20	0.0%	Thumbigere-Math, 2009	13	0/1	0.0%
Junquera, 2009	11	12/12	100%	Stockmann, 2010	36	39/44	88.6%
Thumbigere-Math, 2009	12	3/19	15.8%	Hoefert, 2011	37	36/47	76.6%
Scoletta, 2010	14	7/13	53.8%	Lemound, 2011	38	18/20	90.0%
Williamson, 2010	28	40/40	100.0%	Wilde, 2011	39	29/33	87.9%
Atalay, 2011	29	4/10	40.0%	Coviello, 2012	40	0/4	0.0%
Manfredi, 2011	15	11/11	100.0%	Jabbour, 2012	20	5/8	62.5%
Mucke, 2011	17	72/102	70.6%	Schubert, 2012	41	47/54	87.0%
Ferlito, 2012	18	91/91	100.0%	Voss, 2012	42	20/21	95.2%
Jabbour, 2012	20	2/4	50.0%	Lesclous, 2014	24	10/23	43.5%
Martins, 2012	21	3/5	60.0%	Longo, 2014	23	8/15	53.3%
Vescovi, 2012	22	11/17	64.7%	Lopes, 2015	43	40/46	87.0%
Lesclous, 2014	24	2/8	25.0%	Rugani, 2015	44	17/23	73.9%
Hoefert, 2017	30	2/11	18.2%	Bodem, 2016	45	15/32	46.9%
Kim, 2017	31	162/242	66.9%	Hoefert, 2017	29	3/6	50.0%
				Kim, 2017	31	66/83	79.5%
				Giudice, 2018	46	19/23	82.6%
				Aljohani, 2019	47	46/60	76.7%
Total		462/680	67.9%	Total		512/648	79.0%

Tabla 2. Resolución completa en pacientes con ONMAF sometidos a tratamientos quirúrgicos.

ONMAF: osteonecrosis de los maxilares asociada a fármacos; Ref.: número referencia bibliográfica; n/N: número de casos con resolución completa/número total de sujetos tratados.

En el caso de la cirugía conservadora (tabla 2a), 462 (67.9%) de los 680 pacientes tratados tuvieron una resolución completa de sus lesiones de ONMAF. Estos pacientes presentaban una edad media de 63.1 años, el 71.4% eran mujeres y el 28.6% varones. Un 73.7% de las lesiones se localizaban en la mandíbula y un 26.3% en el maxilar superior. Por estadios, el 21.1% de las lesiones curadas eran estadio I, el 57.8% estadio II y otro 21.1% estadio III.

En cuanto a la cirugía extensa (tabla 2b), 512 pacientes (un 79.0%) de los 648 tratados mostraron una resolución completa de sus lesiones de ONMAF. Los pacientes curados tenían una edad media de 68.2 años; el 69.1% eran de sexo femenino y el 30.9% de sexo masculino. El 76.3% de las lesiones se localizaban en la mandíbula y el 23.7% restante en el maxilar superior. Un 17.3% de las lesiones eran estadio I, el 63.8% estadio II y el 18.9% restante, estadio III de la clasificación de las ONMAF.

La tabla 3 registra los resultados de los 11 estudios (21,23,25,31,40,46-51) que examinaron el tratamiento combinado de cirugía con colgajos. 205 (el 79.8%) de los 257 pacientes sometidos a esta terapia tuvieron una resolución completa de sus lesiones de ONMAF. Estos pacientes presentaban una edad media de 55.3 años; el 58.3% eran mujeres y el 41.7% varones. Un 81.6% de las lesiones se localizaban en la mandíbula y un 18.4% en el maxilar superior.

Por estadios, el 21.0% de las lesiones curadas eran estadio I, el 68.5% estadio II y un 11.5% estadio III.

Los resultados de los 11 estudios (9,15,26,29,39,40,45,52-55) que investigaron la suspensión de la administración del fármaco antirresortivo (“*drug holiday*”) en el tratamiento de la ONMAF se detallan en la tabla 4. Doscientos dos pacientes (un 79.8%) de los 253 con suspensión del fármaco mostraron una resolución completa de sus lesiones. Estos pacientes tenían una edad media de 60.2 años; el 80% eran de sexo femenino y el 20% de sexo masculino. Igualmente, el 80% de las lesiones se localizaban en la mandíbula y el 20% restante en el maxilar superior.

La tabla 5 muestra los resultados de los estudios que profundizaron en otras terapias para la ONMAF como el tratamiento con láser o la terapia coadyuvante con oxígeno hiperbárico.

Siete estudios (10,15,22,29,55-57) examinaron el tratamiento con láser de las lesiones de ONMAF (tabla 5a). Un 46.2% (55/119) de los pacientes tratados con láser tuvieron una resolución completa de sus lesiones. Éstos presentaban una edad media de 61.6 años; el 84.6% eran mujeres y el 15.4% varones. Un 61.5% de las lesiones se localizaban en la mandíbula y un 38.5% en el maxilar superior. El 85.7% de las lesiones curadas eran estadio I y el 14.3% estadio II de la clasificación de las ONMAF.

Finalmente, cinco estudios (13,19,32,52,58) analizaron la aplicación de oxígeno hiperbárico (OHB) como terapia coadyuvante en el tratamiento de las lesiones de ONMAF (tabla 5b). El 69.5% de estos pacientes (41/59) presentaron resolución completa de sus lesiones.

Estudio, año	Ref.	n/N	Porcentaje
Curi, 2011	48	20/25	80.0%
Bocanegra-Pérez, 2012	49	8/8	100.0%
Coviello, 2012	40	3/3	100.0%
Martins, 2012	21	12/14	85.7%
Mozzati, 2012	50	32/32	100.0%
Longo, 2014	23	32/34	94.1%
Kim, 2017	31	26/34	76.5%
Park, 2017	51	27/55	49.1%
Giudice, 2018	46	23/24	95.8%
Aljohani, 2019	47	12/14	85.7%
Valente, 2019	25	10/14	71.4%
	Total	205/257	79.8%

Tabla 3. Resolución completa en pacientes con ONMAF sometidos a cirugía + colgajos.

ONMAF: osteonecrosis de los maxilares asociada a fármacos; Ref.: número referencia bibliográfica; n/N: número de casos con resolución completa/número total de sujetos tratados

Estudio, año	Ref.	n/N	Porcentaje
Boonyapakorn, 2008	9	11/19	57.9%
Wutzl, 2008	26	24/41	58.5%
Atalay, 2011	29	11/20	55.0%
Bedogni, 2011	52	27/30	90.0%
Manfredi, 2011	15	5/7	71.4%
Wilde, 2011	39	10/10	100.0%
Coviello, 2012	40	3/7	42.9%
Kwon, 2012	53	6/6	100.0%
Bodem, 2015	54	5/10	50.0%
Bodem, 2016	45	9/15	60.0%
Favia, 2018	55	102/107	95.3%
	Total	202/253	79.8%

Tabla 4. Resolución completa en pacientes con ONMAF sometidos a suspensión del fármaco antirresortivo ("drug holiday").
ONMAF: osteonecrosis de los maxilares asociada a fármacos; Ref.: número referencia bibliográfica; n/N: número de casos con resolución completa/número total de sujetos tratados.

a. Tratamiento con Láser			
Estudio, año	Ref.	n/N	Porcentaje
Angiero 2009	10	6/10	60.0%
Stübinger 2009	56	8/8	100.0%
Rugani 2010	57	5/5	100.0%
Atalay 2011	29	7/10	70.0%
Manfredi 2011	15	8/9	88.9%
Vescovi 2012	22	40/76	52.6%
Favia 2018	55	0/24	0.0%
	Total	55/119	46.2%
b. Terapia coadyuvante con OHB			
Estudio, año	Ref.	n/N	Porcentaje
Elad, 2006	32	5/12	41.7%
Farrugia, 2006	58	0/1	0.0%
Thumbigere-Math, 2009	13	1/4	25.0%
Bedogni, 2011	52	27/30	90.0%
Freiberger, 2012	19	13/25	52.0%
	Total	41/59	69.5%

Tabla 5. Resolución completa en pacientes con ONMAF sometidos a tratamiento con láser o a terapia coadyuvante con OHB.
ONMAF: osteonecrosis de los maxilares asociada a fármacos; OHB: oxígeno hiperbárico; Ref.: número referencia bibliográfica; n/N: número de casos con resolución completa/número total de sujetos tratados.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, 100 (28.9%) de los 346 pacientes con ONMAF sometidos a tratamiento médico (antibióticos + antisépticos) alcanzaron la resolución completa de sus lesiones. De los diecinueve estudios que analizaron el tratamiento médico de las lesiones de ONMAF, doce (7-13,15,16,18,2,24) indicaron porcentajes de resolución más bajos y los siete restantes (14,17, 19-21, 23,25), tasas de resolución más altas.

Scoletta y cols. (14) consiguieron las mayores tasas de resolución (87.5%) en 37 pacientes con lesiones de ONMAF. El protocolo médico incluyó una dosis inicial de clorhexidina al 0.12%, seguida de una pauta antibiótica (amoxicilina+ácido clavulánico). Estos autores consideran que el tratamiento antibiótico consigue aliviar el dolor, prevenir la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida del paciente con ONMAF.

Lazarovici y cols. (12) evaluaron 101 pacientes con ONMAF, los cuales recibieron diferentes tratamientos antibióticos dependiendo del grado de severidad de la enfermedad: los pacientes con ONMAF leve recibieron amoxicilina oral, doxiciclina o clindamicina durante aproximadamente 1 año. En los pacientes con formas más severas se optó por penicilina IV durante 4-6 semanas, o clindamicina en caso de alergia. Se concluyó que el tratamiento médico es más eficaz conforme menos grave es la ONMAF. Así, en los estadios iniciales de la enfermedad el tratamiento debe ser preventivo y conservador; mientras que, en los avanzados, se debe tomar un enfoque quirúrgico.

El abordaje conservador con enjuagues bucales antisépticos y antibióticos tiene como objetivo reducir el riesgo de infección del hueso expuesto y está especialmente indicado en pacientes con hueso expuesto pero sin signos de infección (18). El tratamiento antimicrobiano con antibióticos y antisépticos, por sí solo, produce buenos resultados a largo plazo respecto al alivio del dolor y la prevención de la progresión de la ONMAF. El objetivo de la terapia con antibióticos+antisépticos debe ser facilitar la auto-reparación del hueso necrótico o, al menos, intentar detener la progresión de la exposición ósea (14). Sin embargo, una vez desarrollada la ONMAF, los antibióticos sistémicos tienen dificultad para llegar a las bacterias en el secuestro óseo necrótico, por lo que tienen una influencia nula o escasa en los casos avanzados de la enfermedad que presentan importantes exposiciones de hueso necrótico. Un aspecto importante es la identificación de las especies bacterianas involucradas en el desarrollo de la ONMAF para establecer una antibioterapia específica frente a las mismas y así tener un mejor control de la enfermedad (20).

En el presente estudio, 462 (67.9%) de los 680 pacientes con ONMAF sometidos a tratamientos quirúrgicos conservadores, obtuvieron una resolución completa de la enfermedad. De los 20 estudios que

analizaron el tratamiento quirúrgico conservador de las lesiones de ONMAF, catorce (7-10,13,14,20-22,24,26,29-31) indicaron unos porcentajes de resolución más bajos y los 6 restantes (11,15,17,18,27,28), tasas de resolución más altas.

Ferlito y cols. (18) alcanzaron la resolución completa de todos sus casos tras analizar 91 pacientes con ONMAF mediante 2 fases de tratamiento: una primera fase médica conservadora y una posterior fase quirúrgica (secuestrectomía). Se observó una curación completa en todos los pacientes y, a pesar de que la muestra de estudio es pequeña, se concluyó que este procedimiento evita dañar el hueso sano adyacente y una posible recurrencia de la enfermedad.

Wutzl y cols. (26) evaluaron 41 pacientes con ONMAF, en los que se estableció un primer tratamiento antibiótico sistémico, y una posterior secuestrectomía y decortización. Así, se observó que 24 pacientes (58.5%) presentaban la mucosa intacta y un alivio del dolor, y se concluyó que la mínima resección de hueso necrótico resulta fiable para tratar la ONMAF establecida.

En el presente estudio, 512 (79.0%) de los 648 pacientes con ONMAF sometidos a tratamientos quirúrgicos extensos, tuvieron una resolución completa de la enfermedad. De los 23 estudios que analizaron el tratamiento quirúrgico extenso de las lesiones de ONMAF, trece (8,13,20,23,24,30,32,33,37,40,44,45,47) indicaron porcentajes de resolución más bajos y los 10 restantes (31,34-36,38,39,41-43,46), tasas de resolución más altas.

Carlson y cols. (34) consiguieron una de las mayores tasas de resolución (91.9%) en 74 pacientes con lesiones de ONMAF y en terapia con bifosfonatos orales e intravenosos. Así, de las 95 lesiones estudiadas, 87 (91.6%) experimentaron una resolución completa, concluyendo que la resección de la osteonecrosis, independientemente de la vía de administración de los bifosfonatos, permite obtener una curación considerablemente aceptable de la enfermedad.

Bodem y cols. (45) evaluaron la efectividad de la terapia quirúrgica en una población de estudio homogénea (39 pacientes) con ONMAF en estadios II y III, obteniendo un porcentaje de resolución del 46.9%. Analizaron la remoción completa del hueso necrótico en 47 lesiones, de manera que 35 (74.5%) se curaron exitosamente y 12 (25.5%) no mejoraron. Sin embargo, sigue siendo un motivo de discusión actual cuál de los estadios de la ONMAF se beneficia más de la terapia quirúrgica.

La mayoría de los estudios que evalúan diferentes enfoques de tratamiento de la ONMAF se han visto limitados por la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas con respecto a los protocolos de tratamiento previos utilizados o por la vía de administración del fármaco antirresortivo (45).

El resultado del tratamiento quirúrgico está condicionado por la extensión clínica inicial de la ONMAF tanto a nivel de los tejidos blandos (pérdida de integridad de la mucosa oral) como de los duros (hueso necrótico). No obstante, la lesión mucosa no es de importancia primordial, sino que son las lesiones óseas las que determinan la progresión y evolución de la enfermedad (24).

Por lo general, el tratamiento quirúrgico se recomienda en los pacientes con estadios avanzados de la ONMAF (estadios II y III). La falta de epitelización expone el hueso necrótico a la microbiota oral, lo que puede resultar en el desarrollo de infecciones persistentes y recurrentes que complican la evolución de la enfermedad. En consonancia con lo indicado en otros estudios, el éxito del tratamiento quirúrgico está relacionado con la extirpación completa del hueso necrótico. La definición de unos márgenes de resección adecuados parece ser un factor crucial aunque incierto (46).

En principio, el tratamiento quirúrgico de la ONMAF debe ser tan conservador como sea posible, aunque en los casos quirúrgicos claros, el tratamiento extenso ha mostrado resultados superiores al tratamiento más conservador. La principal preocupación inmediata tras la cirugía es el riesgo de recurrencia que es menor cuanto más extensa es la cirugía. Por el contrario esta mayor extensión quirúrgica se asocia con una mayor morbilidad del paciente (31).

En este trabajo, el 79.8% de los pacientes con ONMAF (205/257) sometidos a cirugía+colgajos, consiguieron la resolución completa de sus lesiones. De los once estudios que analizaron la eficacia de la cirugía+colgajos en el tratamiento de las lesiones de ONMAF, tres (25,31,51) indicaron porcentajes de resolución más bajos y los ocho restantes (21,23,40,46-50), tasas de resolución más altas.

La asociación de cirugía+colgajos permite el cierre de las heridas y la protección del hueso, alcanzando mejores tasas de curación. Los colgajos se caracterizan por su sencillez, pocas complicaciones asociadas y buenas estabilidad mecánica y vascularización que promueven la curación de los tejidos. No obstante, en el caso de los colgajos libres, existen algunas limitaciones como su complejidad, un tiempo quirúrgico más prolongado o el riesgo de morbilidad del sitio donante (47).

Mozzati y cols. (50) obtuvieron la resolución completa de las lesiones en todos sus casos al evaluar a 32 pacientes con ONMAF (estadio II). El tratamiento consistió en la remoción del hueso necrótico, empleando plasma rico en factores de crecimiento (PRGF), consiguiendo acelerar la vascularización y la regeneración de los tejidos.

Ningún paciente desarrolló complicaciones ni se apreciaron signos de infección residual o exposición ósea.

Park y cols. (51) evaluaron 55 pacientes con ONMAF, obteniendo una tasa de resolución de las lesiones del 49.1%. Estudiaron la asociación de la proteína morfogenética ósea (BMP-2), estimulante de la remodelación ósea, con los colgajos de fibrina ricos en leucocitos y plaquetas (L-PRF). Veinticinco pacientes fueron tratados exclusivamente con L-PRF y treinta, con una combinación de ambos colgajos, observándose que en este último grupo se obtenían mejores resultados clínicos. Sin embargo, estos resultados están limitados por el pequeño tamaño de la muestra y la ausencia de grupos control y tratados exclusivamente con BMP-2.

En el presente estudio, el 79.8% de los pacientes con ONMAF (202/253) sometidos a la suspensión del fármaco antirresortivo experimentó una resolución completa de las lesiones. De los once estudios que analizaron esta variable, cuatro (39,52,53,55) indicaron porcentajes de resolución más altos; mientras que los siete restantes (9,15,26,29,40,45,54), tasas de resolución más bajas.

Favia y cols. (55) obtuvieron un porcentaje de resolución de las lesiones del 95.3%, al analizar 106 pacientes con ONMAF, clasificándolos según su estado de salud: el grupo 1 (85 pacientes), cuyo tratamiento consistió en la suspensión de los bifosfonatos, administración de antibióticos y remoción del hueso necrótico, consiguiendo que todas las lesiones en estadios I y II y el 86.5% de las lesiones en estadio III curaran completamente; el grupo 2 (21 pacientes), en los que se combinó el láser de diodo con la remoción del secuestro óseo, lo cual no supuso ninguna curación completa de las lesiones. Sin embargo, el hecho de que el grupo 2 esté constituido por una muestra muy pequeña limita el análisis estadístico.

Wutzl y cols. (26) consiguieron una tasa de resolución de las lesiones del 58.5% tras evaluar 41 pacientes con ONMAF, los cuales detuvieron la terapia con bifosfonatos previamente a la cirugía (secuestrectomía y decortización). Sin embargo, no se confirmó si dicha suspensión tenía efectos positivos en los resultados, al no comprobar si todos los pacientes detuvieron realmente su administración.

La suspensión de la administración del fármaco antirresortivo (*“drug holiday”*) es una medida con resultados contradictorios. Para unos no tiene influencia significativa en el éxito del tratamiento de la ONMAF, mientras que, para otros la interrupción del tratamiento farmacológico favorece el resultado quirúrgico. No obstante se requirieron nuevos estudios con poblaciones más homogéneas para poder establecer el verdadero impacto de esta medida sobre el tratamiento de la OMAF (45).

En el presente estudio, el 46.2% de los pacientes con ONMAF (55/119) sometidos a tratamiento con láser experimentó una resolución completa de las lesiones. De los siete estudios que analizaron esta variable, seis

(10,15,22,29,56,57) indicaron porcentajes de resolución más altos; mientras que sólo un estudio (55) presentó una tasa de resolución más baja.

Vescovi y cols. (22) consiguieron un porcentaje de resolución de las lesiones del 52.6%. Se trataron 151 pacientes con 139 lesiones de ONMAF mediante distintas terapias: terapia médica (antibióticos y enjuagues antimicrobianos); terapia quirúrgica (secuestrectomía, desbridamiento y curetaje); aplicaciones de láser a baja intensidad (LLLT), con un efecto bioestimulante óseo; y del láser Erbium:YAG, con efecto bactericida y bioestimulante. Se determinó que la combinación del láser junto al tratamiento quirúrgico mejora los resultados terapéuticos.

El uso de diferentes longitudes de onda láser en el tratamiento de la ONMAF se basa en su efecto bioestimulante tanto en tejidos blandos como duros. Es muy útil en el tratamiento de pacientes que presentan problemas de sangrado en los que está contraindicado el tratamiento quirúrgico (15). La utilización del láser incrementa su eficacia terapéutica cuanto más temprana sea la intervención sobre la enfermedad, consiguiendo una mayor mejoría clínica y mejores tasas de curación. Sin embargo, su uso no está indicado en los casos graves de ONMAF (22).

Por último, el 69.5% de los pacientes con ONMAF (41/59) sometidos a una terapia coadyuvante con oxígeno hiperbárico (OHB) alcanzó una resolución completa de las lesiones. De los cinco estudios que analizaron esta terapia, cuatro (13,19,32,58) obtuvieron porcentajes de resolución más bajos; mientras que sólo un estudio (52) obtuvo una tasa de resolución más alta.

Bedogni y cols. (52) analizaron 30 pacientes con lesiones de ONMAF en estadios II y III, obteniendo un porcentaje de resolución del 90%. Para el tratamiento, se detuvo la terapia con bifosfonatos, se les dio 30 sesiones de OHB y se procedió a la resección de los segmentos necróticos óseos, tras la cual, se volvieron a administrar 30 sesiones de OHB. Así, consiguieron reducir el dolor en todos los pacientes.

Freiberger y cols. (19) analizaron la efectividad del OHB en 42 pacientes con ONMAF. Así, el 68% experimentó una mejoría de las lesiones; el 52% obtuvo una curación gingival completa; y el total de los pacientes tratados con OHB, experimentó un alivio del dolor con mayor rapidez. La terapia con oxígeno hiperbárico (OHB) busca el aumento de la oxigenación de los tejidos avasculares como el hueso necrótico. En los estudios realizados, el OHB aceleró la disminución tanto del tamaño de la lesión como del dolor. El OHB puede formar parte del tratamiento multimodal de casos severos de ONMAF ya que, aparte de los beneficios anteriormente comentados, reduce el edema y la inflamación, ejerce una acción microbicida, estimula la angiogénesis y favorece la reparación tisular (19).

CONCLUSIONES

La pauta más adecuada para el tratamiento de la ONMAF sigue siendo motivo de constante estudio. El tratamiento quirúrgico asociado o no a otras opciones terapéuticas es el que mejor resultado clínico presenta. La efectividad del tratamiento está muy condicionada por el estadio clínico de la enfermedad. En el presente estudio, la resolución completa de casos de ONMAF se observó –en orden decreciente– con las siguientes opciones terapéuticas: la cirugía más colgajos (79.8%); la suspensión del fármaco antirresortivo (“*drug holiday*”) junto con cirugía (79.8%); la cirugía extensa (79.0%); la terapia coadyuvante con oxígeno hiperbárico más cirugía (69.5%); la cirugía conservadora (67.9%); la terapia con láser (46.2%) y, finalmente, el tratamiento médico conservador con antibióticos+antisépticos (28.9%).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Omolehinwa TT, Akintoye SO. Chemical and Radiation-Associated Jaw Lesions. *Dent Clin North Am.* 2016;60(1):265-77. DOI: 10.1016/j.cden.2015.08.009
2. Yang G, Singh S, Chen Y, Hamadeh IS, Langae T, McDonough CW, et al. Pharmacogenomics of osteonecrosis of the jaw. *Bone.* 2019;124:75-82. DOI: 10.1016/j.bone.2019.04.010.
3. Anesi A, Generali L, Sandoni L, Pozzi S, Grande A. From Osteoclast Differentiation to Osteonecrosis of the Jaw: Molecular and Clinical Insights. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19):4925. DOI: 10.3390/ijms20194925.
4. Beth-Tasdogan NH, Mayer B, Hussein H, Zolk O. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10:CD012432. DOI: 10.1002/14651858.CD012432.pub2.
5. Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019;127(2):117-135. DOI: 10.1016/j.oooo.2018.09.008.
6. Yamada SI, Kurita H, Kondo E, Suzuki S, Nishimaki F, Yoshimura N, et al. Treatment outcomes and prognostic factors of medication-related osteonecrosis of the jaw: a case- and literature-based review. *Clin Oral Investig.* 2019;23(8):3203-3211. DOI: 10.1007/s00784-018-2743-0.
7. Montebugnoli L, Felicetti L, Gissi DB, Pizzigallo A, Pellicioni GA, Marchetti C. Biphosphonate-associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;104(4):473-7. DOI: 10.1016/j.tripleo.2007.01.008

8. Yarom N, Yahalom R, Shoshani Y, Hamed W, Regev E, Elad S. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int.* 2007;18(10):1363-70. DOI: 10.1007/s00198-007-0384-2
9. Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol.* 2008;44(9):857-69. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2007.11.012
10. Angiero F, Sannino C, Borloni R, Crippa R, Benedicenti S, Romanos GE. Osteonecrosis of the jaws caused by bisphosphonates: evaluation of a new therapeutic approach using the Er:YAG laser. *Lasers Med Sci.* 2009;24(6):849-56. DOI: 10.1007/s10103-009-0654-7
11. Junquera L, Gallego L, Cuesta P, Pelaz A, de Vicente JC. Clinical experiences with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: analysis of 21 cases. *Am J Otolaryngol.* 2009;30(6):390-5. DOI: 10.1016/j.amjoto.2008.07.014
12. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Elad S, Hardan I, Yarom N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a single-center study of 101 patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(4):850-5. DOI: 10.1016/j.joms.2008.11.015
13. Thumbigere-Math V, Sabino MC, Gopalakrishnan R, Huc-kabay S, Dudek AZ, Basu S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical features, risk factors, management, and treatment outcomes of 26 patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(9):1904-13. DOI: 10.1016/j.joms.2009.04.051
14. Scoletta M, Arduino PG, Dalmaso P, Broccoletti R, Moz-zati M. Treatment outcomes in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;110(1):46-53. DOI: 10.1016/j.tripleo.2010.02.020
15. Manfredi M, Merigo E, Guidotti R, Meleti M, Vescovi P. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(3):277-84. DOI: 10.1016/j.ijom.2010.11.002
16. Moretti F, Pelliccioni GA, Montebugnoli L, Marchetti C. A prospective clinical trial for assessing the efficacy of a minimally invasive protocol in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112(6):777-82. DOI: 10.1016/j.tripleo.2011.07.004
17. Mücke T, Koschinski J, Deppe H, Wagenpfeil S, Pautke C, Mitchell DA, Wolff KD, Hölzle F. Outcome of treatment and parameters influencing recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011;137(5):907-13. DOI: 10.1007/s00432-010-0953-1
18. Ferlito S, Puzzo S, Palermo F, Verzi P. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: presentation of a protocol and an observational longitudinal study of an Italian series of cases. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012;50(5):425-9. DOI: 10.1016/j.bjoms.2011.08.004
19. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, Suliman HB, Kraft KH, Stolp BW, et al. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(7):1573-83. DOI: 10.1016/j.joms.2012.04.001
20. Jabbour Z, El-Hakim M, Mesbah-Ardakani P, Henderson JE, Albuquerque R Jr. The outcomes of conservative and surgical treatment of stage 2 bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41(11):1404-9. DOI: 10.1016/j.ijom.2012.05.012
21. Martins MA, Martins MD, Lascala CA, Curi MM, Migliorati CA, Tenis CA, et al. Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: a preliminary study. *Oral Oncol.* 2012;48(1):79-84. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.08.010
22. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Guidotti R, Nammour S. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a concise review of the literature and a report of a single-centre experience with 151 patients. *J Oral Pathol Med.* 2012;41(3):214-21. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2011.01091.x
23. Longo F, Guida A, Aversa C, Pavone E, Di Costanzo G, Ramaglia L, et al. Platelet rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: personal experience and review of the literature. *Int J Dent.* 2014;2014:298945. DOI: 10.1155/2014/298945
24. Lesclous P, Grabar S, Abi Najm S, Carrel JP, Lombardi T, Saffar JL, et al. Relevance of surgical management of patients affected by bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. A prospective clinical and radiological study. *Clin Oral Investig.* 2014;18(2):391-9. DOI: 10.1007/s00784-013-0979-2
25. Valente NA, Chatelain S, Alfonsi F, Mortellaro C, Barone A. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: The Use of Leukocyte-Platelet-Rich Fibrin as an Adjunct in the Treatment. *J Craniofac Surg.* 2019;30(4):1095-1101. DOI: 10.1097/SCS.0000000000005475
26. Wutzl A, Biedermann E, Wanschitz F, Seemann R, Klug C, Baumann A, et al. Treatment results of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck.* 2008;30(9):1224-30. DOI: 10.1002/hed.20864
27. Alons K, Kuijpers SC, de Jong E, van Merkesteyn JP. Treating low- and medium-potency bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws with a protocol for the treat-

- ment of chronic suppurative osteomyelitis: report of 7 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107(2):e1-7. DOI: 10.1016/j.tripleo.2008.09.021
28. Williamson RA. Surgical management of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010;39(3):251-5. DOI: 10.1016/j.ijom.2009.11.014
 29. Atalay B, Yalcin S, Emes Y, Aktas I, Aybar B, Issever H, Mandel NM, Cetin O, Oncu B. Bisphosphonate-related osteonecrosis: laser-assisted surgical treatment or conventional surgery? *Lasers Med Sci.* 2011;26(6):815-23. DOI: 10.1007/s10103-011-0974-2
 30. Hoefert S, Yuan A, Munz A, Grimm M, Elayouti A, Reinert S. Clinical course and therapeutic outcomes of operatively and non-operatively managed patients with denosumab-related osteonecrosis of the jaw (DRONJ). *J Craniomaxillofac Surg.* 2017;45(4):570-578. DOI: 10.1016/j.jcms.2017.01.013.
 31. Kim HY, Lee SJ, Kim SM, Myoung H, Hwang SJ, Choi JY, et al. Extensive Surgical Procedures Result in Better Treatment Outcomes for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Osteoporosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(7):1404-1413. DOI: 10.1016/j.joms.2016.12.014
 32. Elad S, Yarom N, Hamed W, Ayalon S, Yahalom R, Regev E. Osteomyelitis and necrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates: a comparative study focused on multiple myeloma. *Clin Lab Haematol.* 2006;28(6):393-8. DOI: 10.1111/j.1365-2257.2006.00841.x
 33. Eckert AW, Maurer P, Meyer L, Kriwalsky MS, Rohrberg R, Schneider D, et al. Bisphosphonate-related jaw necrosis: severe complication in maxillofacial surgery. *Cancer Treat Rev.* 2007;33(1):58-63. DOI: 10.1016/j.ctrv.2006.09.003
 34. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5 Suppl):85-95. DOI: 10.1016/j.joms.2009.01.006
 35. Markose G, Mackenzie FR, Currie WJ, Hislop WS. Bisphosphonate osteonecrosis: a protocol for surgical management. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2009;47(4):294-7. DOI: 10.1016/j.bjoms.2009.01.007
 36. Stockmann P, Hinkmann FM, Lell MM, Fenner M, Vairaktaris E, Neukam FW, et al. Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clin Oral Investig.* 2010;14(3):311-7. DOI: 10.1007/s00784-009-0293-1
 37. Hoefert S, Eufinger H. Relevance of a prolonged preoperative antibiotic regime in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(2):362-80. DOI: 10.1016/j.joms.2010.06.200
 38. Lemound J, Eckardt A, Kokemüller H, von See C, Voss PJ, Tavassol F, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: reliable soft tissue reconstruction using a local myofascial flap. *Clin Oral Investig.* 2012;16(4):1143-52. DOI: 10.1007/s00784-011-0596-x
 39. Wilde F, Heufelder M, Winter K, Hendricks J, Frerich B, Schramm A, et al. The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;111(2):153-63. DOI: 10.1016/j.tripleo.2010.04.015
 40. Coviello V, Peluso F, Dehkhargani SZ, Verdugo F, Raffaelli L, Manicone PF, et al. Platelet-rich plasma improves wound healing in multiple myeloma bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw patients. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2012;26(1):151-5.
 41. Schubert M, Klatter I, Linek W, Müller B, Döring K, Eckelt U, et al. The saxon bisphosphonate register - therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncol.* 2012;48(4):349-54. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.11.004
 42. Voss PJ, Joshi Oshero J, Kovalova-Müller A, Veigel Merino EA, Sauerbier S, Al-Jamali J, et al. Surgical treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: technical report and follow up of 21 patients. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012;40(8):719-25. DOI: 10.1016/j.jcms.2012.01.005
 43. Lopes RN, Rabelo GD, Rocha AC, Carvalho PA, Alves FA. Surgical Therapy for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Six-Year Experience of a Single Institution. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73(7):1288-95. DOI: 10.1016/j.joms.2015.01.008
 44. Rugani P, Acham S, Kirnbauer B, Truschneegg A, Obermayer-Pietsch B, Jakse N. Stage-related treatment concept of medication-related osteonecrosis of the jaw-a case series. *Clin Oral Investig.* 2015;19(6):1329-38. DOI: 10.1007/s00784-014-1384-1
 45. Bodem JP, Schaal C, Kargus S, Saure D, Mertens C, Engel M, et al. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw stages II and III. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;121(4):367-72. DOI: 10.1016/j.oooo.2015.10.033
 46. Giudice A, Barone S, Giudice C, Bennardo F, Fortunato L. Can platelet-rich fibrin improve healing after surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw? A pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;126(5):390-403. DOI: 10.1016/j.oooo.2018.06.007
 47. Aljohani S, Troeltzsch M, Hafner S, Kaeppler G, Mast G, Otto S. Surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the upper jaw: Case series. *Oral Dis.* 2019;25(2):497-507. DOI: 10.1111/odi.12992

48. Curi MM, Cossolin GS, Koga DH, Zardetto C, Christianini S, Feher O, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--an initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(9):2465-72. DOI: 10.1016/j.joms.2011.02.078
49. Bocanegra-Pérez S, Vicente-Barrero M, Knezevic M, Castellano-Navarro JM, Rodríguez-Bocanegra E, Rodríguez-Millares J, et al. Use of platelet-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41(11):1410-5. DOI: 10.1016/j.ijom.2012.04.020
50. Mozzati M, Gallesio G, Arata V, Pol R, Scoletta M. Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a report of 32 cases. *Oral Oncol.* 2012;48(5):469-74. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.12.004
51. Park JH, Kim JW, Kim SJ. Does the Addition of Bone Morphogenetic Protein 2 to Platelet-Rich Fibrin Improve Healing After Treatment for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw? *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(6):1176-1184. DOI: 10.1016/j.joms.2016.12.005
52. Bedogni A, Saia G, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G, et al. Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *Oral Oncol.* 2011;47(5):420-4. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.02.024
53. Kwon YD, Lee DW, Choi BJ, Lee JW, Kim DY. Short-term teriparatide therapy as an adjunctive modality for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporos Int.* 2012;23(11):2721-5. DOI: 10.1007/s00198-011-1882-9
54. Bodem JP, Kargus S, Engel M, Hoffmann J, Freudsperger C. Value of nonsurgical therapeutic management of stage I bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015;43(7):1139-43. DOI: 10.1016/j.jcms.2015.05.019
55. Favia G, Tempesta A, Limongelli L, Crincoli V, Maiorano E. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Surgical or non-surgical treatment? *Oral Dis.* 2018;24(1-2):238-242. DOI: 10.1111/odi.12764
56. Stübinger S, Dissmann JP, Pinho NC, Saldamli B, Seitz O, Sader R. A preliminary report about treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw with Er:YAG laser ablation. *Lasers Surg Med.* 2009;41(1):26-30. DOI: 10.1002/lsm.20730
57. Rugani P, Acham S, Truschnegg A, Obermayer-Pietsch B, Jakse N. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: surgical treatment with ErCrYSGG-laser. Case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;110(6):e1-6. DOI: 10.1016/j.tripleo.2010.08.013
58. Farrugia MC, Summerlin DJ, Krowiak E, Huntley T, Freeman S, Borrowdale R, et al. Osteonecrosis of the mandible or maxilla associated with the use of new generation bisphosphonates. *Laryngoscope.* 2006;116(1):115-20. DOI: 10.1097/01.mlg.0000187398.51857.3c

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

González Muñoz M, Rodríguez-Archilla A. Efectividad de los distintos tratamientos de la osteonecrosis de los maxilares asociada a fármacos. *Actual Med.* 2021; 106(812): 66-77. DOI: 10.15568/am.2021.812.rev02

ABSCESO DE PSOAS. RESOLUCIÓN PERCUTÁNEA

PSOAS ABSCESS. PERCUTANEOUS RESOLUTION

González-Rivas, Mario¹; Ramírez-Preciado, Isaac Ismael²; Serrano-Gómez, Daniel Bladimir³

¹ Sección de Medicina de Urgencias, Hospital General de Zona número 21, Jalisco, México

² Sección de Cirugía General, Hospital General de Zona número 21, Jalisco, México

³ Sección de Medicina General, Hospital General de Zona número 21, Jalisco, México

Recibido: 28/02/2019 | Revisado: 28/05/2020 | Aceptado: 14/07/2020

DOI: 10.15568/am.2021.812.cc01

Actual Med. 2021; 106(812): 78-80

Caso Clínico

RESUMEN

Se hace descripción del caso de un paciente que acude al servicio de urgencias de un Hospital General de Zona del Instituto Mexicano del Seguro Social, I.M.S.S. con un cuadro de dolor abdominoinguinal izquierdo y fiebre de un mes de evolución. El estudio del caso logra evidencia tomográfica de un absceso de psoas izquierdo de grandes dimensiones, laboratorios compatibles con respuesta inflamatoria sistémica. Se realiza drenaje percutáneo en el área de urgencias para posteriormente continuar su estancia hospitalaria cursando con mejoría paulatina hasta su egreso. Pocos son los casos reportados de esta patología que se resuelven de esta forma tan poco invasiva.

Palabras Clave:

Absceso;
Psoas;
Drenaje;
Percutáneo.

ABSTRACT

Description of the case of a patient who goes to the emergency service of one General Hospital Zone of the Instituto Mexicano del Seguro Social, I.M.S.S. with a left abdominal-inguinal pain and fever of one month of evolution. The study of the case, gets tomographic evidence of a left psoas abscess of large dimensions is obtained with laboratory tests compatible with systemic inflammatory response. Percutaneous drainage was performed in the emergency service to continue his hospital stay later, with gradual improvement until his discharge. Few cases are reported of this pathology and much less of those that can be resolved in this way so little invasive.

Keywords:

Abscess;
Psoas;
Drainage;
Percutaneous.

INTRODUCCIÓN

El absceso de psoas (AP) es una condición descrita por primera vez hace más de 100 años por Mynter. La incidencia reportada es de 0.4/100.000 pacientes. (1). El cuadro clínico es inespecífico, el diagnóstico se realiza con una combinación de examen clínico, hallazgos laboratoriales e imagen abdominal (2,3).

El manejo terapéutico temprano es un aspecto fundamental para esta patología (4).

El objetivo del presente documento es demostrar el diagnóstico de un paciente con absceso de psoas y su resolución con drenaje percutáneo en el servicio de urgencias.

CASO CLÍNICO

Masculino de 73 años de edad que se presenta al servicio de urgencias por deterioro general, anorexia y dolor abdominal e inguinal izquierdo de un mes de evolución con fiebre de predominio nocturno con sudoración profusa. Antecedentes patológicos: diabético tipo 2, apendicectomía, colecistectomía por litiasis vesicular y ulcera gástrica perforada resuelta por laparotomía exploradora.

La exploración física reporta abdomen distendido con predominio izquierdo, cicatrices quirúrgicas de procedimientos ya referidos, peristalsis presente, a la palpación se identifica masa izquierda fluctuante, dolorosa, matidez a la percusión sin peritonismo presente. Sin datos físicos genitourinarios evidentes.

Correspondencia

Mario González Rivas

Circuito Juan Pablo II número 100, Colonia Los Sauces

44637, Tepatitlán de Morelos, Jalisco, México

E-mail: marioglezri.1@gmail.com

Los laboratorios reportan hemoglobina de 11.4 gr/dL, hematocrito de 36%, leucocitosis de 19200, neutrófilos del 83%, glucemia de 248 mg/dL, urea de 174.7 mg/dL, creatinina de 3.9 mg/dL, potasio 6.1 mmol/L.

La tomografía abdominopélvica simple mostró masa retroperitoneal izquierda con gas en su interior dependiente de músculo psoas.

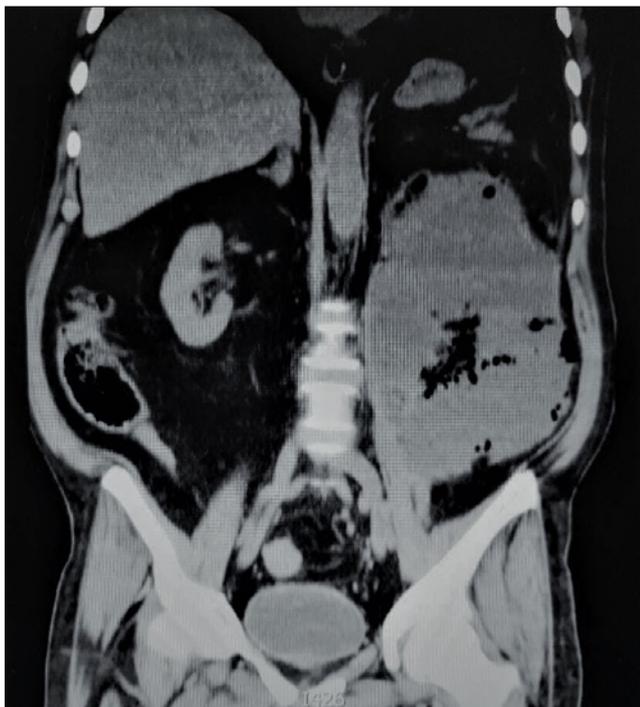


Figura 1. Tomografía simple, corte abdominopélvico coronal con imagen de masa heterogénea sugestiva de absceso de psoas izquierdo.

Se instaure esquema antibiótico empírico basado en meropenem y metronidazol, control metabólico estricto basado en insulina y medidas antihiperkalemia.

La interconsulta al servicio de cirugía general confirma diagnóstico de absceso de psoas izquierdo. Se firma consentimiento informado y se opta por drenaje percutáneo a través de flanco izquierdo. Se coloca sonda de Nelaton obteniendo 800 cc de material purulento de apertura. En las siguientes veinticuatro horas se cuantifican 400 cc de gasto purulento. Se realiza control tomográfico mostrando reducción de la colección abordada.

Durante su hospitalización se logró cultivar *Escherichia coli* y *Bacteroides fragilis* con antibiograma positivo para el esquema antibiótico implementado inicialmente, el paciente curso con mejoría paulatina, reducción de gasto purulento hasta su nulificación y retiro de sonda abdominal sin complicaciones. Los exámenes de laboratorio finales reportan hemoglobina de 10 gr/dL, hematocrito de 32%, leucocitos de 11700, neutrófilos 71%, urea 62.7 mg/dL, creatinina de 1.6 mg/dL, potasio 5 mmol/L. motivo por el cual se logró su egreso hospitalario.

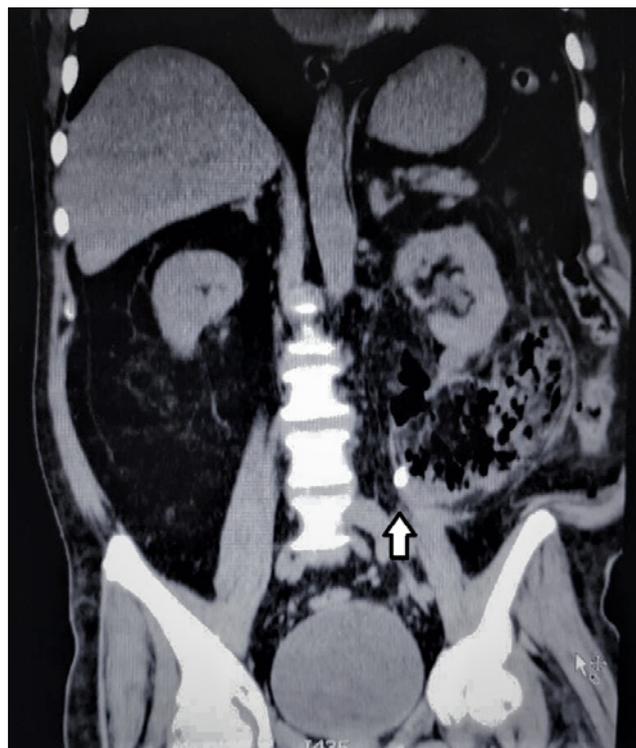


Figura 2. Tomografía simple, corte abdominopélvico coronal con absceso de psoas izquierdo en proceso de drenado. La flecha corresponde a la sonda de Nelaton.

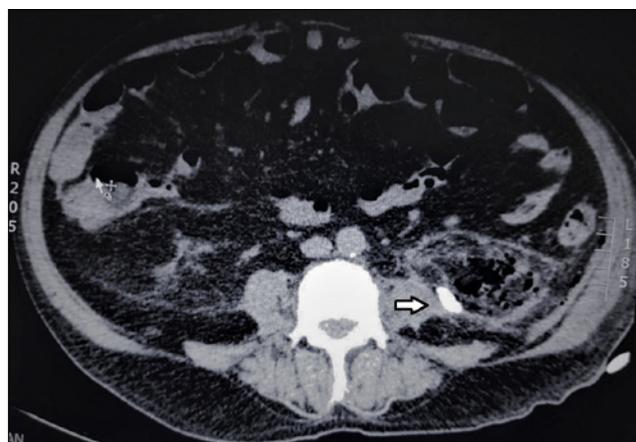


Figura 3. Tomografía simple, corte abdominopélvico transversal con absceso de psoas izquierdo en proceso de drenado. La flecha corresponde a la sonda de Nelaton.

Durante su hospitalización se logró cultivar *Escherichia coli* y *Bacteroides fragilis* con antibiograma positivo para el esquema antibiótico implementado inicialmente, el paciente curso con mejoría paulatina, reducción de gasto purulento hasta su nulificación y retiro de sonda abdominal sin complicaciones. Los exámenes de laboratorio finales reportan hemoglobina de 10 gr/dL, hematocrito de 32%, leucocitos de 11700, neutrófilos 71%, urea 62.7 mg/dL, creatinina de 1.6 mg/dL, potasio 5 mmol/L. motivo por el cual se logró su egreso hospitalario.

DISCUSIÓN

El AP consiste en una colección de fluido dentro del compartimento de los músculos psoas e ilíaco, clasificado por su origen en primario o secundario. El origen primario ocurre vía hematológica o linfática y generalmente cursa en pacientes con historia de diabetes mellitus, uso de drogas intravenosas, alcoholismo, consumo de AINES, inmunosupresión y estado nutricional deficiente. Los abscesos primarios son frecuentemente causados por un solo organismo, comúnmente *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* y *Escherichia coli*. (5,6) El origen secundario, deriva de procesos infecciosos y/o inflamatorios de órganos y estructuras vecinas, asociado a patologías como diverticulitis, apendicitis, cáncer colorectal, infecciones urinarias, osteomielitis vertebral, enfermedad de Crohn y endocarditis. (7) En las últimas décadas se han dado reportes de abscesos tanto mono como polimicrobianos, predominando las entérobacterias. Los anaerobios se aíslan en un 15% de los casos (5).

La presentación clínica del absceso del psoas es variable y depende de la etiología desencadenante. Existe una triada clásica de fiebre, dolor lumbar y marcha claudicante, no obstante está presente en un 30% de los casos. (2) La sospecha diagnóstica la obtendremos por la clínica, y su confirmación requiere pruebas de imagen, en la mayoría de los casos el estudio de elección será la tomografía (5). Los estudios de laboratorio pueden revelar leucocitosis, anemia y marcadores de inflamación elevados (6).

El tratamiento se divide en dos pilares fundamentales: antibioticoterapia y drenaje de la colección purulenta. Se recomienda iniciar tratamiento empírico con carbapenémicos o metronidazol y gentamicina. Cefalosporinas de 3era generación también se considera una opción adecuada. (7) En el origen secundario se debe iniciar tratamiento dirigido a la patología de base. (7) En el caso de un absceso de grandes dimensiones se recomienda el drenaje, es aquí que las técnicas de imagen actuales han dejado para pocas ocasiones los tratamientos quirúrgicos convencionales, dando pauta a procedimientos menos invasivos como lo es el drenaje percutáneo guiado ecográfica o topográficamente (8).

El drenaje debe permanecer hasta la obliteración de la cavidad y cese la producción de material purulento.

Cuando falla la técnica percutánea o las condiciones no son favorables se utiliza el abordaje quirúrgico abierto (7). La duración óptima del tratamiento antibiótico no está clara; sin embargo, 3 a 6 semanas después de un drenaje adecuado tiende a ser suficiente. (6) Se debe realizar seguimiento con estudios de imagen cercanos al término de la terapia antibiótica para asegurar la respuesta satisfactoria al tratamiento. (6)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yahng, JJ. Ying L. The great mimicker: A rare case of iliopsoas abscess associated with vertebral and sacroiliac osteomyelitis. *Med Case Studies*. 2019; 9 (1):1-6. DOI: 10.5897/MCS2018.0123
2. Lidid AL, Casas MJ. Absceso del iliopsoas: Claves para el diagnóstico imagenológico. *Revi Chilena Radiol* 2017;23:163-173. DOI: 10.4067/S0717-93082017000400163
3. Aboobakar R, Cheddie S, Singh B. Surgical management of psoas abscess in the Human Immunodeficiency Virus era. *Asian J Surg*. 2016; 41: 131-135. DOI: 10.1016/j.asjsur.2016.10.003
4. Kumar S. Psoas abscess: aetiological and clinical review. *Rev Med Microbiol*. 2017;28: 30-3. DOI: 10.1097/MRM.0000000000000092
5. García-Morán A, Campoamor-Serrano MT, de la Fuente-García B, Viejo-Guerra G, Fernández-Regueiro R. Absceso de psoas secundario a diverticulitis aguda perforada. *Semerger*. 2017;43(5):407-409. DOI: 10.1016/j.semerg.2016.11.008
6. Moriarty CM, Baker RJ. A pain in the psoas. *Sports Health*. 2016;8(Pt6):568-572. DOI: 10.1177/1941738116665112
7. Navarro-Gil J, Regojo-Zapata O, Elizalde-Benito A, Hija-zo-Conejos JI, Murillo-Perez C, Sánchez-Zalabardo JM, et al. Absceso de psoas: revisión de la literatura. *Arch Esp Urol*. 2006;59:73-77.
8. Iida K, Yoshikane K, Tono O, Tarukado K, Harimaya K. The effectiveness of a percutaneous endoscopic approach in a patient with psoas and epidural abscess accompanied by pyogenic spondylitis: a case report. *J Med Case Rep*. 2019;13(1):253. DOI: 10.1186/s13256-019-2193-6.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

González-Rivas M, Ramirez-Preciado I, Serrano-Gómez D. Absceso de Psoas. Resolución percutánea. *Actual Med*. 2021; 106(812): 78-80. DOI: 10.15568/am.2021.812.cc01

REPORTE DE UN CASO: NEUMONIA POR LOPHOMONAS

CASE REPORT: PNEUMONIA CAUSED BY LOPHOMONAS SP

López-Aguilar, Cristian Alejandra¹; León-Chávez, Guillermo Humberto²; Anlehu-Tello, Alejandra³

¹ Residente de segundo año de la especialidad en Medicina de Urgencias del Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A. Rovirosa.

² Especialista en Urgencias, Adscrito al Hospital Regional de Alta Especialidad de la Mujer.

³ Docente investigador de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica de Ciencias de la Salud.

Recibido: 03/10/2019 | Revisado: 17/02/2020 | Aceptado: 04/05/2020

DOI: 10.15568/am.2021.812.cc02

Actual Med. 2021; 106(812): 81-84

Caso Clínico

RESUMEN

Las lophomonas son protozoarios que habitan en el intestino de las termitas y cucarachas permaneciendo en el ambiente en forma de quistes. Una vez en el cuerpo humano estos patógenos pueden ocasionar infecciones a nivel de cualquier órgano. Ésta enfermedad es caracterizada como una infección de tipo oportunista de los cuales se han documentado por trasplante de aloinjerto renal, uso de corticoesteroides, hemoterapia de citotóxico, trasplante hepático, trasplante alogénico de células madres hematopoyéticas e infección del virus de inmunodeficiencia humana. Debido a que los cilios móviles podrían identificarse fácilmente como protozoo flagelados se considera que las muestras broncopulmonares deberán ser sometidas por tinción tricrómica, el Papanicolaou y tinción Giemsa como prueba de diagnóstico de la lophomoniasis pulmonar. En este reporte del caso clínico se toma en cuenta varios factores de inmunosupresión como el embarazo, púrpura trombocitopénica idiopática y lupus eritematoso sistémico, que condicionó lophomoniasis pulmonar.

Palabras Clave:

Lophomonas;
Lophomoniasis pulmonar;
Neumonía.

ABSTRACT

Lophomonas are protozoans that inhabit the intestine of termites and roaches, remaining in the environment as cysts. Once in the human body, these pathogens can cause infections at the level of any organ. This disease is characterized as an opportunistic infection of which have been documented by kidney allograft transplantation, use of corticosteroids, cytotoxic chemotherapy, liver transplantation, allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells and infection with the human immunodeficiency virus. Because the mobile cilia could be easily identified as flagellated protozoa, it is considered that the bronchopulmonary samples should be submitted by trichrome stain, Pap smear and Giemsa stain as diagnostic test for pulmonary lophomoniasis. In this report of the clinical case, several immunosuppression factors such as pregnancy, idiopathic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus, which caused pulmonary lophomoniasis, are taken into account.

Keywords:

Lophomonas;
pulmonary
Lophomoniasis;
Pneumonia.

INTRODUCCIÓN

Las *lophomonas sp.* son protozoarios con un diámetro de 15 a 40 micras dependiendo del número de vacuolas que posee, tiene un cuerpo de Golgi, mitocondrias y otros orgánulos en su citoplasma y generalmente habita en el intestino de las termitas y cucarachas; estos vectores son eliminados como parásito a través de las heces y una vez eliminados, forman quiste que permanecen en el ambiente. Se han identificado

ciertas proteasas que están involucradas en diferentes mecanismos de daño celular como la citoadepsión, el éxtasis de la barrera epitelial, la inducción apoptótica entre otros que pueden condicionar infecciones en el humano (1).

Estos patógenos generalmente ocasionan síntomas similares a otras infecciones respiratorias como asma, neumonía, bronquiectasias o abscesos pulmonares; con presencia de tos en grados y cantidad variable como esputo blanco, purulento, amarillento o teñido

Correspondencia

Alejandra Anlehu Tello

Av. Gregorio Méndez, 2838 A

Tamulté de las barrancas · 86100, Villahermosa Tabasco, México.

E-mail: alejandra_ujat@hotmail.com

con sangre; la fiebre se presenta en más de 90% de los casos con una temperatura entre 37.5 a 39 grados centígrados. En algunos pacientes pueden presentar dificultad para respirar, sibilancias, crépitos y ataques de asma (2).

Se han reportados pocos casos de infecciones por estos protozoarios y con predominio a nivel pulmonar, sin embargo, tiene afecciones a otros órganos como sistema reproductivo o riñón; es una enfermedad humana extremadamente rara (3). Por lo cual es un tema con poca información específica como la transmisión y periodo de incubación en el humano.

En las últimas revisiones bibliográficas se identificaron hasta el momento ciento cincuenta y cuatro casos con infección por *Lophomonas blattarum*, incluyendo 149 casos de infección broncopulmonar, tres de infección sinusal, una de infección urinaria, y una de infección uterina (4). La mayoría de los casos fueron por infección broncopulmonar reportados en China (141/149, 94.6%), Perú con seis casos y dos casos en España.

Los componentes de diagnósticos fueron neumonía (79/149, 53.0%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (22/149, 14.8%), cáncer de pulmón (3/149, 2.0%), alergia por aspergilosis broncopulmonar (1/149, 0.7%), enfermedad pulmonar intersticial (4/149, 2.7%), absceso pulmonar (8/149, 5.4%), tuberculosis (17/149, 0.7%), eosinofilia (2/149, 1.3%), asma (5/149, 3.4%), atelectasia (1/149, 0.7%) y bronquiectasia (1/149, 0.7%).

De los casos reportados se observó que 31 eran huéspedes inmunosupresores, incluidos 24 pacientes con trasplante de aloinjerto renal, dos con tratamiento a largo plazo con corticoesteroides, dos con hemoterapia de citotóxico, uno con trasplante hepático, uno con trasplante alogénico de células madres hematopoyéticas y uno con infección por virus de inmunodeficiencia humana; considerándose una enfermedad de tipo oportunista. Treinta dos casos (21.5%) tenía eosinofilia, 82 casos (55.0%) tenían recuentos de eosinófilos normales, y el resto carecía de información sobre los recuentos de eosinófilos (5).

La *Lophomonas blattarum* es difícil de cultivar que muchos otros protozoos que viven en el intestino de las cucarachas, por lo tanto, la identificación de este multi-flagelado en muestras humanas se ha basado en la identificación de las características morfológicas bajo la luz del microscopio utilizando muestras frescas y teñidas de las vías respiratorias que incluyen: esputo, lavado broncoalveolares, cepillados bronquiales y aspirados traqueales.

Estos protozoos multi-flagelados son difíciles de diferenciar de las células epiteliales bronquiales ciliadas, y puede identificarse de forma errónea bajo microscopía (6).

En muestras recientes, los cilios móviles de las células epiteliales respiratorias ciliadas podrían identificarse fácilmente como protozoos flagelados; es decir tanto los cuerpos de creola (pequeños grupos de células bronquiales ciliadas) y *Ciliocytophthoria* (mechones ciliares desprendidos con restos citoplasmáticos) pueden reconocerse erróneamente en frotis teñidos; de modo que las muestras broncopulmonares tomadas deben ser enviadas a laboratorios para ser sometidas a tinción de papanicolaou, Giemsa, hematoxilina y eosina (H&E), Gram, tricrómico de Wheatley y Diff - Quik (DQ); por lo tanto esto reduce la facilidad de identificar los protozoos a nivel molecular (3). Sin embargo, la tinción tricrómica da resultados uniformes y eficaces para confirmar diagnósticos de lophomoniasis broncopulmonar, así como Papanicolaou y tinción Giemsa (7).

Los especímenes identificados de las muestras de los reportes de casos de China, Perú y España fueron de esputo (95/149, 63.8%), fluido de lavado broncoalveolar (81/149, 54.4%), frotis de cepillado broncoscópico (4/149, 2.7%), aspirados endotraqueales (3/149, 2.0%), frotis de garganta (1/149, 0.7%), líquido quístico en quiste pulmonar (1/149, 0.7%) (5).

Los indicios diagnósticos en infecciones por *Lophomonas blattarum* se presentan de la siguiente forma: primero los pacientes tienen síntomas clínicos de una infección con una marcada eosinofilia en sangre periférica. En segundo lugar, los pacientes tienen enfermedades subyacentes y se tratan con inmunosupresores durante mucho tiempo o infección pulmonar después de la cirugía.

En tercer lugar, las características de imagen de rayos X y tomografía computarizada de los pacientes muestran opacidad en vidrio esmerilado o despulido, consolidación parcheada y sombras irregulares o irregulares distribuidas en los pulmones bilaterales.

De acuerdo a otras revisiones bibliográficas se identificaron patrón nodular y lineal, opacidades infiltrativas dispersas a lo largo de ambos pulmones, tanto en radiografía como tomografía de tórax que pueden hacernos pensar en un grado de obstrucción bronquial por migración (2).

Los casos reportados en China confirmaron que el tratamiento de la infección depende de metronidazol y tinidazol (8); en caso de fracaso al tratamiento con metronidazol se usa como alternativa ornidazol y quinacrina (5). En éstos pacientes no se ha determinado el uso de corticoesteroides, ya que el uso prolongado podría causar inmunosupresión (9). Se sabe que aumenta el riesgo de bacterias, infecciones víricas y fúngicas; en caso que los pacientes hallan estado bajo tratamiento con esteroides incrementa el riesgo de infección de tipo oportunista por este protozoario (10).

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Mujer de 29 años con escolaridad de bachillerato completo, nivel socio económico bajo, estado civil en unión libre, dedicada a labores del hogar, religión católica; con carga genética para diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica línea materna. Antecedente de púrpura trombocitopénica idiopática de 8 años de evolución controlada con prednisona 50 mg al día. En enero del 2019 diagnosticada con Lupus eritematoso sistémico. Menarquia a los 13 años, ciclos menstruales cada 3 meses con una duración de 10 días, fecha de última regla el 27 de junio de 2018, una gesta, cesárea y oclusión tubárica bilateral el 14 de febrero de 2019.

El 10 de febrero del 2019 acude al Hospital Regional de Alta Especialidad de la Mujer con embarazo de 32 semanas de gestación, edema generalizado y disnea de esfuerzos moderados; se ingresa a hospitalización con enfermedad hipertensiva del embarazo a clasificar y amenaza de parto pretérmino con manejo antihipertensivo y tocolíticos. Presentó trabajo de parto fase activa y deterioro del patrón respiratorio, se decide interrupción del embarazo vía abdominal bajo BPD el 14 de febrero obteniendo producto femenino con peso de 1760 gramos, apgar 8/9, capurro de 32 semanas y talla 43.5cm.

Se realiza tomografía computarizada de tórax simple el 16 de febrero con presencia de infiltrados difusos

heterogéneo bilateral de predominio derecho (imagen en vidrio despulido). Se obtuvieron muestras por aspirado bronquial de aspecto hemático considerando hemorragia pulmonar secundaria a LES por presentar un índice de actividad del lupus eritematoso sistémico de 12 puntos; agudizada por miasis pulmonar con reporte de cultivo de *Lophomonas*. Se usa protección pulmonar ARDSnet y cobertura con metronidazol, previamente valorada por el servicio de Reumatología progresando una evolución favorable por lo que se realiza progresión ventilatoria, logrando extubación luego de 14 días de estancia en la UCI con alta a piso de alto riesgo el día 28 de febrero. Tres días posterior presenta disnea mmrc2 con progresión a mmrc4 requiriendo aseguramiento de la vía aérea y reingreso a la UCI.

Persiste reporte de cultivo de secreción bronquial con evidencia de protozoarios multiflagelados, que sugiere presencia de *Lophomonas*, por lo que se reinicia manejo con metronidazol 500 mg cada 12h intravenoso y albendazol 200 mg cada 12h por SNG. El 18 de marzo se realiza traqueostomía por intubación orotraqueal prolongada. La paciente presentó mejoría clínica por lo que se logra retirar ventilación mecánica progresando de forma adecuada, hasta mantenerse pieza en "T". El 25 de marzo se realiza envío al Hospital Regional de Alta Especialidad "Dr. Juan Graham Casasús" para manejo interdisciplinario por el servicio de reumatología, neumología, infectología y cardiología; así como rehabilitación física y pulmonar, así como manejo en terapia intermedia.



Figura 1. Angiotomografía pulmonar
Fuente: Expediente clínico del Hospital Regional de Alta Especialidad de la mujer. Imagen propia

DISCUSIÓN

Los resultados de cultivos de secreción bronquial demostraron presencia de *Lophomonas* en la paciente, quien además cumple antecedentes de inmunosupresión. Generalmente cuando se encuentran protozoos flagelados en secreciones respiratorias no se piensa en *Lophomonas* y menos como causa etiológica de una enfermedad, por lo que no se reporta de forma convencional por lo tanto, no se puede establecer una frecuencia de la enfermedad en los hospitales y mucho menos una técnica exacta para el diagnóstico de acuerdo a los recursos de los hospitales, lo que condiciona la información sobre este patógeno en base a su frecuencia, mortalidad, tratamientos alternativos en caso de resistencia o complicaciones que pueden empeorar el cuadro clínico (7). El manejo que se llevó a cabo durante la estancia hospitalaria de la paciente fue a base de metronidazol, con una mejoría parcial, sin embargo, desconocemos el tiempo requerido de manejo médico y así evitar recaídas (4).

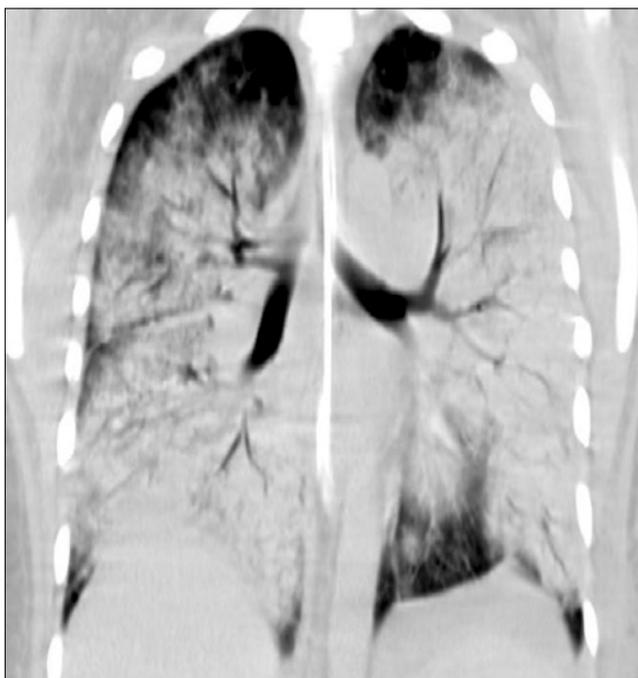


Figura 2. Angiotomografía pulmonar
Fuente: Expediente clínico del Hospital Regional de Alta Especialidad de la mujer. Imagen propia

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- González S, Otero M, Rivas L, Galvis D, Venegas E, Arias E, et al. Bronchopulmonary infection by *Lophomonas blattarum* in a pediatric patient after hematopoietic progenitor cell transplantation: first report in Mexico. *J. Thorac Dis.* 2017;9(10):E899-E902. DOI: 10.21037/jtd.2017.09.19
- Martínez R, Cornelis H. *Lophomonas blattarum* and bronchopulmonary disease. *Journal of Medical Microbiology.* 2013;62:1641-1648. DOI: 10.1099/jmm.0.059311-0
- Mu X, Shang Y, Zheng S, Zhou B, Yu B, Dong X, et al. A study on the differential diagnosis of ciliated epithelial cells from *Lophomonas blattarum* in bronchoalveolar lavage fluid. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2013;36(9):646-50.
- Li R, Gao Z. *Lophomonas blattarum* infection o just the movement of ciliated epithelial cells? *Chin Med J.* 2016;129(6):739-742. DOI: 10.4103/0366-6999.178025
- Martínez R, Woerden H. Bronchopulmonary lophomoniasis: emerging disease or unsubstantiated legend? *Parasit. Vectors.* 2014;7:284. DOI: 10.1186/1756-3305-7-284
- Diaz W, Condori P, Ovalle R, Luque N. Community-acquired pneumonia caused by *Lophomonas* sp. *Community Acquired Infection.* 2017;4:38-40.
- Iam-Eldin, Y, Abdulaziz, A. Identification criteria of the rare multi-flagellate *Lophomonas blattarum*: comparison of different staining techniques. 2015;114:3309-3314. DOI: 10.1007/s00436-015-4554-4
- Gile G, Slamovits C. Phylogenetic position of *Lophomonas striata* Bütschli (Parabasalida) from the hindgut of the cockroach *Periplaneta americana*. *Protist.* 2012;163(2):274-283. DOI: 10.1016/j.protis.2011.07.002
- Xue J, Li Y, Yu X, Li D, Liu M, Qiu J, et al. Bronchopulmonary infection of *Lophomonas blattarum*: A case and literature review. *Korean J Parasitol.* 2014;52(5):521-525. DOI: 10.3347/kjp.2014.52.5.521
- Meng S, Dai Z, Wang H, Li Y, Wei D, Yang R, et al. Authenticity of pulmonary *Lophomonas blattarum* infection: A case report. *World J Clin Cases.* 2019;7(1):95-101. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i1.95

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

López-Aguilar CA, León-Chávez GH, Anlehu-Tello A. Reporte de un caso: neumonía por lophomonas. *Actual Med.* 2021; 106(812): 81-84. DOI: 10.15568/am.2021.812.cc02

ENCEFALOMIELITIS DESMIELINIZANTE EN UN PACIENTE CON INSUFICIENCIA RENAL ASOCIADA A TRATAMIENTO CON ANTI-TNF α : ADALILUMAB

DEMYELINATING ENCEPHALOMYELITIS IN A PATIENT WITH RENAL INSUFFICIENCY ASSOCIATED WITH ANTI-TNF THERAPY: ADALILUMAB

Pérez Moyano, Sara¹; Piñar Morales, Raquel²; Borrego García, Elena³

¹ Facultativo especialista UGC Medicina Interna, especialidades médicas y cuidados paliativos. Hospital Comarcal de Baza. Baza, Granada, España

² Facultativo especialista UGC de Neurología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

³ Facultativo especialista UGC de Nefrología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

Recibido: 26/01/2020 | Revisado: 28/03/2020 | Aceptado: 06/04/2020

DOI: 10.15568/am.2021.812.cc03

Actual Med. 2021; 106(812): 85-87

Caso Clínico

RESUMEN

Ante el importante uso de los tratamientos biológicos en enfermedades reumatológicas/sistémicas en los últimos años, actualmente se están diagnosticando alteraciones secundarias a los mismos sobre el sistema nervioso principalmente de carácter inflamatorio que pueden ser confundidos con una esclerosis múltiple (EM) puesto que cursan tanto a nivel clínico como en imagen muy similares.

En el presente artículo presentamos un caso clínico de un hombre de 44 años que presenta signos y síntomas compatibles con enfermedad desmielinizante cerebral en relación con un Anti TNF- α denominado Adalimumab en el contexto de una espondilitis anquilosante resistente a infliximab tras 4 años de tratamiento biológico.

Palabras Clave:

ANTI-TNF α ;
Adalilumab;
Enfermedad
Desmielinizante;
Terapia biológica.

ABSTRACT

Given the important use of biological treatments in rheumatologic / systemic diseases in recent years, secondary alterations to them on the nervous system are currently being diagnosed mainly of an inflammatory nature that can be confused with multiple sclerosis since they are both level clinical as in very similar image.

In this article we present a clinical case of a 44-year-old man who shows signs and symptoms compatible with cerebral demyelinating disease in relation to an Anti TNF- α called Adalimumab in the context of an ankylosing spondylitis resistant to infliximab after 4 years of biological treatment.

Keywords:

ANTI-TNF α ;
Adalilumab;
Demyelinating disease;
Biological therapy.

INTRODUCCIÓN

Desde el inicio de los tratamientos biológicos, el pronóstico de una gran mayoría de enfermedades reumatológicas se ha visto mejorado, incluyendo la espondilitis anquilosante (EA), disminuyendo las lesiones sobre las articulaciones y la sintomatología crónica. La seguridad de estos fármacos a medio-largo plazo está probada en diferentes estudios, habiéndose descrito efectos secundarios en la literatura de tipo desmielinizantes a nivel del sistema nervioso periférico como central (SNC) en posible relación

con el anticuerpo monoclonal humano anti-TNF α . Sin embargo se desconocen si dichos hallazgos son casuales o se relacionan directamente con el bloqueo del receptor TNF α (1).

En este artículo se presenta un caso en el que se objetivan signos y síntomas neurológicos que sugieren desmielinización a nivel de SNC después de haber recibido anti-TNF α (Adalilumab) con el objetivo de repasar brevemente etiopatogenia, clínica y actitud a seguir ante la incertidumbre de si se trata del inicio de una EM o es una consecuencia de la terapia con anti-TNF.

Correspondencia

Sara Pérez Moyano

Camino real de los Neveros 137. Bloque este, escalera 3, 2c

E-mail: Sara.perez.moyano.sspa@juntadeandalucia.es

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un varón de 44 años en seguimiento en reumatología por una espondilitis anquilosante diagnosticada en 2011, que presentó un cuadro de 15 días de evolución de visión borrosa binocular que se desdobra en diplopía binocular ocasionalmente, no siendo constante en la misma posición y de predominio vespertino. El paciente había estado en tratamiento con infliximab que se sustituye por adalimumab 40 mg cada 2 semanas por refractariedad en 2017.

En la exploración se detecta únicamente nistagmo tanto en levo como dextro versión no agotable. El estudio analítico en sangre muestra una insuficiencia renal aguda estadio IIIb siendo el estudio hepático, de autoinmunidad/inflamatorio (proteína C reactiva, anticuerpos antinucleares, anticuerpos contra antígeno de núcleo extraíble, anticuerpo anti receptor tirosinfosfoquinasa, antimusk, anticuerpos anti-receptor acetilcolina, factor reumatoide), infeccioso (VIH, lúes, borrelia, hepatitis C, herpes simple IgM, varicela zoster) y endocrinológico (TSH, T4) negativo. El estudio en LCR fue normal, bandas oligoclonales y virus JC negativos. Se realizó una resonancia magnética (RNM) craneal que mostró una lesión de escaso tamaño, visible en T2-FLAIR a nivel protuberancial (figura 1) así como otras similares a nivel periventricular (figura 2) de origen desmielinizante.



Figura 1. Resonancia magnética craneal que muestra lesiones desmielinizantes a nivel protuberancial.

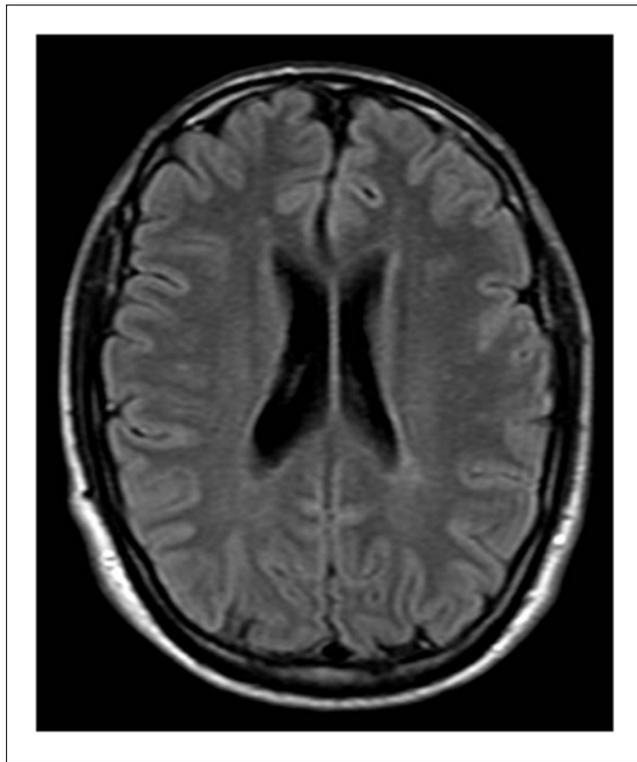


Figura 2. Resonancia magnética craneal que muestra lesiones desmielinizantes a nivel periventricular.

Se inició tratamiento con metilprednisolona en un primer tiempo para continuar con vía oral a dosis 1mg/kg/día, mejorando clínicamente. Posteriormente se sustituye el adalimumab por secukinumab 150 mg las semanas 0, 1, 2, 3, 4 y cada 4 semanas.

DISCUSIÓN

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano anti-TNF α producido mediante tecnología ADN recombinante. Es en este grupo de biológicos donde se ha objetivado, siendo difícil establecer causa-efecto (2), afectación neurológica, la más descrita en la literatura es la desmielinización del sistema nervioso central (3) y/o periférico sin poder olvidar otras: neuritis óptica, polineuropatía aguda/crónica, mononeuritis múltiples...

Según el Registro español de acontecimientos adversos de terapia biológica en enfermedades reumáticas (BIOBADASER), la incidencia se estima entre 0,3-0,6/1000 personas-año exposición. Esta incidencia se eleva hasta el 1/1000 en el caso de la artritis psoriásica y espondilitis anquilosante (4).

Por otro lado, en muchas ocasiones el paciente no cumple criterios de EM a pesar de objetivarse en la RNM lesiones desmielinizantes. El mecanismo por el cual se desarrolla una enfermedad desmielinizante o

una exacerbación tras el inicio de la terapia biológica es desconocido. La exposición prolongada al tratamiento biológico podría aumentar la actividad de las células T autorreactivas periféricas que podría penetrar en el SNC y causar desmielinización, así como producir una reacción inmunitaria contra antígenos comunes de la mielina periférica y/o central. No debemos olvidar las manifestaciones neurológicas secundarias a la propia enfermedad reumatológica de base con las cuales deberemos de realizar el diagnóstico diferencial, siendo difícil discernir si la afectación neurológica se debe a la propia enfermedad o a la medicación. En caso de no obtener un diagnóstico certero debemos interrumpir el tratamiento biológico, teniendo en cuenta riesgo-beneficio de forma individual. En casos de afectación neurológica grave, se indica inicio de glucocorticoides y en casos graves, inmunoglobulinas (5). La mejoría de la clínica puede no ser completa a pesar de la suspensión del biológico, no obstante, ante la duda, se aconseja mantener la suspensión del fármaco y cambiar de diana terapéutica como es el caso que nos ocupa, en el que se inicio un anticuerpo monoclonal anti IL 17, secukinumab (6), autorizado para el tratamiento de la psoriasis en placas, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante.

Para concluir, los internistas deben estar familiarizados con los efectos adversos de los tratamientos biológicos, dado su constante uso en diferentes especialidades y debido a que en ocasiones, el médico internista es el encargado del diagnóstico del paciente en hospitales de primer y segundo nivel.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kemanetzoglou E, Andreadou E. CNS Demyelination with TNF- α . *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(4):36. DOI: 10.1007/s11910-017-0742-1
2. Boggs JME, Barnes L. Demyelination during anti-tumour necrosis factor therapy for psoriasis *Clin Exp Dermatol.* 2018; 43 (5): 577-578. DOI: 10.1111/ced.13412
3. Engel S, Luessi F, Mueller A, Schopf RE, Zipp F, Bittner S. PPMS onset upon adalimumab treatment extends the spectrum of anti-TNF- α therapy-associated demyelinating disorders. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020;13: 1756286419895155. DOI: 10.1177/1756286419895155
4. Bertrand V, Massy N, Pigneur B, Coopman S, Durrieu G, Gaboriau L., et al. Neurological Adverse Effects Associated with anti-TNF Alpha Antibodies in Pediatric Inflammatory Bowel Diseases. *Ann Rehum Dis.* 2020;70(6):841-848. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002654.
5. Atzeni F, Talotta R, Masala If, Gerardi MC, Casale R, Sarzi-Puttini P. Central nervous system involvement in rheumatoid arthritis patients and the potential implications of

using biological agents. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018; 32 (4): 500-510. DOI: 10.1016/j.berh.2019.02.003

6. Blair HA. Secukinumab: A Review in Ankylosing Spondylitis. *Drugs.* 2019; 79(4):433-443. DOI: 10.1007/s40265-019-01075-3

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Pérez Moyano S, Piñar Morales R, Borrego García E. Encefalomiélitis desmielinizante en un paciente con insuficiencia renal asociada a tratamiento con ANTI-TNF α : adalimumab. *Actual Med.* 2021; 106(812): 85-87. DOI: 10.15568/am.2021.812.cc03

NUEVA REVISTA ANDALUCÍA MÉDICA magazine

Un medio de expresión y opinión
para todos los médicos colegiados andaluces

Con un cuidado diseño **para hacer más accesibles
e interesantes sus contenidos**



CADA 4 MESES
EN TU EMAIL Y EN
WWW.ANDALUCIAMEDICA.ES



IMPLICACIÓN DEL LABORATORIO EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA: PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

LABORATORY INVOLVEMENT IN THE DIAGNOSIS AND MONITORING OF PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA: A CASE REPORT

Ruíz Márquez, María José ¹; Luis Navarro, Josefa ²

¹ Médico especialista en Análisis clínicos. Servicio de Análisis Clínicos, Hospital de Riotinto, Huelva, España

² Médico especialista en Hematología clínica y Hemoterapia. Servicio de Hematología Clínica, Hospital de Riotinto, Huelva, España

Recibido: 25/01/2020 | Revisado: 20/04/2020 | Aceptado: 25/04/2020

DOI: 10.15568/am.2021.812.cc04

Actual Med. 2021; 106(812): 89-92

Caso Clínico

RESUMEN

La hemoglobinuria paroxística nocturna es una rara enfermedad clonal no maligna, causada por una mutación somática adquirida en un número variable de células madres hematopoyéticas, cuya consecuencia es una sensibilidad anormal de las células sanguíneas a la lisis mediada por el complemento. Se manifiesta con anemia hemolítica intravascular, un grado variable de insuficiencia medular y elevado riesgo trombótico. El manejo de la enfermedad se basa en un adecuado diagnóstico y seguimiento clínico y de laboratorio. El método de elección en el diagnóstico y monitorización del paciente es la citometría de flujo. El único tratamiento curativo es el trasplante de células madres hematopoyéticas. Eculizumab es el primer tratamiento específico aprobado para esta enfermedad. Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de hemoglobinuria paroxística nocturna, que recientemente ha iniciado tratamiento con eculizumab. Mostramos la evolución clínica y analítica durante los seis primeros meses de tratamiento como valoración del beneficio del mismo.

Palabras Clave:

Hemoglobinuria paroxística nocturna; Citometría de flujo; Eculizumab.

ABSTRACT

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is a rare non malignant clonal disease, caused by an acquired somatic mutation in a variable number of hematopoietic stem cells, whose consequence is an abnormal sensitivity of blood cells to complement-mediated lysis. It manifests as intravascular hemolytic anemia, a variable degree of bone marrow insufficiency and high thrombotic risk. The effective management of the disease is based on an adequate diagnosis and clinical and laboratory follow-up. Flow cytometry is the method of choice for diagnosis and monitoring of the patient. The only curative treatment is hematopoietic stem cell transplantation. Eculizumab is the first specific treatment approved for this disease.

We present the case of a patient diagnosed with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, who has recently started treatment with eculizumab. We show the clinical and analytical evolution during the first months of treatment as an assessment of its benefit.

Keywords:

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; Flow cytometry; Eculizumab.

INTRODUCCIÓN

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es un trastorno clonal adquirido de las células madres hematopoyéticas. Está causado por una mutación so-

mática del gen PIG-A (Glucosil-Fosfatidil-Inositol A), localizado en el brazo corto del cromosoma X (1).

Se trata de una enfermedad rara, con una incidencia estimada de 0,05-0,13 casos por 100.000 habitantes/año (2). Aunque se puede manifestar a cualquier

Correspondencia

María José Ruíz Márquez

Hospital de Riotinto. Avda de la Esquila, 5.

21660 · Minas de Riotinto, Huelva.

E-mail: ruizmarquezmj@gmail.com

edad, la incidencia es mayor en la tercera década de la vida, afectando por igual a ambos sexos. Presenta una elevada mortalidad, con una mediana de supervivencia de 10-15 años tras el diagnóstico (3).

Las células afectadas por la mutación PIG-A son deficientes o carentes en proteínas del grupo de anclaje

glicosilfosfatidilinositol (GPI), necesario para la unión de numerosas proteínas a la membrana de las células sanguíneas. Dos de estas proteínas, el factor acelerador de la degradación del complemento (DAF) y el inhibidor de la lisis reactiva de la membrana (ILRM), son inhibidores fisiológicos del complemento, por lo que en estos pacientes los hematíes presentan una mayor sensibilidad a la lisis mediada por el complemento (4).

Clínicamente se manifiesta con anemia hemolítica crónica con crisis de reagudización paroxísticas, un grado variable de insuficiencia medular y predisposición a sufrir procesos trombóticos, no siendo la hemoglobinuria una manifestación frecuente. Las complicaciones de la enfermedad son consecuencia directa de la hemólisis intravascular, cuya gravedad refleja el tamaño del clon HPN, y de la fijación de óxido nítrico por la hemoglobina plasmática libre. El déficit de óxido nítrico va a provocar vasoconstricción, disfunción plaquetaria, endotelial y de la musculatura lisa, manifestándose con dolor abdominal, torácico y lumbar, espasmos esofágicos, disfagia, disfunción eréctil, enfermedad renal, astenia intensa y elevado riesgo trombótico. La insuficiencia renal, tanto aguda como crónica, y la hipertensión pulmonar son complicaciones especialmente graves de la enfermedad (3).

La complicación más frecuente, y principal causa de muerte, es la trombosis, cuyo riesgo está directamente relacionado con el tamaño del clon HPN. En la mayoría de casos se producen en localizaciones inusuales del territorio venoso, aunque también pueden producirse trombosis arteriales (4,5).

Existe una asociación bien establecida entre HPN e insuficiencia medular: un 30-45% de pacientes con HPN presentan cierto grado de insuficiencia medular, y un 40-70% de pacientes con aplasia medular alberga un clon HPN detectable. Estos últimos pacientes van a responder mejor a la terapia inmunosupresora, pero tienen riesgo de sufrir una expansión clonal durante la recuperación de la aplasia y desarrollar una HPN manifiesta (6).

El manejo adecuado de esta enfermedad se basa en un diagnóstico preciso y en el seguimiento tanto clínico como de laboratorio (7). Los estudios de laboratorio muestran un grado variable de anemia, con datos de hemólisis intravascular (hiperbilirrubinemia indirecta, elevación de la enzima láctico deshidrogenasa-LDH- y descenso de haptoglobina,) y test de Coombs directo negativo. Otros posibles ha-

llazgos son hemoglobinuria, ferropenia, leucopenia y trombopenia, y en los casos en los que no exista aplasia medular asociada reticulocitosis (2).

La citometría de flujo es el método de referencia para identificar los clones HPN. Se trata de una técnica sensible y específica que proporciona un análisis cuantitativo y cualitativo de proteínas ancladas a GPI en las células sanguíneas, lo que permite tanto el diagnóstico como la monitorización de la enfermedad y del tratamiento, incluso en pacientes con clones HPN pequeños (3,7). El estudio se realiza rutinariamente en muestras de sangre periférica, en al menos dos líneas celulares, empleando dos anticuerpos monoclonales diferentes. En un primer paso se analizan los granulocitos neutrófilos y monocitos, y en caso de detectarse un déficit de proteínas ancladas mediante GPI se analizan los hematíes, ya que el análisis aislado de hematíes puede dar falsos negativos en caso de crisis hemolítica o transfusión recientes (2,3).

El único tratamiento curativo de enfermedad es el trasplante de células madres hematopoyéticas. Está indicado como tratamiento de primera línea solo en pacientes que asocien una insuficiencia medular grave debido a su elevada morbimortalidad (8).

El primer tratamiento específico para la HPN aprobado por la FDA (Agencia Americana del Medicamento) y la EMA (Agencia Europea del Medicamento) es eculizumab. Se trata de un anticuerpo monoclonal Ig G que actúa uniéndose selectivamente a la proteína C5 del complemento, impidiendo la formación del complejo de ataque a la membrana y reduciendo la hemólisis intravascular, aunque sin interferir en la hemólisis extravascular, ya que no actúa sobre la fracción C3 del complemento. Su uso estabiliza los niveles de hemoglobina, reduce las necesidades transfusionales, disminuye el riesgo trombótico, mejora la función renal, la hipertensión pulmonar, la astenia, la calidad de vida y supervivencia global de estos pacientes. Por su mecanismo de acción, eculizumab aumenta el riesgo de infección por bacterias encapsuladas, especialmente *Neisserias* (5,8).

CASO CLÍNICO

Paciente con antecedentes de aplasia medular grave adquirida, diagnosticada a los 19 años de edad. La citometría de flujo no detectó clones HPN en el momento del diagnóstico. El trasplante de células madres hematopoyéticas no fue posible ante la ausencia de un donante HLA compatible. Recibió soporte transfusional y tratamiento inmunosupresor con ciclosporina, con escasa respuesta, presentando varios episodios de sangrado de diversos orígenes relacionados con trombopenias intensas que requirieron ingreso hospitalario. Debido a la falta de respuesta a la inmuno-

supresión, se inició tratamiento con andrógenos (danzol) y corticoides (prednisona), obteniéndose una respuesta completa, con reducción importante de los requerimientos transfusionales, infecciones intercurrentes y episodios de sangrado. Tres años más tarde presentó un cuadro de dolor abdominal, ictericia y orinas oscuras. El estudio de laboratorio puso de manifiesto datos de hemólisis intravascular, con test de Coombs directo negativo y hemoglobinuria. La citometría de flujo detectó clones HPN III (con deficiencia total de proteínas ancladas a GPI) en monocitos (93%), granulocitos (94%) y hematíes (73%). Desde entonces presenta crisis hemolíticas esporádicas, que en la mayoría de ocasiones han requerido soporte transfusional. En el último año ha sufrido un aumento importante en la incidencia de episodios hemolíticos, con mayores requerimientos transfusionales y astenia intensa, por lo que se indicó tratamiento con eculizumab. La pauta de tratamiento inicial establecida ha sido de 600 mg semanales durante 4 semanas, seguida de una pauta de mantenimiento de 900 mg cada dos semanas.

Siguiendo las recomendaciones del Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la HPN, previamente recibió vacunación frente a *Neisseria meningitidis* (B y C, y combinada A, C, Y, W-135) y profilaxis con penicilina, lo que desencadenó una nueva crisis hemolítica.

En la figura 1 se muestra la evolución analítica de la paciente desde el inicio del tratamiento.

DISCUSIÓN

La hemoglobinuria paroxística nocturna es el único trastorno hemolítico adquirido causado por una mutación somática en un gen. Es una enfermedad rara, de gran variabilidad clínica y difícil diagnóstico, que asocia una elevada morbimortalidad.

Aunque la principal manifestación clínica es la anemia hemolítica intravascular, se puede presentar como una insuficiencia medular o una trombosis, siendo el dolor torácico, abdominal y lumbar, la astenia intensa, disnea, disfagia, disfunción eréctil y la insuficiencia renal otras posibles manifestaciones. Esta gran variabilidad clínica hace que pase inadvertida, si no es considerada como un posible diagnóstico, o que se diagnostique tardíamente. Actualmente existe un tratamiento específico y eficaz para la enfermedad, por lo que el diagnóstico precoz supone una importante mejora en la calidad de vida y pronóstico de estos pacientes. Eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la formación del complejo de ataque a la membrana, reduciendo eficazmente la hemólisis intravascular. Recientemente la EMA ha modificado los criterios de indicación del anticuerpo, incluyendo a pacientes con alta actividad de enfermedad, definida por hemólisis elevada junto a uno o más síntomas asociados como astenia, dolor abdominal, hemoglobinuria, disnea, anemia, trombosis, disfagia y/o disfunción eréctil, independientemente de las necesidades transfusionales.

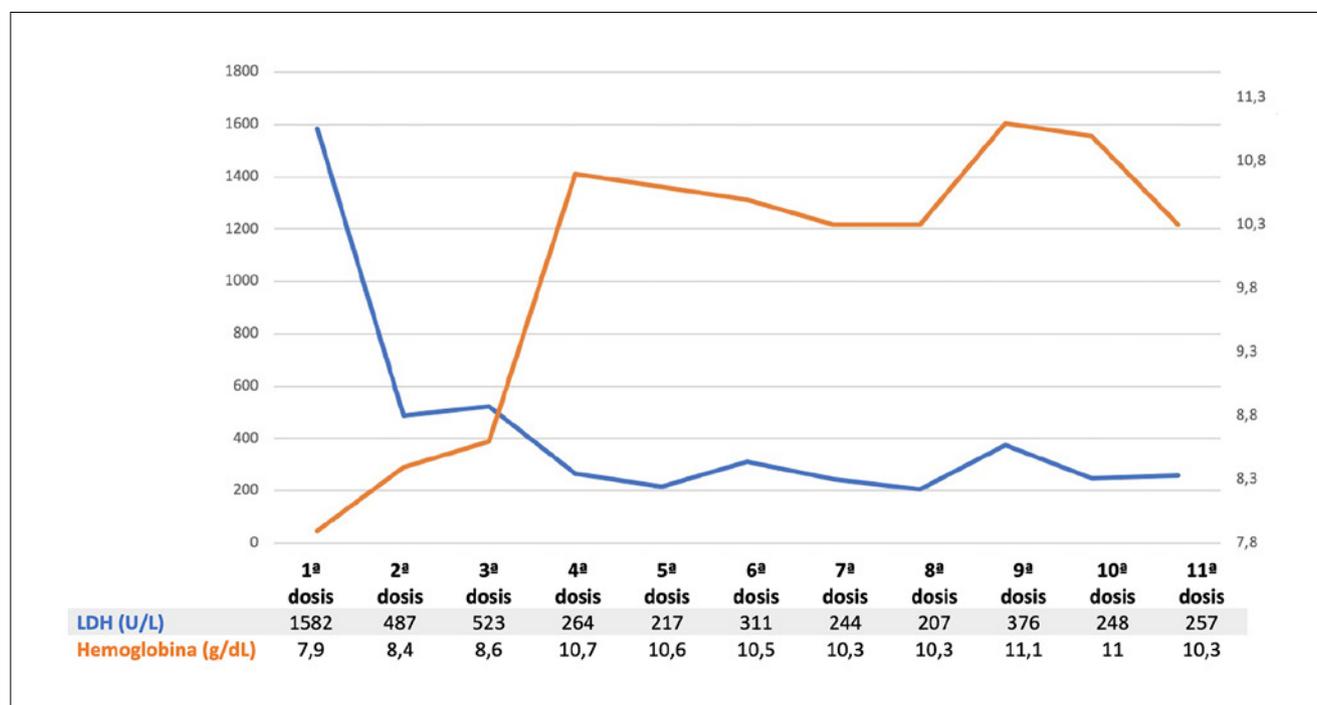


Figura 1. Evolución de la enzima láctica deshidrogenasa (LDH) y de las concentraciones de hemoglobina durante los seis primeros meses de tratamiento con eculizumab. Como se observa, con la primera dosis de eculizumab se ha producido un descenso notable de la concentración sérica de LDH, que se ha mantenido durante el seguimiento. Los niveles de hemoglobina se han estabilizado, aunque solo se han recuperado ligeramente y la anemia ha persistido.

En el caso que presentamos, la paciente presentaba frecuentes crisis hemolíticas, con cifras de LDH>1,5xL-SN y astenia intensa, por lo que se indicó eculizumab. Siguiendo las recomendaciones del Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la HPN, hemos revisado el beneficio del tratamiento durante los seis primeros meses.

Durante este periodo, la tolerancia a eculizumab ha sido adecuada y la paciente ha experimentado una mejoría clínica significativa, con reducción importante de la astenia, probablemente relacionado con una recuperación de los niveles de óxido nítrico, ya que la anemia ha persistido. No ha presentado ninguna crisis hemolítica, complicación de gravedad ni ha requerido soporte transfusional.

Desde el punto de vista analítico, se ha producido un descenso notable de la concentración sérica de LDH, como reflejo de la reducción de la hemólisis intravascular. Los niveles de hemoglobina se han estabilizado, aunque la recuperación de la hemoglobina ha sido ligera y la anemia ha persistido, probablemente debido a un componente de hemólisis extravascular sobre el que no actúa el anticuerpo eculizumab.

Siguiendo las recomendaciones del Consenso Español para diagnóstico y tratamiento de la HPN, se indica continuar con el tratamiento dada la mejoría clínica y analítica de la paciente.

6. Manivannan P, Ahuja A, Pati HP. Diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Recent advances. Indian J Hematol Blood Transfus, 2017; 33(4):453-462. DOI:10.1007/s12288-017-0868
7. Correia RP, Bento LC, Bortolucci AC et al. Technical advances in flow cytometry based diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Einstein (Sao Paulo). 2016;14(3):366-373. DOI: 10.1590/S1679-45082016A03641
8. Macedo ES, Parente SLA, Pro JDZ et al. Renal involvement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a brief review of the literature. Rev Assoc Med Bras. 2018;64(12):1139-1146. DOI: 10.1590/1806-9282.64.12.1139

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mon Père N, Lenaerts T, Pacheco JM, Dingli D. Evolutionary dynamics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. PLoS Comput Biol. 2018;14(6):e1006133. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1006133
2. Macía I, Garcia T, Fundora T, Fernández N. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: from Strubing to Eculizumab. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2013;29(3):218-232
3. Villegas A, Arrizabalaga B, Bonanad S et al. Spanish consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Med Clin (Barc). 2016;146(6):239-286. DOI: 10.1016/j.medcli.2015.12.012
4. Elias NS, Riedl J, Stouten K, Levin MD et al. Abdominal pain in combination with an unexplained hemolytic anemia are crucial signs test for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A case report. Clin Case Rep. 2019;7(1):175-179. DOI: 10.1002/ccr3.1771
5. Wong EK, Kavanagh D. Diseases of complement dysregulation: an overview. Semin Immunopathol. 2018;40(1):49-64. DOI: 10.4081/hr.2017.7012

Si desea citar nuestro artículo:

Ruiz Márquez MJ, Luis Navarro J. Implicación del laboratorio en el diagnóstico y seguimiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna: presentación de un caso clínico. Actual Med. 2021; 106(812): 89-92. DOI: 10.15568/am.2021.812.cc04

ABSCESO DEL TEGMENTO DORSOLATERAL PROTUBERANCIAL POR COINFECCIÓN DE E. COLI Y VIRUS DE LA GRIPE A (H1N1)PDM09

ABCESS OF THE PONTINE DORSOLATERAL TEGMENTUM DUE TO E. COLI AND INFLUENZA A(H1N1) PDM09 VIRUS CO-INFECTION

Láinez Ramos-Bossini, Antonio Jesús^{1,3}; Fernández Navarro, Laura¹; Pérez García, María del Carmen¹; Rivera Izquierdo, Mario^{2,3}

¹ Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada, España.

² Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública, Hospital Universitario San Cecilio. Granada, España.

³ Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública. Universidad de Granada, España.

Recibido: 19/11/2019 | Revisado: 27/02/2020 | Aceptado: 20/03/2020

DOI: 10.15568/am.2021.812.cc05

Actual Med. 2021; 106(812): 93-98

Caso Clínico

RESUMEN

Los abscesos del tronco del encéfalo son entidades raras que suelen afectar a la protuberancia. Los microorganismos implicados son muy variados en función del foco de diseminación. Presentamos el caso de una paciente pluripatológica que desarrolló una neumonía multilobar secundaria a virus de la gripe A (H1N1)pdm09 en el postoperatorio de una colecistectomía urgente, requiriendo ventilación mecánica. Tras mejorar clínicamente y proceder a la desintubación, la paciente no recuperó el nivel de conciencia. Posteriormente, mediante pruebas de imagen se halló un absceso en el tegmento dorsolateral pontino izquierdo, región recientemente asociada al coma. Pese a administrar cobertura antibiótica amplia, la paciente falleció cinco días después. Este caso ilustra la importancia de considerar el absceso pontino como causa de mala evolución neurológica en pacientes críticos y la necesidad de realizar pruebas de imagen para descartar lesiones intracraneales, especialmente en regiones asociadas a coma.

Palabras Clave:

Absceso;
Tegmento protuberancial;
Virus de la gripe A;
Tronco del encéfalo;
Coma;
Resonancia magnética.

ABSTRACT

Brain stem abscesses are rare entities that predominantly affect the pons. A wide variety of microorganisms may be implied, depending on the focus of dissemination. We present the case of a female patient with multiple comorbidities who developed multi-lobar pneumonia due to influenza A(H1N1)pdm09 virus during the postoperative period after an emergent cholecystectomy, requiring mechanical ventilation (MV). Following clinical improvement and withdrawal of MV, the patient did not recover consciousness. Forty-eight hours later, imaging exams showed an abscess in the left pontine dorsolateral tegmentum –a region recently associated with coma-. Despite the administration of broad-spectrum antibiotics, the patient died five days later. This case illustrates the importance of considering pontine abscesses as a cause of poor neurological course in critically ill patients, as well as the need for doing imaging exams to rule out intracranial lesions, particularly in coma-associated areas.

Keywords:

Abscess;
Pontine tegmentum;
Influenza A virus;
Brain stem;
Coma;
Magnetic resonance imaging.

INTRODUCCIÓN

Los abscesos del tronco del encéfalo son entidades raras, con una incidencia estimada del 0,3-1,3 por 100.000 habitantes/año, representando menos del 1% de los abscesos cerebrales, si bien se ha encontrado una importante variabilidad según las series (0,5-6%)

(1). La localización anatómica más comúnmente afectada dentro del tronco del encéfalo es la protuberancia (1,2).

Aunque no siempre se identifica el foco de origen, la diseminación hematógena, la extensión por contigüidad y los traumatismos son las causas más comunes de extensión intracraneal (1,3).

Correspondencia

Antonio Jesús Láinez Ramos-Bossini

Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Virgen de las Nieves
Avda. de las Fuerzas Armadas, 2 · 18014 Granada, España

E-mail: ajbossini@ugr.es

Los factores de riesgo son los mismos que en cualquier absceso cerebral, destacando el *shunt* derecha-izquierda, los procesos oncológicos, la endocarditis y la inmunosupresión (2,4).

Presentamos el caso de una paciente pluripatológica que desarrolló una neumonía multilobar secundaria a virus de la gripe A (H1N1)pdm09 durante el postoperatorio de una colecistectomía, requiriendo ventilación mecánica. Se tomaron cultivos de líquido biliar y hemocultivos que fueron positivos para *E. coli*. Tras mejorar clínicamente y proceder a su desintubación, la paciente permaneció en estado de coma, el cual se atribuyó inicialmente a una neuropatía del paciente crítico. Tras 48 horas, se realizaron pruebas de imagen intracraneal que mostraron un absceso en el tegmento dorsolateral pontino izquierdo, hallazgo que justificó el coma.

A pesar de la amplia cobertura antibiótica, la paciente falleció cinco días después.

CASO CLÍNICO

Mujer de 70 años con antecedentes personales de diabetes mellitus tipo 2, cirrosis hepática por virus de la hepatitis C con hipertensión portal y pancitopenia secundarias, y fracturas osteoporóticas, que acudió al servicio de urgencias de nuestro hospital derivada desde otro centro por sospecha de colecistitis aguda. A la anamnesis y exploración física destacaban náuseas y vómitos, dolor en epigastrio e hipocondrio derecho con signo de Murphy positivo, tinte icterico en mucosas y fiebre de 38,5°C. Tras la realización de pruebas analíticas y ecográficas, se confirmó el diagnóstico de colecistitis aguda litiasica, por lo que se realizó colecistectomía urgente, la cual transcurrió sin incidencias inmediatas.

Durante el postoperatorio, la paciente continuó con molestias abdominales y alteraciones analíticas, por lo que se obtuvieron hemocultivos y se instauró an-



Figura 1. Colangiografía transKehr realizada 72 horas después de colecistectomía. Se aprecia un defecto de repleción en la porción craneal del colédoco (flecha), compatible con coledocolitiasis residual.

tibioterapia empírica con piperacilina-tazobactam. Posteriormente se realizó una colangiografía trans-Kehr que mostró un defecto de repleción compatible con coledocolitiasis residual (**figura 1**), decidiéndose actitud conservadora debido a la mejoría en la sintomatología abdominal.

Se tomaron cultivos del líquido biliar, que fueron positivos para *E. coli* y *C. perfringens*, así como hemocultivos que resultaron positivos únicamente para *E. coli* multisensible, por lo que se modificó la antibioterapia a amoxicilina-clavulánico. Sin embargo, 72 horas después, la paciente comenzó con una clínica insidiosa de dificultad respiratoria, fiebre y expectoración purulenta.

Se realizó una radiografía simple de tórax (**figura 2**) donde se objetivaron consolidaciones alveolares en ambos parénquimas pulmonares, con un patrón sugerente de neumonía multilobar, por lo que se añadió levofloxacino al tratamiento.

Aproximadamente 48 horas más tarde se produjo un empeoramiento de la clínica respiratoria con marcada taquipnea, taquicardia e importante desaturación de oxígeno, por lo que se decidió ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con oxigenoterapia nasal de alto flujo. Se solicitó reacción en cadena de la polimerasa para gripe A, que resultó positiva (H1N1), por lo que se inició tratamiento con oseltamivir. También se solicitaron nuevos hemocultivos que resultaron negativos. Unas 24 horas después se produjo un empeoramiento gasométrico muy significativo, por lo que se instauró sedoanalgesia y ventilación mecánica, con lo que se consiguió una importante mejoría de parámetros clínicos y analíticos, por lo que se decidió desintubar a la paciente. Sin embargo, el destete (*withdrawal*) fue lento, lo que se atribuyó inicialmente a una polineuropatía del paciente crítico. Tras 48 horas sin mejoría neurológica (puntuación en la escala de coma de Glasgow de 3), se solicitó una tomografía computarizada (TC) de cráneo ante la sospecha de complicación intracraneal aguda. En dicha



Figura 2. Radiografía simple de tórax en proyección posteroanterior. Se aprecian múltiples opacidades de características alveolares en ambos hemitórax, compatibles con neumonía multilobar.

exploración se evidenció una lesión hipodensa en el margen posterior de la hemiprotuberancia izquierda que planteaba diagnóstico diferencial con patología vascular isquémica o proceso infeccioso.

Ante este hallazgo se decidió realizar una resonancia magnética craneal urgente (**figura 3**), en la cual se objetivó una lesión nodular intraxial de contornos bien delimitados, hipointensa en T1 (**figura 3a**) e hiperintensa T2 (**figura 3b**) con restricción de la difusión central (**figura 3c**) y captación periférica de contraste en anillo (**figura 3d**), con protrusión sobre el cuarto ventrículo. También se identificaron cambios inflamatorios severos generalizados en senos paranasales, compatibles con sinusitis maxilar derecha. Estos hallazgos permitieron realizar el diagnóstico de absceso pontino y sinusitis. En este contexto, se decidió ampliar cobertura antibiótica (ceftriaxona, metronidazol y ampicilina), solicitándose nuevos hemocultivos que resultaron negativos.

Pese a ello, la paciente evolucionó desfavorablemente, entrando en fracaso multiorgánico, y falleció cinco días después.

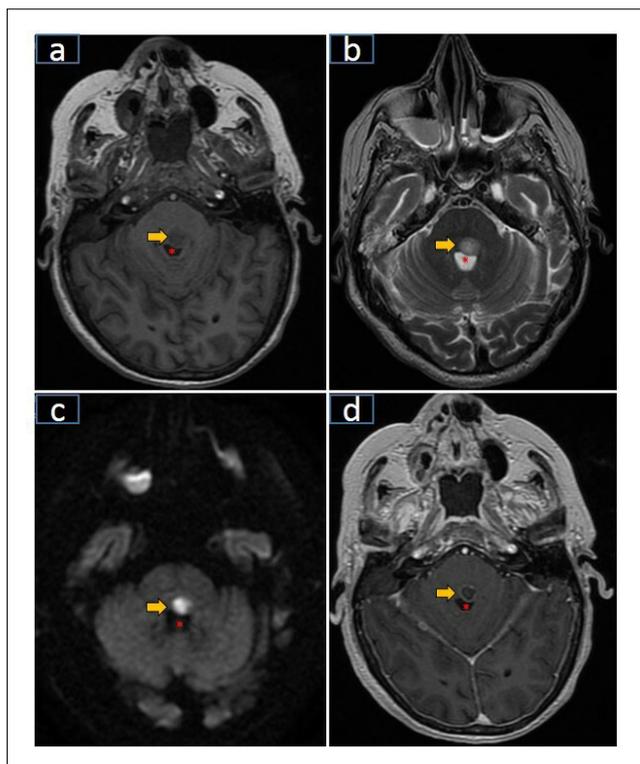


Figura 3. RM craneal sin y con contraste intravenoso (vista axial). Lesión nodular de contornos bien delimitados en el tegmento dorsolateral de la hemiprotuberancia izquierda que protruye sobre el cuarto ventrículo (*) y muestra baja intensidad de señal en secuencias potenciadas en T1 (a), hiperintensidad en secuencias potenciadas en T2 (b), restricción de la difusión central (c) y captación periférica de contraste en anillo (d). Estos hallazgos son altamente sugerentes de absceso protuberancial. Asimismo, se aprecian cambios inflamatorios en senos paranasales con ocupación de seno maxilar derecho, compatibles con sinusitis.

DISCUSIÓN

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en los abscesos cerebrales se incluyen en la tríada de fiebre, dolor de cabeza y déficit neurológico, si bien la presentación completa ocurre en menos de la mitad de los casos (5). Además, recientemente, Fischer et al. (6) encontraron que las lesiones localizadas en una pequeña área del tegmento dorsolateral de la protuberancia (sobre todo izquierda) se asocian significativamente al estado de coma, lo que se ha atribuido a la desconexión entre dicha región y dos áreas corticales implicadas en la consciencia, la ínsula anterior y el córtex cingular anterior pregenual. El caso presentado sería un ejemplo paradigmático de lesión en dicha área y justificaría el estado de coma tras la desintubación de la paciente, en consonancia con los hallazgos de dicho estudio.

Además, hay que resaltar que los abscesos pontinos pueden causar un estado aparentemente comatoso cuando afectan a la región ventral de la protuberancia, en el denominado síndrome de enclaustramiento (*locked-in syndrome*). Por ello, este síndrome debe incluirse en el diagnóstico diferencial de todo paciente con apariencia comatosa o estuporosa (7), y es fundamental realizar exploración neurológica completa, prestando especial atención a los movimientos oculares verticales y el parpadeo, que estarán preservados (8). Otras entidades que pueden considerarse en el diagnóstico diferencial son el mutismo acinético, el estado vegetativo, el pseudocoma psicógeno y la muerte cerebral.

El diagnóstico del absceso cerebral requiere pruebas de imagen intracraneal. La TC sin contraste intravenoso puede mostrar imágenes hipodensas sutiles, tal y como ocurrió en el caso presentado, pero puede no mostrar hallazgos de interés (9). La RM es el patrón de oro (1) y resulta esencial para el diagnóstico (10), mostrando los abscesos como lesiones con realce en anillo que plantean diagnóstico diferencial con metástasis e infarto isquémico. Las secuencias de difusión son especialmente útiles para diferenciarlas (1,8,11). Una vez detectado el absceso, es muy importante identificar el o los microorganismos implicados en su etiología. Aunque es más frecuente aislar un solo tipo de organismo en los abscesos bacterianos, no es extraño aislar múltiples patógenos (4-23%) (3,12,13). La negatividad de los cultivos microbiológicos alcanza un tercio de los pacientes (3). En el caso presentado, se encontraron hemocultivos positivos para *E. coli*, que podría tener un origen biliar dado el antecedente de colecistectomía.

Además, la neumonía multilobar por virus de la gripe A H1N1 hace muy probable la coinfección, de manera similar a un caso previo de abscesos cerebrales por *S. aureus* y virus de la gripe A descrito por Roberts et al. (14).

El tratamiento de los abscesos cerebrales se basa en corticoides y antibioterapia intravenosa de amplio espectro que cubra grampositivos, gramnegativos y anaerobios, durante un tiempo mínimo de 6 semanas (3). No obstante, la antibioterapia puede dirigirse empíricamente en función de los microorganismos más probables, según el origen de la infección (véase Brook, 2017) (15). Si la localización lo permite, puede realizarse un drenaje tanto quirúrgico como estereotáctico, lo que está particularmente indicado ante una mala respuesta al tratamiento antibiótico o en abscesos mayores de 2,5 cm (5,10). Respecto al pronóstico, aunque la morbimortalidad de los abscesos cerebrales ha disminuido en los últimos años (5), los abscesos troncoencefálicos son potencialmente letales y la muerte suele ocurrir en dos semanas por compresión directa de centros de control bulbar (1,9), como ocurrió en nuestro caso.

La administración temprana de antibióticos y el restablecimiento de la inmunidad son esenciales para mejorar la supervivencia de los pacientes.

Como conclusión, este caso clínico ilustra varios aspectos de interés clínico. Por un lado, cabe reseñar que las lesiones localizadas en el tegmento dorsolateral de la protuberancia, sobre todo en el lado izquierdo, son una causa potencial de coma por sí mismos. En segundo lugar, es esencial realizar pruebas de imagen ante cualquier causa no evidente de disminución de conciencia, aún tras un periodo de sedación, sobre todo en pacientes vulnerables. Por último, es necesario reseñar la importancia de conocer los gérmenes potencialmente implicados, y considerar la existencia de coinfección viral –particularmente por virus de la gripe A-, pues implica un aumento de la mortalidad y hace necesario administrar antibioterapia precoz y de amplio espectro, asociada en su caso a antivirales específicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Knudtzen FC, Lyng M, Gaini S. Pontine abscess with initial treatment failure following infectious endocarditis with *Streptococcus salivarius*. *BMJ Case Rep*. 2015. DOI: 10.1136/bcr-2014-205949.
- Hamamoto Filho PT, Zanini MA, Hamamoto Filho PT, Zanini MA. Brainstem abscess of undetermined origin: microsurgical drainage and brief antibiotic therapy. *Sao Paulo Med J*. 2014;132(2):121-4. DOI: 10.1590/1516-3180.2014.1322635.
- Patel K, Clifford DB. Bacterial brain abscess. *The Neurohospitalist*. 2014;4(4):196-204. DOI: 10.1177/1941874414540684.
- Mandapat AL, Eddleman CS, Bissonnette ML, Batjer HH, Zembower TR. Idiopathic pontine *Streptococcus salivarius* abscess in an immunocompetent patient: Management lessons through case illustration and literature review. *Scand J Infect Dis*. 2011;43(11-12):837-47. DOI: 10.3109/00365548.2011.593544.
- Kim JH, Jung TY, Jung SH, Lee KH, Kim SK. Pediatric brainstem abscess with hemorrhage mimicking diffuse intrinsic pontine glioma: a case report. *Child's Nerv Syst*. 2015;31(12):2359-62. DOI: 10.1007/s00381-015-2801-8.
- Fischer DB, Boes AD, Demertzi A, et al. A human brain network derived from coma-causing brainstem lesions. *Neurology*. 2016;87(23):2427-34. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003404.
- Inci S, Özgen T. Locked-in Syndrome Due to Metastatic Pontomedullary Tumor - Case Report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2003;43(10):497-500. DOI: 10.2176/nmc.43.497.
- Pacheco-Hernández A, Ramos-Villegas Y, Padilla-Zambrano HS, et al. Síndrome de Locked-In: Reporte de Caso y Revisión de Literatura. *Rev Ecuat Neurol*. 2017;26(3):301-305
- Chen MH, Kao HW, Cheng CA. Complete resolution of a solitary pontine abscess in a patient with dental caries. *Am J Emerg Med*. 2013;31(5):892.e3-892.e4. DOI: 10.1016/j.ajem.2013.01.005.
- Elango K, Tirunagari D, Murthi S, Gunasekaran K. Brainstem abscess successfully treated with stereotactic aspiration. *QJM An Int J Med*. 2018;111(5):327-328. DOI: 10.1093/qjmed/hcy029
- Lai PH, Ho JT, Chen WL, et al. Brain Abscess and Necrotic Brain Tumor: Discrimination with Proton MR Spectroscopy and Diffusion-Weighted Imaging. *Am J Neuroradiol*. 2002;23(8):1369-1377. <http://www.ajnr.org/content/23/8/1369>.
- Roche M, Humphreys H, Smyth E, et al. A twelve-year review of central nervous system bacterial abscesses; presentation and aetiology. *Clin Microbiol Infect*. 2003;9(8):803-9. DOI: 10.1046/j.1469-0691.2003.00651.x.
- Sharma R, Mohandas K, Cooke RPD. Intracranial abscesses: Changes in epidemiology and management over five decades in merseyside. *Infection*. 2009;37(1):39-43. DOI: 10.1007/s15010-008-7359-x.
- Roberts DJ, Kelly JJP, Midha R, Cenic A. Cerebral abscesses resulting from H1N1 influenza with staphylococcal co-infection. *Can J Neurol Sci*. 2011;38(1):147-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21156448>.
- Brook I. Microbiology and treatment of brain abscess. *J Clin Neurosci*. 2017;38:8-12. DOI: 10.1016/j.jocn.2016.12.035.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales. Los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki de 1975 y sus revisiones posteriores. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente implicado en el estudio.

Si desea citar nuestro artículo:

Láinez Ramos-Bossini AJ, Fernández Navarro L, Pérez García MC, Rivera Izquierdo M. Absceso del tegmento dorsolateral protuberancial por coinfección de E. coli y virus de la gripe A (H1N1)pdm09. Actual Med. 2021; 106(812): 93-98. DOI: 10.15568/am.2021.812.cc05

DIVERTÍCULO DE MECKEL COMO CAUSA DE OBSTRUCCIÓN INTESTINAL

MECKEL'S DIVERTICULUM AS A CAUSE OF INTESTINAL OBSTRUCTION

Garrido Márquez, Irene; Dávila Arias, Cristina; Moya Sánchez, Elena

Unidad de Gestión Clínica de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Clínico San Cecilio (Granada).

Recibido: 22/07/2020 | Revisado: 03/10/2020 | Aceptado: 27/10/2020

DOI: 10.15568/am.2021.812.cc06

Actual Med. 2021; 106(812): 99-102

Caso Clínico

RESUMEN

El divertículo de Meckel es la anomalía congénita más frecuente del tracto gastrointestinal. Ocurre como resultado de una degeneración fibrosa del final umbilical del conducto onfalomesentérico. Normalmente su diagnóstico es incidental, pero aproximadamente en un tercio de los casos produce síntomas debidos a complicación. Una de ellas, es la obstrucción de intestino delgado, que constituye la segunda forma más frecuente de presentación, por lo que el conocimiento de la embriología, anatomía, presentación clínica y sus hallazgos por imagen es de gran importancia para poder realizar un tratamiento quirúrgico adecuado.

Palabras Clave:

Divertículo de Meckel;
Obstrucción intestinal;
Ecografía;
Tomografía
computarizada.

ABSTRACT

Meckel's diverticulum is the commonest congenital anomaly of the gastrointestinal tract. It occurs due to fibrous degeneration of the umbilical end of the omphalomesenteric duct. Its diagnosis is usually incidental, but in approximately a third of cases, it produces symptoms due to complications. One of them is small bowel obstruction, which is the second most frequent form of presentation, so the knowledge of embryology, anatomy, clinical presentation and its imaging findings are important in order to perform a correct surgical treatment.

Keywords:

Meckel's diverticulum;
Intestinal obstruction;
Ultrasound; Computed
tomography.

INTRODUCCIÓN

El divertículo de Meckel es la anomalía congénita más frecuente del tracto gastrointestinal, con una incidencia del 2-3% en la población, resultante de un cierre y absorción inadecuados del conducto onfalomesentérico (1). Ocurre con igual frecuencia en ambos sexos, sin embargo, sus complicaciones son más comunes en los varones. Entre ellas encontramos la hemorragia por úlcera péptica, la obstrucción del intestino delgado y la inflamación del mismo o diverticulitis.

En este artículo nos centraremos en la obstrucción intestinal, cuyo diagnóstico es complicado mediante técnicas de imagen y normalmente se realiza durante el acto quirúrgico.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de un paciente de 19 años, sin antecedentes personales de interés, que consultó por presentar dolor abdominal intenso de horas de evolución, acompañado de vómitos de contenido alimenticio y estreñimiento, con sensación distérmica sin fiebre termometrada.

A la exploración el abdomen se encontró blando, sin signos de peritonismo con dolor a la palpación más intenso en zona umbilical y epigastrio.

Analíticamente destacó leucocitosis con neutrofilia, encontrándose el resto de parámetros en rango de normalidad.

Correspondencia

Irene Garrido Márquez

UGC de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Clínico San Cecilio
Av. del Conocimiento, s/n · 18016 Granada.

E-mail: igamar26@gmail.com

Se realizó radiografía de abdomen en bipedestación (Figura 1A) en la que se apreciaron signos de obstrucción de intestino delgado consistentes en asas intestinales dispuestas centralmente, niveles hidroaéreos con patrón en escalera de las asas dilatadas sin evidenciarse haustras, heces ni gas en colon.

Ante estos hallazgos se realizó posteriormente TC abdominopélvica con contraste intravenoso en fase portal (Figura 1B y 1C) para determinar la etiología de dicha obstrucción intestinal, en la que se determinó la presencia de una estructura tubular que se origina en el borde antimesentérico del asa ileal y termina en fondo de saco ciego en región periumbilical, compatible con divertículo de Meckel y que

condiciona un punto de transición de calibre de las asas dilatadas (flechas naranjas). Se apreció marcada dilatación de asas de yeyuno y tercio proximal de íleon (flechas verdes).

Durante el proceso diagnóstico se realizó ecografía (Figura 2A y 2B) donde se visualizó la estructura tubular obliterada en relación con divertículo de Meckel (flecha) que condiciona la gran dilatación de asas intestinales.

El paciente fue intervenido quirúrgicamente llevándose a cabo la resección del conducto onfalomesentérico el cual se encontraba adherido a la pared abdominal en zona umbilical, compatible con divertículo de Meckel.

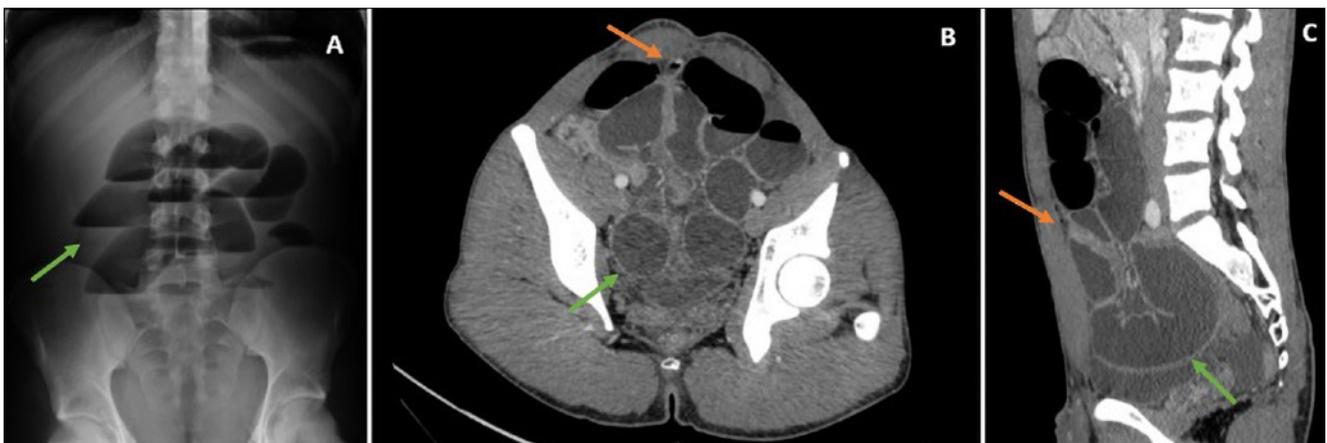


Figura 1. A: Radiografía simple de abdomen en bipedestación en la que se aprecian asas intestinales dilatadas formando niveles hidroaéreos (flechas) y ausencia de gas distal, signos compatibles con obstrucción intestinal. B y C: TC abdominopélvico axial y reconstrucción en plano sagital, respectivamente, en el que se aprecia una estructura tubular con fondo de saco ciego (flechas naranjas), correspondiente a divertículo de Meckel como causa de la gran dilatación de asas (flechas verdes).

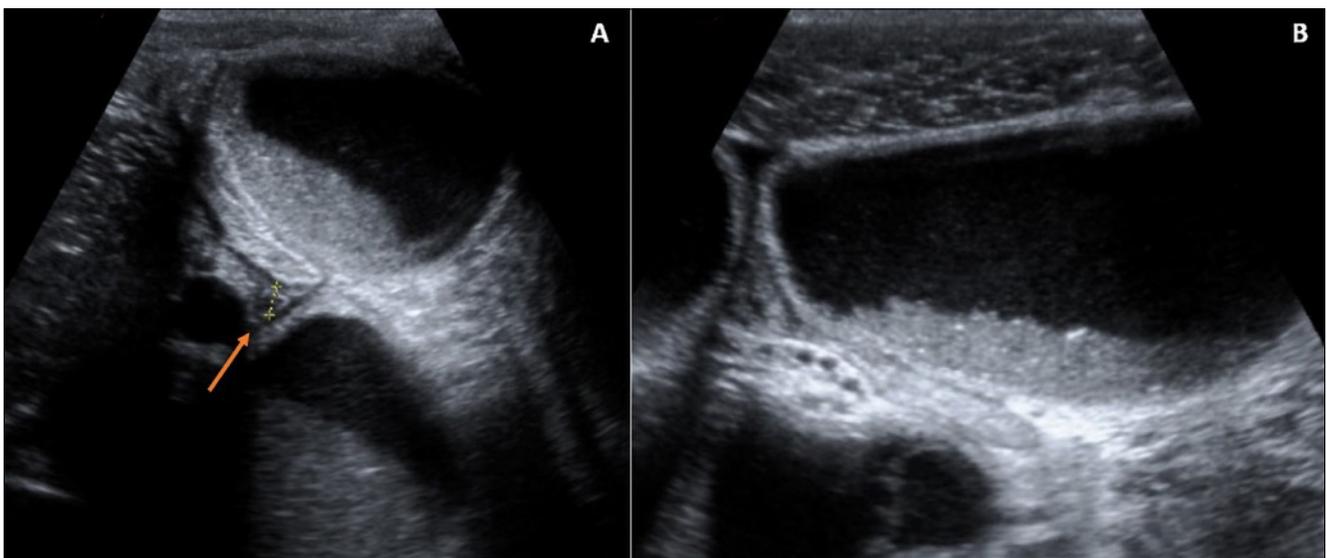


Figura 2. Imágenes de ecografía abdominal donde se observa la marcada dilatación de asas intestinales en relación con obstrucción intestinal y el divertículo de Meckel fibrosado (flecha).

DISCUSIÓN

El divertículo de Meckel es la anomalía congénita más frecuente del tracto gastrointestinal, con una incidencia del 2-3% en la población, resultante de un cierre y absorción inadecuados del conducto onfalomesentérico (1). Descrita originalmente por Fabricius Hildanus en 1598, no es hasta 1809 cuando Johann Friedrich Meckel establece su origen embrionario (2). Es un divertículo verdadero que contiene todas las capas de la pared intestinal y en multitud de ocasiones presenta mucosa gástrica y pancreática heterotópica, siendo menos frecuente su contenido de mucosa duodenal, colónica o biliar. Se suele localizar a aproximadamente 100 cm de la válvula ileocecal en el borde antimesentérico del íleon distal, con igual prevalencia en ambos sexos y mayor en los pacientes con enfermedad de Crohn (5-8%) (1).

En la mayoría de los pacientes, el divertículo de Meckel es asintomático y con un descubrimiento incidental durante una prueba radiológica o procedimiento quirúrgico realizados por otro motivo. En un 4% de la población provoca síntomas (2), debidos a complicación, los más comunes y por este orden: hemorragia por úlcera péptica, obstrucción de intestino delgado y diverticulitis, todas ellas más frecuentes en el sexo masculino y en niños.

En relación con la obstrucción intestinal, se visualiza normalmente en niños mayores-adolescentes y adultos en un rango del 26 al 53% (1). Los mecanismos etiológicos incluyen la invaginación, vólvulo o hernia interna por persistencia de la unión umbilical del mismo debido a la obliteración del conducto onfalomesentérico, una banda mesodiverticular o una adherencia. También puede ocurrir una obstrucción luminal por un divertículo invertido, inflamación o cuerpo extraño impactado en el divertículo, por inclusión del mismo en una hernia (hernia de Littre) o bien en una neoplasia.

Su presentación típica incluye vómitos biliosos, distensión abdominal, dolor periumbilical y estreñimiento.

El diagnóstico se realizará mediante prueba de imagen que se adecuará a la edad y sintomatología del paciente. Inicialmente se comenzará con una radiografía simple abdominal en bipedestación, en la que se pueden apreciar signos de obstrucción intestinal tales como dilatación de asas mayor de 3 cm, niveles hidroaéreos y ausencia de gas en colon, si bien esta técnica de imagen no tiene un valor real para detectar el divertículo de Meckel. Sí podría ser útil para identificar enterolitos, que se observarían como calcificaciones periféricas con centro radioluciente localizadas en el cuadrante inferior derecho o en pelvis, y éstos serían un hallazgo indirecto de obstrucción por divertículo de Meckel (1,3).

En ecografía, la apariencia suele ser de una imagen tubular con fondo de saco ciego y pared engrosada que surge de un asa intestinal.

No obstante, la técnica de imagen que más valor presenta en el diagnóstico es la tomografía computarizada con contraste intravenoso. En ella, el divertículo de Meckel se apreciaría como una estructura tubular en fondo de saco ciego que comunica con el intestino usualmente en el punto de transición de la obstrucción, que puede asociar estriación de la grasa mesentérica adyacente o un absceso si existen signos inflamatorios acompañantes (1).

Así mismo, el propio divertículo puede presentar complicaciones como necrosis hemorrágica, con hallazgos similares en la TC; o signos de infarto, que se visualizarían como un segmento de intestino hipocaptante y con atenuación de la grasa circundante (1).

El tratamiento definitivo en un divertículo de Meckel sintomático es quirúrgico, si bien en circunstancias especiales se puede utilizar la enteroscopia con doble balón, sobre todo en los casos de complicación hemorrágica⁴.

En cuanto a la técnica quirúrgica, se realiza principalmente con resección laparoscópica del mismo por ser una técnica segura, coste-efectiva y menos invasiva que la laparotomía tradicional (1).

Se lleva a cabo una resección amplia del divertículo con anastomosis término-terminal del segmento ileal. La extensión de la resección se determina según los hallazgos intraoperatorios: si no existe masa palpable en la luz del íleon y el remanente onfalomesentérico es de base estrecha, se realizará un cierre primario del defecto.

Sin embargo, si la base del divertículo es ancha, se palpa tejido heterotópico o existen alteraciones isquémicas o inflamatorias asociadas, se reseca el segmento intestinal afectado y se culminará con anastomosis término-terminal (4).

En la actualidad existe debate entre si operar o no los divertículos asintomáticos, habiéndose creado escalas de riesgo para tomar una decisión a este respecto. Una de las más utilizadas es la de Robijn et al., que valora cuatro factores: edad del paciente menor de 50 años, sexo masculino, presencia de banda fibrosa (tejido heterotópico) y longitud del divertículo mayor de 2 cm. Si el riesgo es ≥ 6 puntos, la resección está recomendada (3,4).

En conclusión, el conocimiento de la embriología, presentación clínica y características radiológicas del divertículo de Meckel puede ayudar en el diagnóstico temprano del mismo y de sus posibles complicaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Levy AD, Hobbs CM. From the Archives of the AFIP. Meckel Diverticulum: Radiologic Features with Pathologic Correlation. *Radiographics*. 2004;24:565-87. DOI: 10.1148/rg.242035187
2. Al Jabri KA, El Sherbini A. Small Bowel Obstruction due to Meckel's Diverticulum: A Case Report. *Oman Medical Journal*. 2012; 27 (1):e029. DOI: 10.5001/omj.2012.18
3. Kotha VK, Khandelwal A, Saboo SS, Shanbhongue AKP, Virmani V, Marginean EC, et al. Radiologist's perspective for the Meckel's diverticulum and its complications. *Br J Radiol*. 2014;87(1037):2013074. DOI: 10.1259/bjr.20130743
4. Kuru S, Kismet K. Meckel's diverticulum: clinical features, diagnosis and management. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018;110(10):726-32. DOI: 10.17235/reed.2018.5628/2018

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Garrido Márquez I, Dávila Arias C, Moya Sánchez E. Divertículo de Meckel como causa de obstrucción intestinal. *Actual Med*. 2021; 106(812): 99-102. DOI: 10.15568/am.2021.812.cc06

APLICACIÓN TERAPÉUTICA DEL ÁCIDO HIALURÓNICO PARA ARMONIZACIÓN BUCOFACIAL. UN CASO CLÍNICO

THERAPEUTIC APPLICATION OF HYALURONIC ACID FOR BUCCO-FACIAL HARMONY. A CLINICAL CASE

Rosario Martínez, Rosario; Sorbera, Lucas; Rodríguez, Ismael Ángel

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

Recibido: 27/07/2020 | Revisado: 03/08/2020 | Aceptado: 21/08/2020

DOI: 10.15568/am.2021.812.cc07

Actual Med. 2021; 106(812): 103-106

Caso Clínico

RESUMEN

Objetivo: Presentar un caso clínico donde se utilizó el ácido hialurónico como biomaterial para armonizar la región bucofacial.

Método: Una paciente de 46 años de edad recibió tratamiento con ácido hialurónico (Restylane KISSE). El biomaterial fue colocado en la dermis de la piel en las zonas de los contornos labiales superior e inferior que habían perdido su delineado, en las pilastras del filtrum del labio superior que eran imperceptibles y en surcos muy marcados de las comisuras labiales.

Resultados: El tratamiento con el ácido hialurónico mostró cambios clínicos inmediatos que se mantuvieron al mes de realizado el control. Estos cambios se caracterizaron por contornos labiales más definidos, resalte de las pilastras del labio superior y surcos más atenuados a nivel de comisuras.

Conclusiones: El ácido hialurónico utilizado permitió armonizar la región bucofacial en zona de los labios, dicho tratamiento generó cambios clínicos inmediatos que se mantuvieron en el tiempo sin producir alteraciones en los tejidos.

Palabras Clave:

Ácido hialurónico;
Armonización bucofacial;
Tratamiento clínico.

ABSTRACT

Aim: To show a clinical case where hyaluronic acid was used to improve bucco-facial zone.

Methods: We present a case of a patient, a 46 years old woman. Hyaluronic acid (RestylaneKisse) was injected in upper and lower overall (that had lost its outline), in upper philtral columns and marionette lines.

Results: Hyaluronic acid treatment showed clinical changes. These changes were, uniform contour lip, increased volume in the philtral columns and hydrated skin.

Conclusion: The clinical case showed that the hyaluronic acid improved the lips, the skin, and the marionette lines. This treatment produced clinical changes that were maintained in time without alterations in the tissues.

Keywords:

Hyaluronic acid;
Bucco-facial;
Clinic treatment.

INTRODUCCIÓN

El Ácido Hialurónico (AH), hialurano o hialuronato es un componente fundamental de los tejidos conectivos del organismo humano. Se trata de un glicosaminoglicano constituido por una molécula rígida, lineal, de alto peso molecular (100-10000 KDa) y muy larga, que en condiciones acuosas adopta una organización plegada y globular. Cada molécula de AH, está presente en la forma de una cadena de hidra-

tos de carbono libres, no sulfatado y compuesta por N-acetilglucosamina (GlcNAc) y ácido glucurónico (GlcA) (1,2). Debido a sus propiedades fisicoquímicas, como biodegradabilidad y biocompatibilidad (3), presenta una amplia gama de aplicaciones clínicas (2). En la actualidad el AH es utilizado en armonización bucofacial con el fin de lograr el relleno de arrugas, corregir asimetrías, armonizar perfiles faciales cóncavos, convexos y tratar cambios degenerativos que aparecen en el ser humano en el proceso de envejecimiento. Existen una variedad de productos

Correspondencia

Antonio Jesús Láinez Ramos-Bossini

Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba

C/Haya de la Torre, s/n. Pabellón Argentina. Córdoba, República Argentina

E-mail: romar111@hotmail.com

comerciales de AH los cuales se diferencian por los diferentes grados de crosslinking o entrecruzamiento, propiedad que influye en su biodegradabilidad y por tanto debe considerarse en virtud del caso clínico a tratar (4).

Las arrugas vinculadas a la zona peribuca, se asocian a procesos de envejecimiento del tercio facial inferior, que se producen a partir de la tercera década de vida y que su etiología radica, por un lado, en factores intrínsecos como cambios hormonales y genéticos, y, por otro lado, en factores extrínsecos como la exposición a rayos ultravioletas, hábitos alimenticios, estrés y el fumar (6). En este artículo, se presenta un caso clínico, donde la presencia de arrugas peribucales fue tratada mediante la utilización de AH.

CASO CLÍNICO

A-Presentación del caso clínico:

Presentamos el caso de una mujer de 46 años de edad, cuyo motivo de la consulta fue la presencia de arrugas a nivel de su contorno labial. Al realizar la anamnesis la paciente poseía un buen estado de salud general y ninguna patología sistémica. Para la realización del diagnóstico se procedió al examen clínico facial, observando las proporciones de los tercios faciales, superior, medio e inferior. Dicho análisis se complementó con la toma de fotos de frente y perfil, definiendo el biotipo facial de la paciente como dolicofacial. Así mismo, en el examen clínico bucal no se observaron alteraciones en la oclusión y existía una relación intermaxilar en equilibrio.

Posteriormente se procedió al análisis del tercio facial inferior vinculado al contorno labial, donde se identificó una semimucosa de labios de color rosado característico, y la pérdida del contorno labial superior e inferior. Además, las pilastras del filtrum del labio superior eran imperceptibles, la piel del labio superior presentaba pérdida de firmeza, pequeñas arrugas peribucales y existían surcos marcados a nivel de las comisuras labiales llamados también “surcos de marioneta” (Figura 1).

Identificados los problemas descritos anteriormente, la propuesta de tratamiento consistió en la utilización de AH para devolver volumen a las zonas afectadas dando forma a las pilastras del labio superior, delinear el borde de los labios en la unión de la piel y la semimucosa labial y atenuar los surcos a nivel de las comisuras (17).

La paciente fue informada de los problemas identificados y del tratamiento propuesto, los cuales fueron avalados mediante la firma del consentimiento informado.

B-Tratamiento:

El protocolo de tratamiento desarrollado fue el siguiente: desinfección de la piel con gasas y alcohol, posterior colocación de anestesia en crema a base de benzocaína, lidocaína 10% y procaína. Transcurridos 15 minutos se limpió con alcohol la zona a tratar y se procedió a la colocación del producto comercial de AH Restylane® KISSE (Galderma, Upsala, Suiza) (20mg/ml de AH, 3mg/ml de clorhidrato de lidocaína y solución salina taponada pH 7). Se realizó el perfilado del labio superior e inferior con técnica de retroinyección depositando el material en la unión



Figura 1. Frente (A) y perfil (B) del paciente, se observan contornos labiales con pérdida de delineado, las pilastras del labio superior imperceptibles y la presencia de surcos en las comisuras y en la zona peribuca (flechas negras).

de la semimucosa de los labios y la piel y a nivel de la dermis, con la finalidad de marcar el contorno de los mismos (7). En relación al tratamiento de las pilastras del labio superior, se incidió con la aguja a nivel del borde externo del arco de cupido hacia la base de la nariz y posteriormente, se depositó AH por técnica de retroinyección. En los surcos a nivel de las comisuras se depositó AH siguiendo la dirección del surco.

Por último, se realizaron suaves masajes con vaselina sólida para distribuir el material en todas las zonas tratadas. El procedimiento terapéutico fue realizado en el ámbito privado y en una sola cita.

C-Seguimiento de resultados:

A las 48 horas, se realizó un control clínico de frente y perfil de la cara de la paciente. Se observó la presencia de inflamación en la zona tratada, enrojecimiento y aumento de volumen en los labios y pilastras del labio superior, tres signos frecuentes luego de la colocación de este biomaterial, los cuales desaparecieron a las 72 horas. A los 30 días de la intervención, se realizó el examen clínico habitual y se tomaron las fotografías.

Se observó que la semimucosa de los labios estaba firme al tacto e hidratada, el perfilado labial estaba uniforme y con un contorno simétrico. Las pilastras del labio superior se observaron definidas y los surcos más atenuados a nivel de las comisuras. A estos cambios se les asoció una mayor hidratación de la piel y no se observaron alteraciones de los tejidos en las zonas tratadas.

La paciente manifestó estar conforme con los resultados obtenidos (Figura 2).

DISCUSIÓN

El tratamiento con el ácido hialurónico mostró en la paciente cambios clínicos significativos que se caracterizaron por aumento de volumen inmediato y de forma uniforme en las zonas tratadas. A los 30 días de la intervención, se observó que la armonización labial obtenida en el inicio del tratamiento se mantenía y se caracterizó por unos contornos labiales más perfilados, surcos más atenuados a nivel de comisuras y un resalte de las pilastras del labio superior. A estos cambios se les asoció una mayor hidratación de la piel y no se observaron alteraciones de los tejidos en las zonas tratadas (Figura 2). Los resultados estéticos obtenidos fueron posibles en razón de las propiedades viscoelásticas del AH, su capacidad de retener agua y la estimulación en la formación de fibras de colágeno en el tejido conectivo (2,4). El mantenimiento de las correcciones estéticas logradas pasados los 30 días dependen fundamentalmente de la cantidad inyectada, el metabolismo de cada individuo, la técnica realizada y el grado de entrecruzamiento o crosslinking del biomaterial a utilizar (5). En este sentido, una de las limitaciones que presentan estos tratamientos es que los cambios generados son temporales debido a la biodegradación del biomaterial, y por este motivo los diferentes tratamientos de entrecruzamiento que poseen los distintos productos comerciales de AH buscan retardar dicho fenómeno (9). En el caso clínico se utilizó RESTYLINE KISSE, que es considerado por los fabricantes como un biomaterial de entrecruzamiento intermedio y genera un efecto de volumen moderado, de ahí que sea recomendado en la zona de labios. Es necesario destacar que existen también otros biomateriales de relleno dérmico (10), sin embargo, el AH es actualmente el biomaterial de elección para el tratamiento de la región peribucal



Figura 2. Frente (A) y perfil (B) del paciente, a los 30 días de la colocación de AH. Se observan las correcciones obtenidas en las zonas tratadas.

por las razones que anteriormente se exponen (6,11-13,17). Asimismo, en ocasiones el AH tiene un uso combinado con la toxina botulínica. La colocación de toxina botulínica tipo A en músculos específicos impide la contracción muscular y con ello evita la formación de arrugas (8). Si bien está demostrada la eficacia en el uso de ambos productos para lograr detener la aparición de arrugas en el tercio facial inferior (6), en este caso clínico las arrugas no eran dinámicas, es decir, no involucraban la contracción muscular, y por esa razón no se utilizó esta terapia. Asimismo, si bien se han descrito algunos efectos no deseados derivados del tratamiento con AH, como la aparición de hematomas o la formación de granulomas o necrosis de los tejidos producidos por la inyección de AH, en este caso clínico no se observaron dichas alteraciones (19). Por otro lado, se ha descrito que está contraindicado su aplicación en pacientes embarazadas y en la lactancia (12).

En conclusión, el caso clínico mostró que el tratamiento con ácido hialurónico de entrecruzamiento intermedio permitió armonizar la región bucofacial de los labios y que dicho tratamiento generó cambios clínicos inmediatos que se mantuvieron en el tiempo, sin producir alteraciones clínicas de los tejidos en la zona tratada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ross MH, Wojcech P. Histología texto y Atlas. 7 edición. Wolters Kluwer;2015.
- Gupta RC, LalR, Srivastava A, Sinha A. Hyaluronic acid: Molecular mechanisms and therapeutic trajectory. *Front Vet Sci.* 2019; 6: 192. DOI: 10.3389/fvets.2019.00192
- Salwowska NM, Bebenek KA, Żądło DA, Wcisło-Dziadecka DL. Physiochemical properties and application of hyaluronic acid: a systematic review. *J Cosmet Dermatol.* 2016;15:520--526. DOI: 10.1111/jocd.12237
- Santoro S, Russo L, Argenzio V, Borzacchiello A. Rheological properties of cross-linked hyaluronic acid derma fillers. *J Appl Biomater Biomech.* 2011; 9: 127-136. DOI: 10.5301/JABB.2011.8566
- Klein AW. The art and science of injectable hyaluronic acids. *Plast Reconstr Surg.* 2006; 117 (3):35S.
- Mannino GN, Lipner SR. Current concepts in Lip Augmentation. *Cutis.*2016; 98 (5): 325-329.
- Byrne PJ, Hilger PA. Lip augmentation. *Facial Plast Surg.* 2004; 20:31-38. DOI: 10.1055/s-2004-822956
- Carruthers A, Carruthers J. Toxina Botulínica .4 edición. Elsevier: Barcelona. 2018.
- Joy RA, Vikkath N, Ariyannur PS. Metabolism and mechanisms of action of hyaluronan in human biology. *Drug Metab Pers Ther.* 2018; 33: 15-32. DOI: 10.1515/dmpt-2017-0031
- Sánchez-Carpintero, Candelas D, Ruiz-Rodríguez R. Dermal Fillers: Types, Indications, and Complications. *Actas Dermosifiliogr.*2010;101(5):381–393. DOI: 10.1016/s1578-2190(10)70660-0
- Maytin EV. Hyaluronan: More than just a wrinkle filler. *Glycobiology.* 2016; 26; (6): 553–559. DOI: 10.1093/glycob/cww033
- Rohrich RJ, Ghavami A, Crosby MA. The Role of Hyaluronic Acid Fillers (Restylane)in Facial Cosmetic Surgery: Review and Technical Consideration. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120 ;(6):41s-54s. DOI: 10.1097/01.prs.0000248794.63898.0f
- Prasetyo AD, Prager W, Rubin MG, Moretti EA, Nikolis A. Hyaluronic acid fillers with cohesive polydensified matrix for soft-tissue augmentation and rejuvenation: a literature review. *Clin Cosmet Invest Dermatol.*2016;(9): 257–280. DOI: 10.2147/CCID.S106551
- Chiu A, Fabi S, Dayan S, Nogueira A. Lip Injection Techniques Using Small-Particle Hyaluronic Acid Dermal Filler. *J Drug Dermatol.* 2016 ;1;15(9):1076-82.
- Ballin AC, Brandt FS, Cazzaniga A. Dermal fillers: an update. *Am J Clin Dermatol.* 2015;16(4):271-283. DOI: 10.1007/s40257-015-0135-7
- Mochizuki M, Aoi N, Gonda K, Hirabayashi S, Komuro Y. Evaluation of the In Vivo Kinetics and Biostimulatory Effects of Subcutaneously Injected Hyaluronic Acid Filler. *Plast Reconstr Surg.* 2018;142(1):112-121. DOI: 10.1097/PRS.0000000000004496
- Sahan A, Funda T. Four-point injection technique for lip augmentation. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2018;27(2):71-73.
- Fernández-Aceñero MJ, Zamora E, Borbujo J. Granulomatous foreign body reaction against hyaluronic acid: report of a case after lip augmentation. *Dermatol Surg.* 2003;29(12):1225-1226. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2003.29392.x

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Rosario Martínez R, Sorbera L, Rodríguez IA. Aplicación terapéutica del ácido hialurónico para armonización bucofacial. Un caso clínico. *Actual Med.* 2021; 106(812): 103-106. DOI: 10.15568/am.2021.812.cc07

FALLO RENAL POR AMILOIDOSIS SECUNDARIA A ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO. A PROPÓSITO DE UN CASO

RENAL FAILURE DUE TO AMYLOIDOSIS SECONDARY TO ADULT STILL'S DISEASE. A CASE REPORT

Borrego García, Elena¹; Pérez Moyano, Sara²; Ruiz Sancho, Andrés Luis³

¹ Facultativo especialista en Nefrología, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España.

² Facultativo especialista en Medicina Interna, Hospital comarcal de Baza, Granada, España.

³ Facultativo especialista en Medicina Interna, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España.

Recibido: 09/05/2020 | Revisado: 19/06/2020 | Aceptado: 26/06/2020

DOI: 10.15568/am.2021.812.cd01

Actual Med. 2021; 106(812): 107-108

Cartas al editor

Sr. Editor,

La enfermedad de Still del adulto es una entidad reumática inflamatoria rara con una incidencia de 1-4 casos por 100.000 habitantes/año, etiología desconocida y afectación sistémica con clínica inespecífica (1-5). Como complicaciones se han descrito pocos casos de amiloidosis secundaria (4,5).

Describimos el caso de un paciente de 55 años, antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y clínica desde hacía 10 años, de poliartralgia generalizada, mialgias y fiebre intermitente. Ingresó por cuadro de disminución de conciencia, de diuresis y astenia con pérdida de peso (en los últimos meses), junto a odinofagia sin lesiones exudativas en faringe, hepatoesplenomegalia sin adenopatías y erupción maculopapular no pruriginosa en espalda, tronco y raíz de extremidades y tensión arterial 92/77 mmHg, Tª 39°C, diuresis <420 ml en 24 horas, edemas importantes hasta raíz de muslos.

En analítica destacaba, creatinina 8,4 mg/dl, urea 270 mg/dl, pH 7.2, bicarbonato 15 mEq/l, potasio 6.25 mEq/L, PCR 399 mg/l, Hb 9.3 gr/dl, leucocitosis de 23.000 con neutrofilia del 90%, proteinuria 9.2 gr/24h e hipoalbuminemia de 2 gr/dl, ferritina de 2035 mcg/L, VSG 109 mm/h, GOT 107 U/L, GPT 221 U/L, GGT 257 U/L y FA 395 mg/dl. Procalcitonina, factor reumatoide y perfil tiroideo en rango. Hemocultivos, urocultivos, coprocultivo y serología para *rubeola*, *parotiditis*, *CMV*, *virus Epstein-Barr*, *parainfluenza*, *influenza A*, familia herpes virus, hepatitis B y C, *VIH*, todo negativo. Perfil de autoinmunidad en rango de normalidad (anti cuerpos antinucleares, anti DNA, anti Sm, anti

RNP, anti Ro, anti La, anti receptor de fosfolipasa A2, anti membrana basal glomerular, ANCA, complemento C3, C4, inmunoglobulinas, crioglobulinas y proteinograma con inmunofijación en sangre y orina). Ecografía renal, TAC y RMN craneal y toracoabdominopélvico, fondo de ojo, ecocardiograma transesofágico y punción lumbar, todo anodino. En radiografías simples de articulaciones, lesiones erosivas crónicas en columna cervicodorsal, tarsos y carpos más signos de osteoporosis.

Se programó hemodiálisis urgente ante el fallo renal (y total 11 sesiones) y se administró empíricamente Daptomicina y piperacilina/tazobactam ajustado a función renal.

Por los datos arrojados y la persistencia del cuadro febril, se realiza diagnóstico diferencial con fiebre de origen desconocido y se asocia caspofungina al tratamiento. Ante la sospecha por exclusión, de enfermedad de Still se complementa estudio microbiológico para *Mycoplasma ssp* y *Chlamydia pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira*, fiebre tifoidea, *Toxoplasma gondii*, fiebre Q y *Brucella melitensis*, mantoux, booster, sífilis, resultando negativos. Por la persistencia del fallo renal se realiza biopsia renal, observándose material amiloide. Con el posible diagnóstico de amiloidosis secundaria a enfermedad de Still del adulto, se inició tratamiento con bolos de corticoides (0.5 mg/Kg/día) durante tres días y anakinra 100 mg/día, evidenciándose normalización de los reactantes de fase aguda (PCR 3 mg/l, ferritina 275 mcg/l, VSG 15 mm/h, leucocitos 10.090) y permaneciendo el paciente afebril. A los 10 días éste falleció por distrés respiratorio del adulto.

Correspondencia

Elena Borrego García

FEA Nefrología

Avda del Conocimiento, s/n · 18016 Granada

E-mail: eborregogarcia@gmail.com

La incidencia de amiloidosis en la enfermedad de Still es desconocida. Es una complicación rara que probablemente aparece en el transcurso de esta entidad cuando además está mal controlada y evolucionada en el tiempo, por lo que concluimos que sería muy importante un diagnóstico precoz y tratamiento eficaz para alcanzar un pronóstico vital favorable y evitar este tipo de complicaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miller ML, Aaron S, Jackson J, Fraser P, Cairns LI, Hoch S. HLA gene frequencies in children and adults with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1985; 28:146-50. DOI: 10.1002/art.1780280207
2. Fauter M, Gerfaud-Valentin M, Delplanque M, Georjin-Lavialle S, Sève P, Jamilloux Y. Adult-onset Still's Disease Complications. *Rev Med Interne.* 2020;41(3):168-179. DOI: 10.1016/j.revmed.2019.12.003.
3. Wouters JM, Van der Veen J, Van de Putte LB, De Rooij DJ. Adult onset Still's disease and viral infection. *Ann Rheum Dis.* 1988;47:764-7. DOI: 10.1136/ard.47.9.764
4. Govoni M, Bortoluzzi A, Rossi D, Modena V. How I treat patients with adult onset Still's disease in clinical practice. *Autoimmunity Reviews.* 2017;16(10):1016-1023. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.07.017
5. Delplanque M, Pouchot J, Ducharme-Benard S, Fautrel BJ, Benyamine A, Daniel L, et al. AA amyloidosis secondary to adult onset Still's disease: About 19 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(1):156-165. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.08.005.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Borrego García E, Pérez Moyano S, Ruiz Sancho AL. Fallo renal por amiloidosis secundaria a enfermedad de Still del adulto. A propósito de un caso. *Actual Med.* 2021; 106(812): 107-108. DOI: 10.15568/am.2021.812.cd01

SEGUIMIENTO TRAS POLIPECTOMÍA COLORRECTAL: UNA OPORTUNIDAD DE ORO PARA ESTABLECER PROTOCOLOS DESDE LAS UNIDADES DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA

COLORECTAL POLYPECTOMY FOLLOW-UP: AN OPPORTUNITY TO ESTABLISH PROTOCOLS FROM THE DIGESTIVE ENDOSCOPY UNITS

Díaz Alcázar, María del Mar; García Robles, Adelina; Martín-Lagos Maldonado, Alicia
UGC Aparato Digestivo. Hospital Universitario Clínico San Cecilio de Granada (España).

Recibido: 05/10/2020 | Revisado: 12/10/2020 | Aceptado: 09/11/2020

DOI: 10.15568/am.2021.812.cd02

Actual Med. 2021; 106(812): 109-110

Cartas al editor

Sr. Editor,

El número de pacientes que se someten a procedimientos endoscópicos está aumentando significativamente, y una de las principales indicaciones de colonoscopia es el seguimiento tras resección de pólipos y/o cáncer colorrectal. Con el empleo de endoscopia de alta definición, la prevalencia de adenomas se estima en hasta el 70% de la población cribada, lo que obliga a establecer políticas conservadoras para evitar la sobrecarga de las unidades de endoscopia digestiva y el consumo excesivo de recursos en sistemas sanitarios con recursos limitados (1). Por ello, antes de solicitar una colonoscopia por esta indicación se debe tener en cuenta que no todos los pólipos tienen potencial maligno y que no todos los individuos con antecedente de pólipos tienen riesgo aumentado de recurrencia (2). Además, aunque la mayoría de tumores se desarrollan a partir de pólipos premalignos, el proceso requiere muchos años de evolución (2).

Las recomendaciones para el seguimiento de lesiones de premalignas de colon se modifican continuamente. Por ejemplo, según la guía de la Asociación Española de Gastroenterología y la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria de 2018 se recomienda colonoscopia a los 3 años cuando hay tres o más lesiones no avanzadas, considerando lesiones avanzadas aquellas de ≥ 10 mm, con histología vellosa o con displasia de alto grado, además de lesiones serradas de ≥ 10 mm o con displasia de cualquier grado (3). Sin embargo, guías clínicas publicadas poco después, como la de la Sociedad Británica de Gas-

troenterología en 2019 y la actualización de 2020 de la Sociedad Europea de Endoscopia Digestiva ya recomiendan que haya al menos 5 pólipos premalignos no avanzados para mantener esta recomendación de colonoscopia a los 3 años, además de no considerar la histología vellosa como lesión avanzada (1,2).

Estas guías utilizan como principio fundamental el equilibrio entre la eficacia del seguimiento endoscópico, la seguridad de los pacientes y la sobrecarga de las unidades de endoscopia digestiva (1). Asegurar la ausencia completa de pólipos premalignos en una colonoscopia basal de calidad, con limpieza adecuada, es una herramienta más importante en la prevención del cáncer colorrectal que el seguimiento sucesivo (1,2). Por otra parte, se considera que las colonoscopias diagnósticas implican un riesgo bajo de complicaciones, pero este riesgo puede aumentar en individuos de edad avanzada o con comorbilidades (1).

En definitiva, se requiere un esfuerzo conjunto de los especialistas de Aparato Digestivo y Atención Primaria para la aplicación rigurosa de estas recomendaciones guiadas por la mejor evidencia científica disponible actualmente con el fin último de la prevención primaria del cáncer colon, minimizando los riesgos a los que se exponen los pacientes cuando se someten a procedimientos invasivos. Dada la prevalencia de estas lesiones, la evidencia disponible es numerosa y las recomendaciones se modifican continuamente, por lo que es necesario un esfuerzo constante de actualización. Por ello, los especialistas de Aparato Digestivo deberían fa-

Correspondencia

María del Mar Díaz Alcázar

Hospital Universitario Clínico San Cecilio

Avda de la Investigación, s/n · 18016 Granada

E-mail: mmardiazalcazar@gmail.com

vorecer la labor del médico de Atención Primaria con la elaboración de protocolos locales. Además, el desarrollo tecnológico actual permite disponer de herramientas de comunicación telemática bidireccional rápida para facilitar la aplicación de estos documentos de consenso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hassan C, Antonelli G, Dumonceau JM, Regula J, Bretthauer M, Chaussade S, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2020. *Endoscopy* 2020;52(8):687-700. DOI: 10.1055/a-1185-3109
2. Rutter MD, East J, Rees CJ, Cripps N, Docherty J, Dolwani S, et al. British Society of Gastroenterology/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland/Public Health England post-polypectomy and post-colorectal cancer resection surveillance guidelines. *Gut* 2020;69:201-23. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319858.
3. Cubiella J, Marzo-Castillejo M, Mascort-Roca JJ, Amador-Moreno FJ, Bellas-Beceiro B, Cofent-Vilaplana J, et al. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y prevención del cáncer colorectal. Actualización 2018. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(9):585-596. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2018.07.012

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Díaz Alcázar MM, García Robles A, Martín-Lagos Maldonado A. Seguimiento tras polipectomía colorrectal: una oportunidad de oro para establecer protocolos desde las Unidades de endoscopia digestiva. *Actual Med*. 2021; 106(812): 109-110. DOI: 10.15568/am.2021.812.cd02

UN NEUROFIBROMA ESPECIAL, NEUROFIBROMA PLEXIFORME

A SPECIAL NEUROFIBROMA, PLEXIFORM NEUROFIBROMA

Pérez-López, Israel¹; Herrera-García, Jose David²

¹Unidad de Gestión Clínica de Dermatología Médico Quirúrgica y Venereología. Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España.

²Unidad de Gestión Clínica de Neurología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España.

Recibido: 04/07/2019 | Revisado: 08/09/2019 | Aceptado: 25/09/2019

DOI: 10.15568/am.2021.812.cd03

Actual Med. 2021; 106(812): 111-112

Cartas al editor

Palabras Clave:

Neurofibroma plexiforme;
Neurofibromatosis;
Facomatosis.

Keywords:

Plexiform neurofibroma;
Neurofibromatosis;
Phacomatosis.

Estimado editor,

La neurofibromatosis tipo I es una enfermedad genética autosómica dominante con penetrancia completa y expresividad variable (1,2). Se caracterizan por la asociación de manifestaciones neurológicas y cutáneas (mancha café con leche, neurofibromas, efélides axilares o inguinales), que a menudo, son lo suficientemente específicas para permitir un diagnóstico precoz (1,3).

Paciente de 35 años de edad sin antecedentes personales o familiares de interés. Acudió a la consulta de Dermatología por el crecimiento lento y progresivo de una placa de 9 cm de diámetro, de consistencia elástica, situada en zona torácica derecha (figura 1). Al explorar a la paciente encontramos múltiples pápulas milimétricas de color piel distribuidas por el tronco, las cuales se correspondía con neurofibromas, 6 manchas café con leche y efélides axilares. La revisión oftalmológica evidenció la presencia de nódulos de Lynch. El estudio histológico de la lesión torácica fue informado de neurofibroma. Con esto, realizamos el diagnóstico de neurofibromatosis tipo I, confirmando la presencia de un neurofibroma plexiforme.

El diagnóstico diferencial a considerar con los neurofibromas plexiformes incluye: meningiomas ectópicos, neurinomas, neurilemomas, hemangiomas, sarcomas, nevus intradérmicos o nevus congénitos.



Figura 1. Placa de 9 cm y consistencia elástica situada en zona torácica derecha

También, en ocasiones, los linfomas pueden debutar con lesiones similares. Los neurofibromas tiene potencial de malignización, el cual, varía según las series entre el 2 y el 5% de los casos, siendo más alta en los neurofibromas plexiformes (1,4,5). Las lesiones malignas son la principal causa de muerte de los pacientes con NF 1 ya sea como degeneración sarcomatosa de un neurofibroma preexistente o como formación de novo ^{5,6}. El tipo de malignización es, por lo general, hacia un tumor maligno de vaina neural

Correspondencia

Israel Pérez López

Hospital Universitario San Cecilio

Av. del Conocimiento, s/n · 18016 Granada

E-mail: ipl_elmadrono@hotmail.com

periférica. Se sospecha en pacientes con NF 1 que presentan un aumento súbito de volumen de una lesión preexistente o, por la aparición de nuevos síntomas (5,6). Concluimos, por tanto, que la importancia de conocer esta variedad poco frecuente de neurofibroma radica en dos aspectos fundamentales. Por sí mismo es criterio diagnóstico de neurofibromatosis tipo I y el potencial de malignización es mayor en esta variedad de Neurofibromas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cimino PJ, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1. *Handb Clin Neurol.* 2018;148:799-811. DOI: 10.1016/b978-0-444-64076-5.00051-x
2. Dupuis L, Nezarati MM. Neurofibromatosis type 1 as an example of autosomal dominant inheritance. *Pediatr Dermatol.* 2001;18:445. DOI: 10.1046/j.1525-1470.2001.01976.x
3. Serdaroglu E, Konuskan B, Karli Oguz K, Gurler G, Yalnizoglu D, Anlar B. Epilepsy in neurofibromatosis type 1: Diffuse cerebral dysfunction? *Epilepsy Behav.* 2019;98 (Pt A):6-9. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.06.022
4. Pecoraro A, Arehart E, Gallentine W, Radtke R, Smith E, Pizoli C, Kansagra S, Abdelnour E, McLendon R, Mikati MA. Epilepsy in neurofibromatosis type 1. *Epilepsy Behav.* 2017;73:137-141. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.05.011
5. Ferner RE. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *Lancet Neurol.* 2007;6:340-51. DOI: 10.1016/s1474-4422(07)70075-3
6. Choudhary SV, Dhope AA, Singh R, Tidke P. Plexiform Neurofibroma Overlying Giant Café-au-lait Macule. *Indian Dermatol Online J.* 2017;8:159-60. DOI: 10.4103/2229-5178.202270

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Pérez-López I, Herrera-García JD. Un neurofibroma especial, neurofibroma plexiforme. *Actual Med.* 2021; 106(812): 111-112. DOI: 10.15568/am.2021.812.cd03

ENTRE EL SUEÑO Y LA VIVENCIA: EL ESPACIO DEL DOCENTE. EN HOMENAJE A ANTONIO CAMPOS MUÑOZ (SAN FERNANDO, CÁDIZ; 8 DE JULIO DE 1951)

BETWEEN THE DREAM AND THE EXPERIENCE: THE TEACHER'S SPACE. IN TRIBUTE TO ANTONIO CAMPOS MUÑOZ (SAN FERNANDO, CÁDIZ; JULY 8, 1951).

Santisteban-Espejo, Antonio A^{1,2}

¹ Unidad de Gestión Clínica de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

² Instituto de Investigación e Innovación Biomédica (INIBICA) de Cádiz.

Recibido: 18/02/2021 | Revisado: 08/03/2021 | Aceptado: 07/04/2021

DOI: 10.15568/am.2021.812.hca01

Actual Med. 2021; 106(812): 113-119

Historia, Conmemoraciones y Aniversarios

INTRODUCCIÓN

Las siguientes líneas son fruto de la conversación que, hace ahora algo más de nueve meses, sostuve con el profesor Antonio Campos Muñoz (San Fernando, Cádiz; 8 de julio de 1951) acerca del cometido vital de los sueños. Convenimos, entonces, que toda realización o conquista científica había constituido antes material de la imaginación, sustancia de las que están compuestos los proyectos, las aspiraciones vitales y los sueños. Surgidas en la oralidad del lenguaje, en el *aire semántico* del que ha hablado Emilio Lledó (1), adquieren ahora otra consistencia, la propia que exige la estructura de un artículo para una revista médica.

He pretendido con ello introducir una suerte de orden en el conjunto de reflexiones que aquel diálogo suscitó. De tal suerte que lo que inicialmente pretendía ser un estudio acerca de la función pedagógica de los sueños ha tomado los visos de transformarse en un homenaje. Un tránsito este que ha tenido lugar de manera natural hasta el punto de posicionarse como objetivo esencial. Pero, ¿acaso es de recibo hoy en día homenajear al que comparte todavía vivencias, palabras y encuentros con el mundo académico, científico y social? ¿no es, por contra, un acto de mal gusto? Se desliza aquí, por el puro peso de la tradición, la concepción establecida de que

todo homenaje debe concebirse, gestarse y darse al público en la hora más postrera. Frente a ello, levántense, contra esta tiranía de lo póstumo, las palabras de Ortega y Gasset (2):

«Es pues necesario [...] habituarse a detener la mirada sobre el vivir mismo, sin dejarse arrastrar por él en su movimiento hacia lo ultravital [...] Un esfuerzo semejante al de esta acomodación ocular se hace forzoso para contemplar la vida, en vez de acompañarla solidarizándose con sus impulsos. Entonces descubrimos en ella sus peculiares valores.»¹

Homenajear constituye, pues, una obligación del que se siente agradecido; y una obligación, además, de aplicación en vida. No se trata aquí de la mera gloria, es otra la misión real del individuo que concibe el agradecimiento como expresión de justicia. Sentirse agradecido en justicia constituye, por ende, un asunto de otra índole, que remite a una cuestión de mayor gravedad, a la reflexión acerca de lo inspirado y aprendido. Constituye, con precisión, una responsabilidad, es decir, un compromiso (*spóndeo*), ofrecer, a modo de presente, las reflexiones y los valores que una vida académica prolija han podido ofrecer; mostrar los vectores, que, al modo de las flechas del arquero, han conseguido atravesar el tiempo y acompañarán en adelante a la futura generación.

Estas reflexiones acerca de la actividad y la función del docente, en consecuencia, no son más que esto: una forma de traer a la memoria los recuerdos de las lecciones de Histología Médica de Aparatos y Sistemas que tuvieron lugar hace ahora trece años, en la antigua facultad de Medicina de la Universidad de Granada; vivencias que adquieren en el tiempo presente, y en estas palabras, la forma, la estructura y la voluntad de un homenaje.

LA CONDICIÓN VITAL DEL HOMENAJE

Los caracteres de una personalidad notable no debieran aguardar a que sea el recuerdo quien los ilumine. Esta tendencia natural a la espera supone en nuestro país una constante de triste y honda raigambre. Aflora, de manera periódica, con cada fallecimiento que suscita unas palabras de reconocimiento por parte de nuestra sociedad; es decir, toma cuerpo en la idea del *homenaje póstumo*. No obstante, es una condición injusta la que este exige de la vida, nada menos que verla agotarse para poder compartir lo que aquella supuso de ejemplar e irreplicable. Sorprendidos ante esta confusión, habremos de dirigir nuestra voluntad a aclararla, a transformar este mal hábito, empero, tan propio de nuestra cultura.

De lo contrario, ¿qué ofrecemos a la persona a cambio? ¿con qué llenamos nuestras manos para devolver el regalo de una vida admirable? En suma, ¿cómo hacemos justicia al homenajeado? Primero, interiorizando el imperativo siguiente: *que todo homenaje, toda palabra que se rescata a la memoria, debe gestarse en paralelo con la corriente vital del ser humano*.

Así, habremos de dar al homenajeado la posibilidad de religar su presencia actual con la ya acontecida. No es otra la misión particular del homenaje: revivir lo ocurrido, transitarlo de nuevo, traerlo al tiempo presente, es decir, actualizarlo. De suerte que, si el punto alcanzado en vida es digno de alabanza, el goce se apodera de la persona. Basta, pues, de redactar homenajes al amigo que ya no está. El homenaje es, en esencia, compromiso, lo es desde un punto de vista etimológico. Y el compromiso requiere, ante todo, tiempo, es decir, una vida en la que poder desarrollarse. Henos aquí, pues, con las razones para afirmar la imborrable condición vital de todo homenaje. Y, por ende, a su vez, de lo equivocado de imponer a esta actividad humana el carácter de póstuma.

SUEÑOS, VIVENCIAS Y ESPACIOS DOCENTES

¿Qué es soñar? Para todo aquel que confía el progreso de un país a lo que acontece en las aulas, es una cuestión de radical interés. Convendría, pues, dedicar a ello un curso completo en la formación temprana del docente. Es más, la recomendación de ubicar esta materia en los compases iniciales de su preparación, cuando apenas si alborea su conocimiento pedagógico, no responde al azar.

Es cuestión de general conocimiento que toda metodología constituye, antes que otra cosa, precisamente esto: un método, es decir, un camino que lleva hacia un cierto punto (*metha; odos*). Y así, nos hallamos en la contingencia de que cualquier método de enseñanza debe señalar su meta particular, el lugar concreto o el destino que pretende alcanzar. Es una cuestión topológica. Cuando en el año 1874, Aureliano Maestre de San Juan (1828-1890), pronunciaba las palabras siguientes en el discurso inaugural de la Sociedad Española de Histología, estaba proyectando su ciencia hacia un punto, es decir, indicando el propósito y el fin de su enseñanza (3):

«¿Podrá dudarse después de lo dicho de la gran importancia que entraña en lo porvenir para los adelantos de las ciencias médicas y naturales el positivo progreso y aclimatación de la Histología en las Facultades de Medicina? ¿Habrá quien dude ser la Histología indispensable para comprender y apreciar en su justo valor las principales asignaturas de la carrera, y cómo en virtud de su especial naturaleza se ha de considerar necesario su estudio, así como sucede actualmente con el de la anatomía descriptiva, topográfica y médico-quirúrgica, etc.? Es necesario cerrar los ojos a la luz para no ver en los adelantos de la ciencia histológica los de la medicina, así como el deber en que nos encontramos de propagarla y de contribuir a que sea su enseñanza oficial extensiva a las demás facultades de nuestra España [...]»²

Cuando en el año 2001, Campos escribía sobre los “Nuevos retos de la docencia e investigación en Histología” estableciendo como tal la construcción de tejidos artificiales capaces de sustituir a otros dañados por la enfermedad, estaba, del mismo modo, dirigiendo la docencia histológica hacia un fin preciso (4).

«La histología que, de sólitio, se ha enseñado en las facultades de medicina, odontología o de ciencias de la salud, ha adolecido, en general, de contenido médico. [...] La enseñanza de la

2

Maestre de San Juan A. Discursos leídos en la solemne inauguración de la Sociedad Histológica de Madrid. Imprenta de R. Labajos. Madrid; 1874., pp:19-20.

histología médica debería no obstante incorporarse a los programas de formación de otras especialidades médicas. [...] dicho conocimiento será necesario para la construcción de los tejidos nuevos que habrán de sustituir terapéuticamente a los primeros, alterados por algún tipo de patología. [...] La ingeniería tisular se nutre y se asienta en los conocimientos histológicos y recibe asimismo aportaciones de otras disciplinas fundamentales que ayudan al logro final del objetivo propuesto: la construcción de un nuevo tejido vivo y funcional capaz de sustituir con eficacia terapéutica al tejido original dañado.»³

En última instancia, se trata de dirigir la educación hacia un fin. Ahora bien, el fin resuelve siempre un camino, otorga sentido y culmina una trayectoria previa. Aplicada esta noción de sentido y fin al método docente, por ejemplo, en el caso de la enseñanza de la medicina: ¿no alcanza el estudiante su pleno desarrollo al observar el efecto benéfico de un tratamiento en la vida del paciente? ¿no ve, acaso, en el enfermo que sana, alcanzada la cima de su larga formación? Del mismo modo, podrían indicarse los fines docentes en los casos del estudiante de pintura, música y literatura, que adivinan en el cuadro, la partitura y el libro los fines de su empresa artística. Tan es así, tan consustancial a la práctica educativa es la determinación de sus fines, que incluso en períodos de inestabilidad manifiesta debiera justificarse; más, tal vez, que en otros pretéritos y alejados de la presente situación de incertidumbre.

Al centrar el foco en este ámbito, el del propósito de la enseñanza, sobreviene una interpretación simplista. Trátese de evitar caer en ella, por mor de no falsear la realidad. En este sentido, resulta evidente el fin particular de cada materia; la arquitectura, enseñar el arte del diseño y la construcción de los espacios, monumentos y edificios; la economía; la administración eficaz y razonable de los bienes; la psicología; el estudio de la mente y la conducta del animal. Pero una cosa es el fin particular, específico para cada disciplina, y otra el fin docente, transversal y que para su alcance requiere, por definición, la interdisciplinariedad. El fin específico está dado en los objetivos general y secundarios del plan académico; por el contrario, el fin docente no aparece en el plan de estudios, no está dado allí, y no se presta, por consiguiente, a su reproducción anual o semestral. Su definición obedece a otros criterios: es fruto de la relación entre el alumnado y el docente; aparece, dentro del entramado burocrático cotidiano, como un punto de contacto, justo donde intersecan la vocación del enseñar y los propósitos o sueños del que aprende. Así expuesta, la

relación docente, se desarrolla como un ir y un venir (*back and forth*) que va desde la experiencia del claustro, conocedor de las posibilidades reales que el sistema educativo aporta (y que aquí llamaremos *vivencias docentes*) y los propósitos que concibe el educando como realizables (y que aquí llamamos *sueños*). Un tercer elemento, la sociedad, se interpone entre ambos. Por lo pronto, el conjunto social espera una comunión provechosa de la relación educando-sistema educativo; aguarda, con razón, progresos en la vida económica, política y, ahora más que nunca, sanitaria; pero reclama, también, hartazgo, nuevas corrientes de pensamiento, mundos literarios y propuestas artísticas que permitan a la cultura continuar avanzando dentro del torrente de la historia. A modo de resumen, la Figura 1 representa, mediante un sencillo diagrama, este esquema de la relación entre el educando, el sistema educativo y la sociedad.

Si ahondamos en la cuestión de los sueños, véase cómo, esta constituye un aspecto grave para el desarrollo de un país: me refiero con ello al hecho de los sueños a los que aspiran sus generaciones en formación. Bien pudiera suceder que no hallasen encaje las necesidades (económicas, culturales, sanitarias, políticas, etc.) de una sociedad y lo que sus jóvenes están dispuestos a ofrecer para ello. Frustrados, ante esta falta de acople entre sus ideales y la cotidiana realidad que impone el trabajo, observaríamos a estos individuos dilatarse durante largos períodos de formación, hipertrofiando su currículo y ensanchando, en fin, cada vez más, la distancia entre los sueños y las vivencias. Así, dejándose gobernar por la pasividad que resulta del fracaso constante, acabaríamos por observar a una juventud carente de horizonte, sin una propuesta de sentido que guíe su camino; y, desorientados, convendríamos en designar a estas personas como miembros de una “generación perdida”. ¿Pero qué desacierto! ¿Pues no será, acaso, que no construimos firme el suelo para transitar entre el sueño y la vivencia?.

Nos encontramos, aquí, con el verdadero problema del docente, dificultad que le obliga a desarrollar su tarea, de manera constitutiva, en permanente tensión, oscilando entre dos polos que difícilmente tienden a la reunión: lo irreal de los sueños del educando y lo que de realizable tiene toda dimensión soñada. Propongo definir el ámbito en el que se ponen en práctica los métodos y estrategias pedagógicas orientados a esta reunión como *espacios docentes*. Conviene precisar que la disciplina encargada de estudiar esta materia, es decir, de la definición y análisis de los espacios docentes, entendidos, no como las zonas físicas donde se desarrolla la acción pedagógica, sino como los ámbitos adecuados hacia los que proyectar la enseñanza, constituye un campo de estudio, ni tan siquiera esbozado. Habrá, pues, que dotar a esta disciplina, en

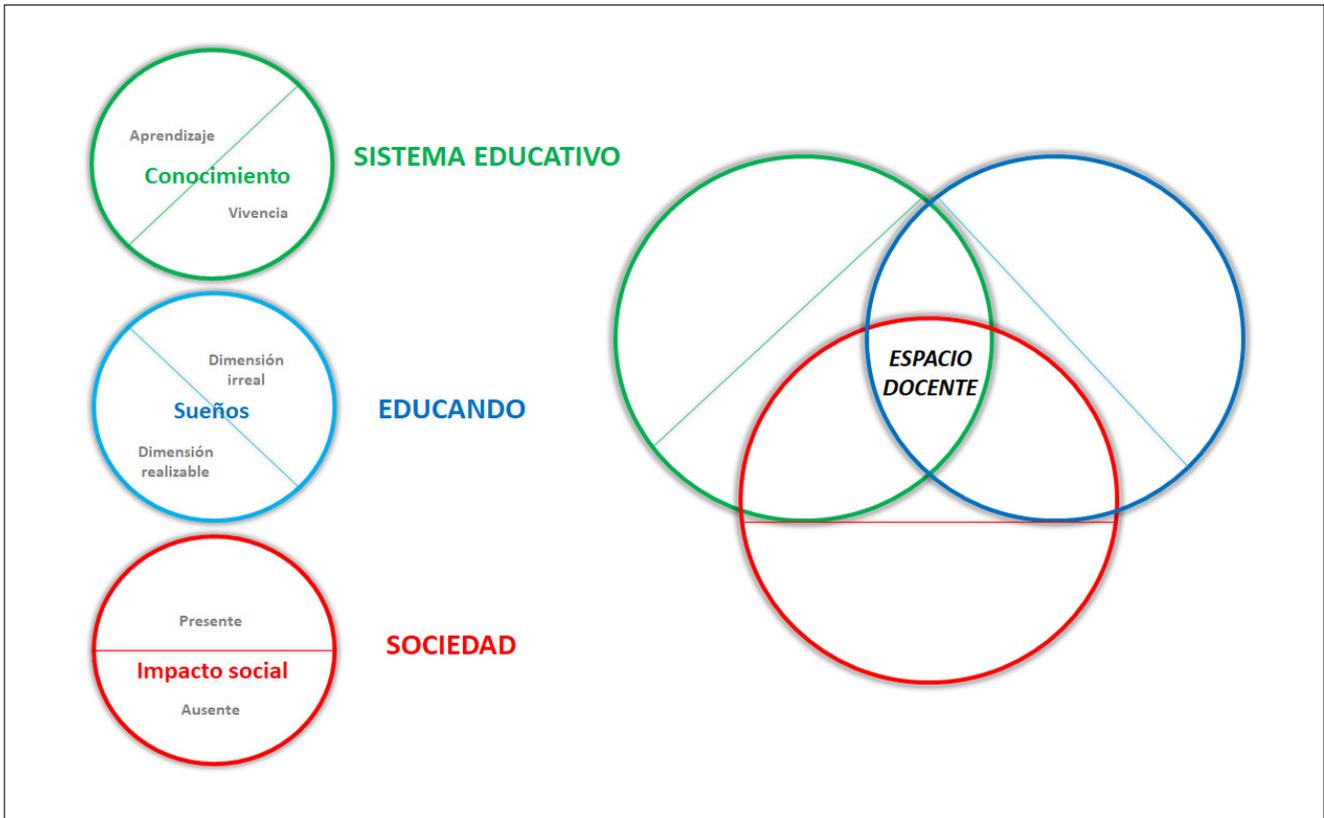


Figura 1. Diagrama que representa la relación entre el sistema educativo, el educando y la sociedad de acuerdo con el modelo de la topología docente. El sistema educativo aporta conocimiento, en forma de aprendizaje y de experiencias (vivencias). Por su parte, el educando alberga unos sueños que pueden ubicarse en dos dimensiones: irreal y realizable. Por último, la relación sistema educativo-educando puede tener o no impacto social. Los espacios docentes acontecen en la región donde intersecan estas tres regiones: la dimensión realizable de los sueños del educando, las vivencias del conocimiento aportadas por el sistema educativo y el impacto social.

primera instancia, de un nombre; y, habida cuenta de su fin específico, es decir, de la sistematización, aplicación y estudio de los espacios docentes a los distintos ámbitos del conocimiento, convendría llamarla *topología docente*. El *topos* docente es el lugar donde se desarrolla la acción pedagógica esencial: aproximar al alumnado que se forma por medio de distintas vivencias al terreno de sus sueños. Así, la *realización* de los sueños se pone en práctica en un *topos* más extenso que el aula, un curso académico o la propia enseñanza reglada. Requiere de una apertura a la sociedad, de una auténtica vivencia del conocimiento.

Pese a simular una definición abstracta, los espacios docentes pertenecen a una dimensión talitativa y práctica de la vida. ¿Cómo acceder, entonces, a ellos? Es un proceso bien conocido por el docente de vocación: promoviendo, favoreciendo y estimulando el desarrollo de vivencias docentes. Una vivencia docente es una experiencia del conocimiento, distinta, a todas luces, del habitual aprendizaje del conocimiento. Algunos ejemplos pueden ilustrar esta distinción: la participación en una tertulia literaria, política o científica, es una vivencia docente; la asistencia a una conferencia impartida por especialistas en historia, arte o ciencia es una vivencia docente; la elaboración de un programa de aprendizaje-servicio para la comunidad

es una vivencia docente; aún más: el desarrollo de un proyecto de investigación y la puesta en común de los resultados constituye, sin duda, una vivencia del conocimiento. En general, la vivencia docente comporta siempre una comunicación, un intercambio o una expresión y respuesta acerca de lo aprendido. Entonces, ¿quién, si no el docente, conocedor de los escenarios donde se genera, se debate y se comparte el conocimiento, para facilitar el acceso a ellos del alumnado? Tan admirable es la elaboración de una lección magistral sobre la histología de las sustancias blanca y gris como la recomendación de asistir a una conferencia impartida, al alimón, por especialistas en neurobiología, antropología y filosofía, y dedicada a la evolución cognitiva de la especie humana.

Estas cuestiones, por cierto, ocupaban siempre un espacio en las lecciones de histología a las que antes aludí. Recuerdo aún la exposición del concepto de *bioidanza* en el seno de aquellas sesiones que tenían lugar en la antigua facultad de medicina de la Universidad de Granada. Aludía, entonces, Antonio Campos, al incesante movimiento de los átomos y moléculas que nos constituyen a lo largo y ancho del orbe; realidad física y verdad cósmica que, transformadas en poema, pueden ser leídas en el *Canto a mí mismo* de Walt Whitman (5).

«Yo me celebro y me canto,
y cuanto hago mío será tuyo también,
porque no hay átomo en mí que no te pertenezca
[...]»⁴

Con el tiempo, como sucede con toda vivencia del conocimiento, ha sido posible transitar de nuevo aquel espacio docente, y volver a experimentar aquella vivencia, en la lectura de las palabras de Neil deGrasse (6):

«A mediados del siglo XX [...] nos dimos cuenta de que los átomos que componen nuestro cuerpo, los átomos que componen la vida se pueden identificar con lo que han hecho las estrellas desde hace millones de años. Hay clases de estrellas que producen todos los elementos que encontramos en la vida; producen todos esos elementos, después, hay una explosión que los esparce por toda la galaxia, y de ese enriquecimiento nacen nuevos sistemas estelares. [...] No solo es poéticamente verdadero, literalmente es verdad que somos polvo de estrellas. No estamos, simplemente, en este universo: el universo está en nosotros. Esto me dice que somos un participante en el desarrollo de esta historia cósmica. [...] Tenemos una unión biológica con todas las formas de vida en la tierra y tenemos una unión atómica con las estrellas del universo. Esto hace que sienta que pertenezco a un sitio; una sensación de importancia que no me coloca a mí en el centro. Nos pone a todos juntos en un sitio, en el que todos deberíamos preocuparnos por los demás.»⁵

Es natural interrogarse por el modo en que una noción como la de biodanza se introduce en el curso de una lección de histología. En general, este asunto bastaría para todo un ensayo sobre el arte de detener la clase, dejar en suspenso el contenido de la materia, y recomendar la lectura de un poema, la visita a un museo o la asistencia a una obra de teatro. En todo caso, estos instantes docentes amplían el horizonte cultural del alumnado; y de ellos, en nuestro caso, podemos afirmar que ocupaban un lugar preciso en la estructura de la lección. Sospecho, por ello, que la espontaneidad y la aleatoriedad constituían sus notas menos características y que, por el contrario, habían estado bien delimitadas en cuanto a su contenido a exponer y al momento más adecuado para ello.

Los que, como yo, asistieron con interés a aquellas lecciones de histología, son conocedores del orden que las dominaba, de los esquemas a pizarra comple-

ta que apuntalaban su estructura; pese a ello, aquellos momentos ampliaban los límites de la lección, y llevaban, si se me permite la expresión, a la imaginación un tanto más allá, para después retrotraerla al aula, al papel y a la madera fría de la banqueta de estudio.

Si hemos dado en llamar *espacios docentes* a aquellos lugares o momentos del proceso enseñanza-aprendizaje en los que las vivencias promovidas por la comunidad educativa acercan al alumnado a la consecución de sus sueños, convendría dotar de un nombre también a estos momentos que, a modo de sucintas recomendaciones, pueden introducirse en una lección magistral. Propongo llamarlas *distensiones de la docencia (distensio docens)* por cuanto relajan o disminuyen la tensión impuesta por la impartición de una materia y, a su vez, favorecen con ello la extensión de los límites de esta. Insisto, una vez más, un ensayo a propósito de estas incursiones culturales en la enseñanza, que tratase de precisar su estructura, sus contenidos más adecuados, su extensión óptima y los modos más pertinentes de iniciarlas y darles término sin perder el tono de la lección, es un asunto que requeriría la elaboración de un ensayo al respecto.

Expuestas las nociones más relevantes de estas reflexiones: vivencias, espacios, sueños y distensiones docentes, como elementos iniciales sobre los que edificar una topología docente, convendría tratar de aplicarlas a las disciplinas concretas. Por el momento, son solo esbozos o cimientos de una teoría pedagógica que requiere su construcción y enseñanza en la práctica cotidiana y diaria.

CONCLUSIONES

He pretendido exponer en este trabajo, en líneas generales, las reflexiones y el impacto docente que supusieron las lecciones de Histología Médica de Aparatos y Sistemas llevadas a cabo durante el curso académico 2009/2010 en la Facultad de Medicina Universidad de Granada.

Con ello, espero haber visto satisfecho el propósito original de este trabajo: agradecer, en la forma de un pequeño homenaje, por la compañía durante tantas vivencias, por los espacios docentes transitados y, en fin, por continuar promoviendo el trabajo que, sin duda, dirige a la conquista del ámbito de los sueños.

4 Whitman W. Canto de mí mismo y otros poemas. Traducción y selección de Eduardo Moga. Galaxia Gutenberg S.L.; 2019.

5 Gabilondo I, deGrasse N. Cuando ya no esté. El mundo dentro de 25 años. Entrevista a Neil deGrasse. [Internet]. [Consultado 4 Oct 2020]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=uEz7kXoi8Kw>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lledó Íñigo E. Las palabras en su espejo. Discurso leído el 27 de noviembre de 1994, en su recepción pública, por el Excmo. Sr. Don Emilio Lledó Íñigo. Real Academia Española. Madrid; 1994.
2. Ortega y Gasset J. El tema de nuestro tiempo. 12ª Edición en Castellano Revista de Occidente S.A. Madrid; 1956.
3. Maestre de San Juan A. Discursos leídos en la solemne inauguración de la Sociedad Histológica de Madrid. Imprenta de R. Labajos. Madrid; 1874.
4. Campos Muñoz A. Nuevos retos de la docencia y la investigación en histología. Sociedad Mexicana de histología; 2001.
5. Whitman W. Canto de mí mismo y otros poemas. Traducción y selección de Eduardo Moga. Galaxia Gutenberg, S.L.; 2019.
6. Gabilondo I, deGrasse N. Cuando ya no esté. El mundo dentro de 25 años. Entrevista a Neil deGrasse. [Internet]. [Consultado 4 Oct 2020]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=uEz7kXoi8Kw>

CONFLICTO DE INTERESES

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Santisteban-Espejo A. Entre el sueño y la vivencia: el espacio del docente. En homenaje a Antonio Campos Muñoz (San Fernando, Cádiz; 8 de julio de 1951). Actual Med. 2021; 106(812): 113-118. DOI: 10.15568/am.2021.812.hca01

NUEVAS ALTERNATIVAS A LA MEDICINA INTERNA CONVENCIONAL

NEW ALTERNATIVES TO CONVENTIONAL INTERNAL MEDICINE

Miranda Sancho, E; Bianchi-Llave, JL; Prieto Vicente, A

Unidad de Día, Servicio de Medicina Interna. Hospital Punta de Europa- Algeciras

Recibido: 24/02/2021 | Revisado: 12/03/2021 | Aceptado: 10/04/2021

DOI: 10.15568/am.2020.812.ami01

Actual Med. 2021; 106(812): 119-120

Aula de Medicina Interna

El aumento de la prevalencia de las enfermedades crónicas asociado al envejecimiento de la población es uno de los desafíos más importantes a los que se enfrentan los sistemas de salud en el mundo. Se está produciendo un cambio en los motivos de ingresos hospitalarios, con un alto porcentaje de ellos por motivos diagnósticos más que terapéuticos, en parte por la presión asistencial a la que se está sometiendo a los dispositivos asistenciales ambulatorios, con generación de importantes listas de espera para estudio.

Esta circunstancia facilita la demora diagnóstica de patologías potencialmente graves, que se agrava por las variaciones estacionales de la demanda asistencial.

Desde hace años se pretende identificar alternativas a la hospitalización convencional que permitan prestar una atención sanitaria de calidad, centrandó la atención en el paciente y reduciendo al máximo la estancia hospitalaria que se considere innecesaria, al mismo tiempo que garantice la continuidad asistencial.

En algunos servicios de Medicina Interna andaluces se están desarrollando e implantando dispositivos asistenciales con dicho propósito, basados en la polivalencia y visión global de nuestra especialidad junto a la capacidad de adaptación de los internistas. En nuestro hospital (tipo 2, 200-499 camas) llevamos trabajando en este modelo durante los últimos 5 años con importantes resultados de actividad, la cual la podemos distribuir en los siguientes procesos asistenciales claves:

- **Consulta de Diagnóstico no demorable:** Para atención de pacientes en los que no se puede demorar el diagnóstico ante sospecha clínica de gravedad (Síndrome constitucional, anemia, fie-

bre de origen desconocido, etc.). Los pacientes son remitidos desde Urgencias y Atención Primaria, cumpliendo unos criterios de derivación previamente pactados. Desde el 1 de mayo del 2020 al 31 de mayo de 2021 se han valorado un total de 218 pacientes. La edad media fue de 61 años. El 53.6 % fue mujer. El motivo de derivación más frecuente fue anemia. El número de endoscopias solicitadas fueron 94 (altas 48% y bajas 52%), de pruebas de imagen (TAC, ecografía y RMN) 75.3%. Se prescribió hierro intravenoso en un 11.5%. El 15.1 % fueron diagnosticados de neoplasia, siendo la más frecuente el cáncer de colon.

- **Cobertura de la actividad asistencial no programada durante la jornada laboral ordinaria:** Atención a la urgencia-emergencia del paciente hospitalizado en el área médica, evaluación inicial de todos los ingresos en el área médica, consultoría con el área de Urgencias, etc. Durante el año 2020 se han valorado 1.008 ingresos, 999 llamadas urgentes desde planta de hospitalización (94% del área médica). A partir de julio este dispositivo asumió también la asistencia inicial de las sospechas ingresadas por clínica compatible de infección COVID, con un total de 299 valoraciones.
- Tras el control de la pandemia COVID, se está desarrollando la **Asesoría a Atención Primaria** mediante la Telemedicina.
- Por último, también dicho dispositivo participa en programas cuyo propósito es garantizar la **continuidad asistencial** de determinados grupos de pacientes frágiles, como paciente con insuficiencia cardiaca avanzada, paciente crónico complejo, etc.

Correspondencia

Miranda Sancho, E.

Unidad de Día, Servicio de Medicina Interna
Hospital Punta de Europa- Algeciras

Consideramos que este modelo asistencial es una alternativa válida a la hospitalización convencional, y se constituye como una auténtica alternativa a la Medicina Interna convencional, aportando una nueva salida profesional para nuestros internistas más jóvenes así como un modelo funcional operativo y eficiente para nuestro sistema de salud de cara a hacer frente a los nuevos desafíos que se están produciendo en la actualidad.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Miranda Sancho E, Bianchi-Llave JL, Prieto Vicente A. Nuevas alternativas a la Medicina Interna convencional. Actual Med. 2021; 106(812): 119-120. DOI: 10.15568/am.2021.812.ami01

FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD Y SECUELAS EN USUARIOS DE RESIDENCIAS PARA PERSONAS MAYORES HOSPITALIZADOS POR COVID-19: UN ESTUDIO LONGITUDINAL CON 6 MESES DE SEGUIMIENTO

FACTORS ASSOCIATED WITH MORTALITY AND SEQUELAE IN PATIENTS LIVING IN LONG-TERM FACILITIES HOSPITALIZED FOR COVID-19: A LONGITUDINAL 6-MONTH FOLLOW-UP STUDY

Rivera Izquierdo, Mario; Romero Duarte, Álvaro; Cárdenas Cruz, Antonio

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

Recibido: 15/02/2021 | Revisado: 27/02/2021 | Aceptado: 03/03/2021

DOI: 10.15568/am.2021.812.prm01

Actual Med. 2021; 106(812): 121-133

PREMIO CÁTEDRA MAIMÓNIDES (CACM)

RESUMEN

Objetivos: Evaluar los principales factores asociados al pronóstico (mortalidad, secuelas a los 6 meses y reingresos) de pacientes ingresados por COVID-19 en el Hospital Clínico San Cecilio que viven en una residencia para personas mayores.

Métodos: Estudio observacional longitudinal realizado sobre la cohorte de 441 pacientes ingresados por COVID-19 confirmada por PCR en el Hospital Clínico San Cecilio entre los días 01/03/20 y 15/04/20. Dichos pacientes fueron seguidos, a través de sus historias clínicas, los 6 meses posteriores a su alta. Se recogieron variables sociodemográficas, de ingreso, clínicas, terapéuticas y secuelas. Se realizaron análisis descriptivos, bivariantes y modelos de regresión logística multivariante con el software estadístico R, a través de su herramienta R Commander.

Resultados: La edad media de la cohorte fue de 66,4 años (s=15,3), con un 55,1% de varones. La mortalidad intrahospitalaria fue del 18,1%. Los pacientes que vivían en residencias de mayores tuvieron mayor edad media y mayores frecuencias de comorbilidades, mortalidad y reingresos hospitalarios. Durante los 6 meses posteriores al alta presentaron una alta frecuencia de secuelas (59%), y mayor frecuencia de confusión, problemas hematológicos, nefrológicos y sobreinfecciones. Los principales factores asociados a la mortalidad fueron la edad avanzada, sexo masculino, ingreso en UCI y vulnerabilidad al ingreso medida con escalas pronósticas clínicas.

Conclusiones: Vivir en una residencia no constituyó un factor independiente de mortalidad, pero sí reunió a un grupo de especial vulnerabilidad frente a la COVID-19. Las causas de mortalidad analizadas en este estudio podrían ser similares a las causas de mortalidad de las personas mayores en las residencias durante los primeros meses de la pandemia. Estos datos deben servir para optimizar las estrategias de manejo intrahospitalario y de seguimiento de personas mayores durante los meses posteriores al alta hospitalaria, e intentar disminuir la mortalidad no registrada por COVID-19 en esta población.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the main factors associated with prognosis (mortality, sequelae at 6 months and readmissions) of patients admitted for COVID-19 at the Hospital Clínico San Cecilio who live in a long-term care facility.

Methods: Longitudinal observational study carried out on the cohort of 441 patients admitted for COVID-19 confirmed by PCR at the Hospital Clínico San Cecilio between 01/03/20 and 15/04/20. These patients were followed up, through their medical records, for 6 months after discharge. Sociodemographic, admission, clinical, therapeutic and sequelae variables were collected. Descriptive and bivariate analyses and multivariate logistic regression models were performed with R statistical software, through its R Commander tool.

Results: The mean age of the cohort was 66.4 years (s=15.3), with 55.1% male. In-hospital mortality was 18.1%. Patients living in nursing homes had higher mean age and higher frequencies of comorbidities, mortality and hospital readmissions. During the 6 months after discharge, they had a high frequency of sequelae (59%), and a higher frequency of confusion, hematologic and nephrological problems, and

Palabras Clave:

COVID-19;
Mortalidad;
Pronóstico.

Keywords:

COVID-19;
Mortality;
Prognosis.

Correspondencia

Mario Rivera Izquierdo

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

superinfections. The main factors associated with mortality were advanced age, male sex, admission to the ICU and vulnerability at admission measured with clinical prognostic scales.

Conclusions: Living in a long-term care facility was not an independent factor of mortality, but it did bring together a group of special vulnerability to COVID-19. The causes of mortality analysed in this study could be similar to the causes of mortality of elderly people in nursing homes during the first months of the pandemic. These data should serve to optimize strategies for in-hospital management and follow-up of the elderly during the months following hospital discharge, and to try to reduce the unrecorded mortality due to COVID-19 in this population.

INTRODUCCIÓN

Situación de la pandemia por COVID-19

A finales del año 2019, en la capital de la provincia de Hubei, Wuhan, la ciudad central más poblada de la República Popular China, se identificó mediante secuenciación génica un nuevo tipo de agente infeccioso, el coronavirus tipo 2 (SARS-CoV-2) productor del síndrome respiratorio agudo grave (1).

La infección causada por este agente se denominó COVID-19, y ha adquirido un papel protagonista y determinante dentro de los ámbitos socioeconómico, político y sanitario. Desde su identificación, la rápida propagación del patógeno llevó a que multitud de países declararan sus primeros casos de COVID-19 a finales del primer trimestre del año 2020 (2-8). Esta situación supuso una importante gestión de esfuerzos e inversión económica a escala internacional para documentar las diferentes características clínicas producidas por el agente, así como los principales factores de riesgo y pronósticos para optimizar las estrategias preventivas y terapéuticas durante la pandemia. Sin embargo, la velocidad de los acontecimientos y el impacto a escala global también dieron lugar a un cierto desconcierto respecto al conocimiento de las cifras oficiales de incidencia y mortalidad.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 25 de noviembre de 2020 se habían identificado 59,8 millones de casos y más de 1,41 millones de muertes en todo el mundo (9). En España, en la misma fecha se habían notificado 1,59 millones de casos, 43.668 fallecimientos y 150.000 pacientes curados, alcanzando el pico de la primera curva en torno a finales del mes de marzo (aproximadamente 10.000 casos nuevos al día), y un segundo pico en torno a inicios de noviembre (aproximadamente 25.000 casos nuevos al día) (10). Actualmente se notifican en torno a 15.000 casos diarios nuevos, como se puede apreciar en la figura 1.

Respecto a la situación en Andalucía, en la actualidad es la tercera Comunidad Autónoma con más casos notificados (222.000) tras Madrid y Cataluña, y la cuarta con mayor número de casos fallecidos (3725), tras Madrid, Cataluña y Castilla y León (10). En Granada, tercera provincia andaluza con mayor número de casos identificados, se han notificado 43.077 (14.099 en Granada capital) casos y han fallecido 756, 260 de ellos en Granada capital (11).

Durante los primeros meses de la pandemia, es razonable pensar que numerosos casos (tanto de incidencia como de mortalidad) fuesen infraestimados debido a falta de identificación o a la presencia de casos alejados del sistema sanitario, por ejemplo, aquellos ocurridos en domicilio o en centros residenciales para personas mayores.

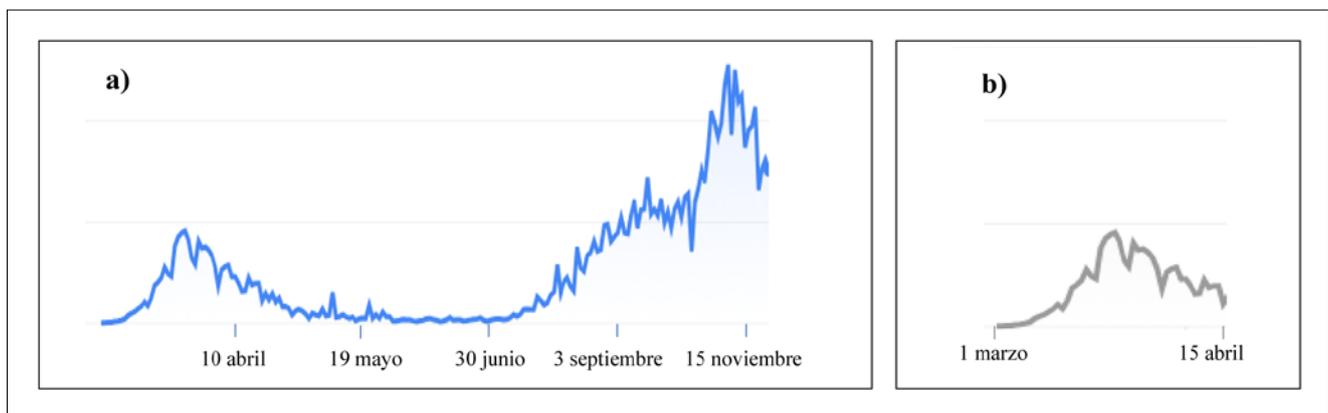


Figura 1. Distribución de la curva de incidencia de COVID-19 en España las vivencias del conocimiento aportadas por el sistema educativo y el impacto social. Figura adaptada de los datos ofrecidos por el Ministerio de Sanidad (10). a) En el eje de abscisas, se observan las fechas desde el 1 de marzo (inicio de los primeros casos) hasta el 15 de noviembre de 2020. En el eje de ordenadas, la incidencia de casos nuevos diarios notificados en el país. b) Detalle de la incidencia de casos durante el período del estudio (1 de marzo a 15 de abril de 2020).

En los inicios de la pandemia en nuestro país, de hecho, varios estudios apuntaron a la especial vulnerabilidad de las personas residentes en los citados centros (12), dada la mayor frecuencia de edades avanzadas, comorbilidades y acceso tardío al sistema sanitario.

Numerosos estudios apuntan hacia la especial vulnerabilidad de este subgrupo de pacientes y la necesidad de individualizar e intensificar las estrategias preventivas y de seguimiento durante la pandemia (13-17). La identificación de estos factores se plantea como un factor clave para identificar subgrupos de especial riesgo e individualizar las estrategias preventivas para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Además, hasta la fecha no se han realizado estudios en nuestro país que analicen las secuelas de las personas mayores que, tras recibir un alta hospitalaria, vuelven a sus residencias, así como el riesgo de reingreso y de volver a necesitar cuidados hospitalarios.

Por todo ello, el objetivo de nuestro estudio es analizar los factores asociados a la mortalidad por COVID-19 en pacientes usuarios de residencias para personas mayores que requirieron hospitalización en el Hospital Universitario Clínico San Cecilio durante los primeros meses de la pandemia, así como la frecuencia de secuelas tras 6 meses de seguimiento en aquellos que recibieron el alta hospitalaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y ámbito del estudio

Se diseñó un estudio epidemiológico observacional longitudinal, cuya población estuvo compuesta por la cohorte de pacientes que ingresaron en el Hospital Clínico San Cecilio entre los días 01/03/20 y 15/04/20 con diagnóstico de COVID-19 confirmado mediante PCR de SARS-CoV-2. Dichos casos fueron seguidos hasta 6 meses tras su alta, incluyendo un tiempo de seguimiento que duró hasta el 20 de septiembre de 2020.

Criterios de inclusión

Se incluyeron únicamente a los pacientes con prueba PCR para SARS-CoV-2 positiva. Aquellos con elevada sospecha clínica y/o pruebas de imagen compatibles, pero sin prueba PCR confirmatoria no fueron incluidos en el estudio. Solo se incluyeron a los pacientes que hospitalizaron con COVID-19, excluyendo aquellos casos confirmados en el servicio de urgencias, pero enviados de alta a su domicilio sin ingresar en el hospital.

Fuentes de información

Para obtener los datos del estudio, se accedió a las historias clínicas de hospitalización de los pacientes ingresados, así como a los informes de consultas de seguimiento y los datos del seguimiento telefónico por parte de atención primaria. Las variables relativas al domicilio del paciente, situación de dependencia y centros residenciales se obtuvieron mediante acceso al Sistema de Vigilancia Epidemiológico Andaluz (SVEA). Las variables recogidas en el presente estudio fueron:

- *Variables sociodemográficas:* edad, sexo, país de origen, residencia (domicilio o residencia para mayores), dependencia para las actividades básicas de la vida diaria (ABVD).
- *Variables de ingreso:* ingreso en UCI o ingreso en planta de hospitalización. No se consideraron los pacientes dados de alta desde urgencias sin requerir ingreso hospitalario.
- *Variables clínicas y relativas al ingreso hospitalario:* antecedentes personales de enfermedad, datos analíticos, presencia de infección secundaria, escala CURB65, tratamientos recibidos durante su ingreso hospitalario, desenlace (alta a domicilio o éxitus).
- *Variables relativas al ingreso en UCI:* uso de sistemas de oxigenoterapia, tipo de sistema de oxigenoterapia, necesidad de ventilación mecánica invasiva, necesidad de traqueotomía, SDRA y escalas pronósticas.
- *Fechas:* ingreso hospitalario, días de hospitalización, necesidad de ingreso en UCI, días de estancia en UCI, fecha de asistencia a Urgencias, días de reingreso hospitalario, fecha de desenlace (alta o éxitus).
- *Variables relativas al reingreso:* contactos posteriores con urgencias, motivo, número de asistencias a urgencias, necesidad de hospitalización, desenlace (alta o éxitus).
- *Variables relativas a las secuelas:* información sobre sintomatología en los 6 meses posteriores recogida por las consultas telefónicas programadas desde atención primaria o por nuevos contactos con los servicios de urgencias. Estas variables se recogieron, en primera instancia, de manera cualitativa. Posteriormente, tras observar la frecuencia de las diferentes secuelas presentes en nuestra base de datos, se decidió su clasificación atendiendo a las siguientes categorías:
 - *Secuelas generales o sistémicas* (persistencia de febrícula, astenia o cansancio persistente, debilidad muscular, malestar general, úlceras por presión).

- *Secuelas respiratorias* (disnea persistente, disnea de mínimos esfuerzos, dolor costal, dolor torácico, tos persistente, fibrosis pulmonar, persistencia de lesiones en pruebas de imagen, molestias faríngeas persistentes, hemoptisis o epistaxis, hiperreactividad bronquial).
- *Secuelas neurológicas* (polineuropatía del paciente crítico [debilidad muscular adquirida en UCI], cefalea, pérdida de sensibilidad, pérdida de fuerza, confusión o desorientación, persistencia de anosmia o disgeusia).
- *Secuelas en salud mental* (síntomatología depresiva, sintomatología ansiosa, trastornos del sueño).
- *Secuelas hematológicas* (fenómenos trombóticos).
- *Secuelas dermatológicas* (eccema, exantema, prurito, intertrigo, alopecia).
- *Secuelas nefrológicas* (insuficiencia renal).
- *Secuelas urológicas* (síndrome miccional).
- *Secuelas endocrinológicas* (desnutrición calórica, glucemias irregulares).
- *Secuelas otorrinolaringológicas* (hipoacusia, otalgia, síntomas vertiginosos).
- *Secuelas oftalmológicas*.
- *Secuelas digestivas* (náuseas persistentes, vómitos, diarrea, estreñimiento, anorexia, dolor abdominal).
- *Secuelas cardiovasculares* (síncope o hipotensión, arritmia o taquicardia, mareo,
- *Secuelas infecciosas* (presencia de reinfecciones posteriores)

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las principales variables del estudio, estratificadas por lugar de residencia. Asimismo, se describió la frecuencia de secuelas en el subgrupo de pacientes supervivientes, durante los 6 meses posteriores al alta hospitalaria.

A continuación, se realizó un análisis univariante utilizando como variable dependiente del estudio la mortalidad intrahospitalaria, y como variable independiente el lugar de residencia (domicilio o residencia de personas mayores). Se calcularon las odds ratio crudas (ORc). Para comparar variables cualitativas, se emplearon test chi-cuadrado (o bien test exacto de

Fisher en caso de haber alguna casilla con valores esperados <5), y para comparar variables cuantitativas, se utilizaron test T de Student.

Finalmente, se diseñaron modelos multivariantes de regresión logística ajustados por las variables consideradas en el estudio, para obtener las medidas de fuerza de asociación, en este caso, odds ratio ajustadas (ORa). En primer lugar, se estimó un primer modelo bivariante (OR1) con las estimaciones ajustadas por edad. Finalmente, se estimó un segundo modelo multivariante (OR2) con estimaciones ajustadas por todas las variables consideradas en el estudio.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa Stata (StataCorp)[®], en su versión 15.0.

Consideraciones éticas

Se valoraron las implicaciones éticas del estudio propuesto de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Provincial de Granada con fecha 01/10/2020. La base de datos fue anonimizada y no se utilizó ningún dato potencialmente identificativo de los pacientes para el análisis.

RESULTADOS

Distribución de variables sociodemográficas y clínicas

La tabla 1 muestra la distribución de las principales variables sociodemográficas recogidas, así como su estratificación en función del lugar de residencia. Se realizaron test de comparación entre ambos grupos para identificar potenciales diferencias basales entre ambos grupos.

Las variables que mostraron excesivas pérdidas, por no haber sido recogidas sistemáticamente en las historias clínicas, tales como índice de masa corporal o tabaquismo, no pudieron ser consideradas para el análisis.

Como podemos observar, la edad media de los pacientes que viven en residencias para personas mayores (PRM) ingresadas por COVID-19 fue de 83,3 años, 17 años superior a la edad media de las personas que residen en su domicilio. En el subgrupo de PRM también se objetivó un mayor porcentaje de mujeres, mayor frecuencia de comorbilidades (excepto enfermedades respiratorias), de dependencia para las actividades básicas de la vida diaria (DABVD), de infección concomitante durante el ingreso y mayores puntuaciones en las variables pronósticas recogidas (CURB-65 y valoración como candidato a RCP). Fi-

nalmente, se registraron menores porcentajes de uso de tratamientos específicos en PRM (no así de antibióticos y IECA/ARA-II), menor porcentaje de ingresos en UCI y mayor frecuencia de éxitus durante el ingreso (un 40% de las PRM ingresadas fallecieron, frente al 14,1% de las personas que viven en su domicilio).

Frecuencia de secuelas durante los 6 meses de seguimiento

Del total de la muestra (n=441), sobrevivieron 361 pacientes, lo que representa una mortalidad intrahospitalaria del 18% en nuestra cohorte. A los supervivientes se les siguió durante 6 meses para recoger posibles secuelas (39 pacientes dados de alta a residencias de mayores y 322 dados de alta a domicilio). La frecuencia de dichas secuelas en cada grupo queda resumida en la tabla 2.

Como puede observarse en la tabla, la frecuencia de secuelas fue, en términos generales, superior en el grupo de pacientes que viven en su domicilio respecto a las PRM. Sin embargo, la presencia de desorientación o confusión, secuelas hematológicas, nefrológicas, de salud mental, arritmias, sobreinfecciones e infección del tracto urinario (ITU) fueron superiores en el subgrupo de PRM ($p < 0,05$). Asimismo, las PRM acudieron más a urgencias tras el alta (30,8% respecto 19,6% de las personas que viven en su domicilio), reingresaron con más frecuencia (58,3% respecto al 19% de las personas dadas que alta que viven en su domicilio).

Finalmente, la mortalidad tras el alta también fue superior en el subgrupo de PRM (12,5% respecto a 0,4%).

Factores asociados a la mortalidad por COVID-19

Se estimaron las asociaciones del tipo de residencia (residencia de ancianos respecto a vivir en domicilio) con la mortalidad por COVID-19, así como del resto de variables potencialmente asociadas a la mortalidad.

En los modelos crudos (no ajustados por otras variables), podemos observar que la mayoría de las variables analizadas mostraron resultados significativos. Sin embargo, tras ajustar por edad, la fuerza de asociación de la mayoría de las variables analizadas disminuyó. Finalmente, al ajustar por todas las variables del modelo, aquellas que mostraron una asociación independiente con la mortalidad fueron la edad (un 6% más de riesgo de fallecer por cada año de edad sumado), el sexo (los varones mostraron 2,43 veces más riesgo de fallecer que las mujeres),

las escalas pronósticas (tanto CURB-65 como la decisión del clínico de que el paciente era o no candidato a medidas de reanimación cardiopulmonar, y el ingreso en UCI).

DISCUSIÓN

En el presente estudio describimos las principales características de una cohorte de 441 pacientes ingresados durante las primeras semanas de la pandemia de COVID-19 en nuestro medio. Analizamos las diferencias entre el subgrupo de pacientes que provenía de una residencia para personas mayores (PRM) y aquellos que residían en su domicilio, y estimamos la frecuencia de las secuelas presentes en ambos grupos durante 6 meses de seguimiento.

Finalmente, analizamos el efecto del tipo de domicilio en la mortalidad de los pacientes hospitalizados tras ajustar por los potenciales variables de confusión recogidas en nuestra base de datos.

Distribución de las características de la muestra total

La edad media de nuestro estudio (66,4 años) y la distribución por sexos (55,1% de varones) son similares a las de previos estudios sobre pacientes hospitalizados por COVID-19 (12), aunque difieren de los datos de otros estudios realizados durante la “primera ola” de la pandemia (18,19). En particular, la edad media superior en nuestro estudio podría estar justificada por una esperanza de vida elevada en nuestro país, así como por una población de referencia envejecida en nuestro medio, con acceso a numerosos centros residenciales para personas mayores en el área sanitaria donde se realizó este estudio.

La mortalidad total de nuestra muestra (18,1%) es similar a la reportada por otros estudios de mortalidad realizados durante los primeros meses de la pandemia, por ejemplo, la cohorte publicada con datos de la ciudad de Nueva York (20), e inferior a otros estudios realizados sobre los primeros pacientes con desenlaces (Wuhan), posiblemente debido a que nuestro estudio se realizó sobre una cohorte de ingresos que fueron seguidos en el tiempo e incluyeron casos menos graves (21).

Asimismo, la proporción de pacientes hospitalizados que requirió ingreso en UCI (10,4%) fue ligeramente inferior a la reportada en grandes cohortes de otros países afectados como los Estados Unidos de América (14,2%) (20), probablemente debido a diferentes comorbilidades de base, así como a diferencias en la atención sanitaria.

Variable	Total	PRM	Domicilio	Valor P ¹
	N(%), x(s)	N(%), x(s)	N(%), x(s)	
Hombres	243 (55,1)	26 (40,0)	216 (57,6)	0,008*
Mujeres	198 (44,9)	39 (60,0)	159 (42,4)	
Edad: x(s)	66,4 (15,3)	83,3 (9,0)	63,4 (14,3)	<0,001*
Alguna comorbilidad	307 (69,8)	59 (90,8)	248 (66,1)	<0,001*
Ninguna comorbilidad	133 (30,2)	6 (9,2)	127 (33,9)	
HTA: Sí	224 (50,9)	48 (73,8)	176 (46,9)	<0,001*
No	216 (49,1)	17 (26,2)	199 (53,1)	
DM: Sí	102 (23,2)	21 (32,3)	81 (21,6)	0,059
No	338 (76,8)	44 (67,7)	294 (78,4)	
ECV: Sí	99 (22,5)	31 (47,7)	68 (18,1)	<0,001*
No	341 (77,5)	34 (52,3)	307 (81,9)	
Neumopatía: Sí	93 (21,1)	15 (23,1)	78 (20,8)	0,678
No	347 (78,9)	50 (76,9)	297 (79,2)	
EPOC: Sí	28 (6,4)	4 (6,2)	24 (6,4)	0,940
No	412 (93,6)	61 (93,8)	351 (93,6)	
Asma: Sí	36 (8,2)	2 (3,1)	34 (9,1)	0,104
No	404 (91,8)	63 (96,9)	341 (90,9)	
ERC: Sí	43 (9,8)	15 (23,1)	28 (7,5)	<0,001*
No	397 (90,2)	50 (76,9)	347 (92,5)	
Polimedicación: Sí	182 (41,3)	47 (72,3)	135 (36,0)	<0,001*
No	258 (58,6)	18 (27,7)	240 (64,0)	
Dependencia: IABVD	326 (74,1)	2 (3,1)	324 (86,4)	<0,001*
DABVD	114 (25,9)	63 (96,9)	51 (13,6)	
Días de ingreso x(s)	15,0 (13,4)	17,6 (11,2)	14,5 (13,8)	0,094
Ferritina al ingreso x(s)	582,4 (608,1)	455,2 (578,7)	604,1 (625,5)	0,082
SLC: Sí	178 (41,6)	23 (39,0)	155 (42,0)	0,662
No	250 (58,4)	36 (61,0)	214 (58,0)	
Infección concomitante	99 (23,2)	25 (41,7)	74 (20,2)	<0,001*
No	327 (76,8)	35 (58,3)	292 (78,8)	

CURB-65: 0	112 (26,1)	3 (4,7)	109 (29,9)	<0,001*
1	152 (35,4)	8 (12,5)	144 (39,5)	
2	118 (27,5)	33 (51,6)	85 (23,3)	
3	44 (10,3)	18 (28,1)	26 (7,1)	
4	3 (0,7)	2 (3,1)	1 (0,3)	
Candidato a RCP	299 (69,9)	4 (6,5)	295 (80,6)	<0,001*
No	129 (30,1)	58 (93,5)	71 (19,4)	
Hidroxicloroquina: Sí	379 (86,5)	35 (53,8)	344 (92,2)	<0,001*
No	59 (13,5)	30 (46,2)	29 (7,8)	
Lopinavir/ritonavir: Sí	334 (76,3)	20 (30,8)	314 (84,2)	<0,001*
No	104 (23,7)	45 (69,2)	59 (15,8)	
Azitromicina: Sí	312 (71,2)	35 (53,8)	277 (74,3)	<0,001*
No	126 (28,8)	30 (46,2)	96 (25,7)	
Bolos de corticoides: Sí	203 (46,3)	20 (30,8)	183 (49,1)	0,006*
No	235 (53,7)	45 (69,2)	190 (50,9)	
Tocilizumab: Sí	61 (14,0)	1 (1,5)	60 (16,1)	0,002*
No	376 (86,0)	64 (98,5)	312 (83,9)	
Antibióticos: Sí	196 (45,3)	30 (46,2)	166 (45,1)	0,876
No	237 (54,7)	35 (53,8)	202 (54,9)	
IECA/ARA-II: Sí	142 (32,5)	24 (36,9)	118 (31,7)	0,409
No	295 (67,5)	41 (63,1)	254 (68,3)	
Ingreso en UCI: Sí	46 (10,5)	1 (1,5)	45 (12,0)	0,011*
No	394 (89,5)	64 (98,5)	330 (88,0)	
Éxito intrahospitalario	79 (18,0)	26 (40,0)	53 (14,1)	<0,001*
Alta a domicilio	361 (82,0)	39 (60,0)	322 (85,9)	
Total	441 (100)	65 (14,7)	376 (85,3)	-

Tabla 1. Distribución de variables sociodemográficas y clínicas en el total de la muestra y estratificadas por lugar de residencia.

ECV, enfermedad cardiovascular; DM, diabetes mellitus; DABVD/IABVD, dependencia e independencia para las actividades básicas de la vida diaria, respectivamente; CURB-65, escala pronóstica basada en los criterios: confusión, urea, frecuencia respiratoria, presión arterial y edad > 65 años; HTA, hipertensión arterial; IECA/ARA-II, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o inhibidores del receptor de angiotensina-II; PRM, pacientes que viven en residencias para personas mayores; SLC, síndrome de liberación de citoquinas; UCI, unidad de cuidados intensivos. 1 Valor p del test realizado para la asociación entre residencia (domicilio o residencia para personas mayores) y cada variable considerada. Para variables cualitativas, se usó el test chi-cuadrado o test exacto de Fisher, en cada caso. Para variables cuantitativas, el test T de Student de comparación de dos medias.

Secuela	Total	PRM	Domicilio	Valor P
	N(%), x(s)	N(%), x(s)	N(%), x(s)	
Alguna secuela	234 (64,8)	23 (59,0)	273 (84,8)	0,002*
Alguna secuela sistémica/general	167 (54,8)	6 (25,0)	161 (57,3)	0,002*
Febrícula persistente	32 (10,5)	3 (12,5)	29 (10,4)	0,743
Astenia	110 (36,1)	2 (8,3)	108 (38,4)	0,003*
Debilidad muscular	27 (8,9)	0 (0,0)	27 (9,6)	0,147
Dolor osteomuscular	69 (22,5)	3 (12,5)	66 (23,5)	0,310
Malestar general	18 (5,9)	2 (8,3)	16 (5,7)	0,642
Úlceras por presión	7 (2,3)	1 (4,2)	6 (2,1)	0,524
Alguna secuela neumológica	192 (63,0)	8 (33,3)	184 (65,5)	0,002*
Disnea	137 (44,9)	7 (29,2)	130 (46,3)	0,106
Dolor costal	19 (6,2)	0 (0,0)	19 (6,8)	0,380
Dolor torácico	30 (9,8)	0 (0,0)	30 (10,7)	0,147
Tos persistente	83 (27,2)	2 (8,3)	81 (28,8)	0,031*
Molestias faríngeas persistentes	39 (12,8)	3 (12,5)	36 (12,8)	0,965
Alguna secuela neurológica	112 (36,7)	7 (29,2)	105 (37,4)	0,424
Polineuropatía del paciente crítico ¹	14 (4,6)	0 (0,0)	14 (5,0)	0,397
Cefalea	28 (9,2)	2 (8,3)	26 (9,3)	0,881
Alteraciones de la sensibilidad	19 (6,2)	0 (0,0)	19 (6,8)	0,188
Alteraciones del movimiento	18 (5,9)	2 (8,3)	16 (5,7)	0,642
Desorientación o confusión	13 (4,3)	6 (25,0)	7 (2,5)	<0,001*
Persistencia de anosmia o ageusia	46 (15,1)	0 (0,0)	46 (16,4)	0,033*
Alguna secuela de salud mental	67 (22,0)	9 (37,5)	58 (20,6)	0,056
Síntomas depresivos	24 (7,9)	4 (16,7)	20 (7,1)	0,095
Síntomas ansiosos	33 (10,8)	4 (16,7)	29 (10,3)	0,337
Alteraciones del sueño	32 (10,5)	5 (20,8)	27 (9,6)	0,085
Alguna secuela hematológica	12 (3,9)	3 (12,5)	9 (3,2)	0,025*
Fenómenos trombóticos	9 (3,0)	1 (4,2)	8 (2,8)	0,714

Alguna secuela dermatológica	38 (12,5)	4 (16,7)	34 (12,1)	0,516
Prurito	9 (3,0)	1 (4,2)	8 (2,8)	0,714
Alopecia	13 (4,3)	0 (0,0)	13 (4,6)	0,410
Exantema	10 (3,3)	0 (0,0)	10 (3,6)	0,616
Alguna secuela nefrológica	32 (10,5)	10 (41,7)	22 (7,8)	<0,001*
Alguna secuela urológica	15 (4,9)	2 (8,3)	13 (4,6)	0,420
Alguna secuela endocrinológica	3 (1,0)	1 (4,2)	2 (0,7)	0,219
Alguna secuela ORL	12 (3,9)	1 (4,2)	11 (3,9)	0,951
Síntomas vertiginosos	7 (2,3)	1 (4,2)	6 (2,1)	0,524
Síntomas oftalmológicos	21 (6,9)	1 (4,2)	20 (7,1)	0,584
Síntomas digestivos	81 (26,6)	5 (20,8)	76 (27,0)	0,508
Diarrea	54 (17,7)	1 (4,2)	53 (18,9)	0,092
Estreñimiento	8 (2,6)	1 (4,2)	7 (2,5)	0,622
Vómitos	10 (3,3)	0 (0,0)	10 (3,6)	0,347
Dolor abdominal	21 (6,9)	1 (4,2)	20 (7,1)	0,584
Secuelas cardiovasculares	28 (7,8)	5 (12,8)	23 (7,2)	0,182
Síncope o hipotensión	17 (5,6)	3 (12,5)	14 (5,0)	0,140
Arritmia o palpitaciones	13 (4,3)	3 (12,5)	10 (3,6)	0,037*
Secuelas infecciosas (sobreinfección posterior al alta)	29 (9,5)	9 (37,5)	20 (7,1)	<0,001*
ITU	15 (4,9)	6 (25,0)	9 (3,2)	<0,001*
Micosis	5 (1,6)	1 (4,2)	4 (1,4)	0,338
Vuelve a urgencias	74 (20,8)	12 (30,8)	63 (19,6)	0,103
Reingresa en el hospital ²	18 (25,7)	7 (58,3)	11 (19,0)	0,005*
Fallecimiento tras el alta	4 (1,3)	3 (12,5)	1 (0,4)	0,002*
Total	361 (82,0)	39 (60,0)	322 (85,9)	

Tabla 2. Frecuencia de secuelas a los 6 meses entre los pacientes dados de alta a su residencia y comparación con la frecuencia en pacientes dados de alta a domicilio.

ORL, otorrinolaringológicas; ITU, infección del tracto urinario. Los porcentajes se realizaron sobre el total de datos disponibles (algunas secuelas tienen valores perdidos por no quedar constancia expresa del tipo de secuela en la historia clínica). Las secuelas recogidas con menos de 10 pacientes afectados no fueron incluidas en la tabla para evitar la saturación del texto. 1Actualmente se prefiere el término "debilidad muscular adquirida en UCI". 2Datos referidos al subgrupo de pacientes que volvió a acudir a urgencias. * p<0,05. Sin embargo, para la discusión se considerarán especialmente aquellas diferencias con p<0,001, dada la multitud de comparaciones realizadas.

Variable	ORc (IC95%)	OR1 (IC95%) ¹	OR2 (IC95%) ²
PRM	4,05 (2,28-7,20)	0,95 (0,47-1,92)	0,49 (0,16-1,46)
Hombres	1,65 (1,00-2,74)	2,30 (1,29-4,10)	2,43 (1,07-5,52) *
Edad	1,10 (1,07-1,13)	-	1,06 (1,01-1,11) *
HTA	4,18 (2,38-7,36)	1,79 (0,96-3,36)	1,65 (0,62-4,38)
DM	2,77 (1,65-4,65)	2,11 (1,19-3,73)	1,24 (0,50-3,04)
ECV	5,38 (3,20-9,05)	2,52 (1,42-4,48)	1,66 (0,71-3,93)
Neumopatía	2,78 (1,64-4,72)	2,65 (1,45-4,86)	1,94 (0,80-4,70)
ERC	2,97 (1,52-5,81)	1,31 (0,62-2,78)	0,61 (0,20-1,82)
Polimedicación	3,49 (2,09-5,81)	1,41 (0,79-2,52)	0,83 (0,32-2,15)
Dependencia	7,44 (4,39-12,61)	2,92 (1,60-5,30)	2,24 (0,69-7,24)
Infección concomitante	2,54 (1,49-4,33)	2,69 (1,47-4,93)	0,90 (0,26-3,11)
CURB-65	5,84 (3,93-8,69)	4,16 (2,68-6,47)	2,83 (1,70-4,72) *
Candidato a RCP	12,25 (6,86-21,85)	4,82 (2,24-10,37)	6,08 (1,49-24,79) *
Hidroxicloroquina	0,18 (0,10-0,33)	0,45 (0,22-0,89)	0,57 (0,17-1,95)
Lopinavir/ritonavir	0,36 (0,21-0,60)	1,05 (0,56-1,97)	2,66 (0,84-8,43)
Azitromicina	0,39 (0,24-0,64)	0,52 (0,30-0,92)	0,82 (0,34-1,96)
Bolos de corticoides	1,36 (0,84-2,21)	1,67 (0,96-2,89)	1,08 (0,46-2,55)
Tocilizumab	0,64 (0,29-1,40)	1,55 (0,65-3,72)	0,99 (0,26-3,74)
IECA/ARA-II	1,41 (0,85-2,33)	0,77 (0,44-1,35)	0,64 (0,27-1,51)
Antibióticos	1,94 (1,18-3,17)	2,10 (1,21-3,66)	0,92 (0,35-2,41)
Ingreso en UCI	2,18 (1,10-4,31)	6,29 (2,72-14,54)	15,4 (2,78-85,94) *

Tabla 3. Factores asociados al pronóstico de COVID-19. Modelos de regresión logística crudos y ajustados.

PRM, personas que viven en una residencia para mayores; HTA, hipertensión arterial; DM, diabetes mellitus; ECV, enfermedad cardiovascular; ERC, enfermedad renal crónica. Se incluyeron las variables que mostraron diferencias en el análisis bivariante. Para las variables cuantitativas, las odds ratios (OR) están expresadas como incrementos en el riesgo de morir por cada unidad de incremento de la variable. Para variables dicotómicas, se utilizó como referencia "No" o "ausencia", o bien la categoría de menor riesgo (por ejemplo, en caso del sexo, la referencia fueron las mujeres). 1 OR1 = OR ajustadas por sexo. 2 OR2 = OR ajustadas por las variables incluidas en el estudio.

Diferencias basales entre PRM y personas que residen en su domicilio

De los resultados de nuestro estudio se desprende que las diferencias basales entre los pacientes hospitalizados por COVID-19 que residen en su domicilio y las PRM son manifiestas. En particular, las PRM mostraron una mayor proporción de mujeres, una edad media muy superior (ambas variables probablemente relacionadas entre sí) y una mayor frecuencia de comorbilidades, incluyendo todos los antecedentes personales recogidos salvo enfermedades respiratorias. La mayor frecuencia de polimedición (registrada como medicación actual con un número superior a 6 fármacos diferentes), de infecciones concomitantes durante la hospitalización y de dependencia para las actividades de la vida diaria ($p < 0,001$) también atestiguan la especial vulnerabilidad de las personas que viven en estas residencias en nuestro medio.

Esta vulnerabilidad queda reforzada con las variables pronósticas que se utilizaron durante la hospitalización. Así, el CURB-65 y la decisión de que los pacientes fueran candidatos a RCP fueron también desfavorables para el grupo de PRM. Finalmente, la mayoría de los tratamientos específicos utilizados para COVID-19 durante estos primeros meses de pandemia se utilizaron con menor frecuencia en las PRM. Sin embargo, este dato aislado no es interpretable dado que la decisión de aplicar tratamientos específicos está estrechamente ligada con la edad avanzada, situación de extrema gravedad clínica o enfermedades concomitantes (por ejemplo, la elevación del intervalo Q-T en el electrocardiograma), todas ellas presentes en mayor medida en las PRM.

Frecuencia de secuelas tras 6 meses de seguimiento

La frecuencia de secuelas durante los 6 meses posteriores al alta hospitalaria resulta especialmente llamativa. El 65% de los pacientes que recibieron alta a domicilio presentó algún tipo de secuela durante los 6 meses posteriores. Estos datos fueron inferiores en la PRM. Ello, no obstante, podría ser debido a que este subgrupo de pacientes tiene menor capacidad para transmitir su sintomatología con detalle, bien por alteraciones cognitivas, bien por tener un diferente acceso a los cuidados sanitarios. Aun así, resulta preocupante que el 59% de los pacientes que reciben alta para volver a su residencia presentaron alguna secuela, y el 30,8% volvieron a acudir a urgencias (hospitalarias o de su centro de salud) en los 6 meses posteriores al alta. De ellos, además, un 58,3% requirió reingreso hospitalario, datos muy superiores a los de la población que reside en su domicilio ($p < 0,001^*$). También presentaron mayor frecuencia de mortalidad tras el alta (12,5%

de las PRM). Por todo ello, se deberían implementar estrategias de seguimiento más exhaustivas en esta población, dado su especial riesgo de presentar complicaciones graves y su gran vulnerabilidad pronóstica.

Respecto a las secuelas por aparatos y sistemas, las más frecuentes en nuestra cohorte fueron las neurológicas (53,2%), neurológicas (31%), digestivas (22,4%) y de salud mental (18,9%). Las PRM mostraron menor frecuencia de secuelas, salvo desorientación o confusión, secuelas hematológicas, nefrológicas y sobreinfecciones (especialmente infecciones del tracto urinario).

Las estrategias de seguimiento y control de estos pacientes deberían considerar estos datos para poder prevenir y actuar de manera precoz, y así evitar reingresos y tratar de disminuir la mortalidad precoz tras el alta. Dicho sea de paso, esta mortalidad por secuelas de COVID-19 probablemente no quedaría registrada en las tasas de mortalidad por la enfermedad y, sin embargo, sí sería producida por los efectos a medio plazo de la infección.

Variables asociadas a la mortalidad

En nuestro estudio fallecieron un 40% de las PRM frente a un 14% de residentes en su domicilio. Al ajustar los datos de los modelos univariantes por la edad, observamos que la mayoría de ellos disminuye e incluso la asociación desaparece. Ello refuerza el hecho de que la edad es un factor fundamental, probablemente el más evidente, relacionado con la mortalidad por COVID-19, como ya se ha propuesto en distintos estudios (12).

Al realizar los ajustes por todas las variables del estudio mediante modelos de regresión logística multivariantes, podemos observar que solo unas pocas variables tienen un efecto independiente (ajustado) en la mortalidad por COVID-19: la edad avanzada, el sexo masculino, el ingreso en UCI y las escalas pronósticas (CURB-65 y decisión de ser candidato a RCP). Sin embargo, vivir en una residencia para personas mayores, al ajustar por el resto de las variables, no representa un factor de riesgo independiente para la mortalidad. Estos datos refuerzan varias ideas que deben ser consideradas con detenimiento. La primera de ellas, y quizá la más evidente, es que las escalas pronósticas utilizadas durante la hospitalización funcionan. Por ello, refuerza la necesidad de insistir en calcular estas escalas para poder individualizar el tratamiento, tanto en hospitalización convencional como en UCI (22). La segunda, es que las PRM no presentan más riesgo de fallecer por COVID-19 por el hecho de vivir en dichas residencias sino por conformar un subgrupo de pacientes con especial vulnerabilidad que requiere unos cuidados y seguimiento específicos.

Limitaciones y retos para el futuro

Este estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio realizado en un único centro sanitario, por lo que la extrapolación de los resultados a otros contextos puede quedar comprometida. No obstante, a diferencia de los estudios realizados sobre los primeros desenlaces, este estudio está conformado por una cohorte de hospitalizados a la que se aplicó un seguimiento durante varios meses. En segundo lugar, los modelos multivariantes se han ajustado por las variables que estaban recogidas en nuestras fuentes de información (historias clínicas e informes de atención primaria). Algunas variables de potencial interés, tales como la obesidad, hábitos tóxicos o nivel socioeconómico no estaban sistemáticamente recogidas, por lo que no pudieron evaluarse en este estudio, tal como ocurre en otros estudios con análisis multivariantes realizados en nuestro medio (12,23,24). Futuros estudios multicéntricos (25) que solventen los citados problemas en diferentes contextos y países servirán para poder corroborar nuestros resultados.

CONCLUSIONES

Los pacientes hospitalizados por COVID-19 que viven en residencias para personas mayores mostraron una elevada vulnerabilidad y mayor frecuencia de mortalidad intrahospitalaria. Este subgrupo de pacientes mostró elevadas frecuencias de comorbilidades, y mayor probabilidad de reingresos en urgencias, reingresos hospitalarios y fallecimientos tras el alta hospitalaria. La presencia de algunas secuelas durante los 6 meses posteriores al alta fue también superior en estos pacientes, concretamente la confusión, secuelas hematológicas, secuelas nefrológicas, y sobreinfecciones (especialmente ITU), así como elevadas frecuencias globales de secuelas neumológicas, neurológicas y de salud mental. Los principales factores asociados a la mortalidad fueron la edad avanzada, sexo masculino, ingreso en UCI y vulnerabilidad al ingreso medida con escalas pronósticas clínicas.

Estos datos deben servir para optimizar las estrategias de manejo intrahospitalario y de seguimiento posterior al alta en las residencias de personas mayores durante los meses posteriores a sufrir una infección por COVID-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, et al. Importation and Human-to-Human Transmission of a Novel Coronavirus in Vietnam. *N Engl J Med*. 2020;382(9):872-4. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001272>
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020;382(10):970-1. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382(10):929-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>
- Arashiro T, Furukawa K, Nakamura A. COVID-19 in 2 Persons with Mild Upper Respiratory Tract Symptoms on a Cruise Ship, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(6):1345-8. <https://doi.org/10.3201/eid2606.200452>
- Park WB, Kwon NJ, Choi SJ, et al. Virus Isolation from the First Patient with SARS-CoV-2 in Korea. *J Korean Med Sci*. 2020;35(7):e84. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e84>
- Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(3):105924. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>
- Caly L, Druce J, Roberts J, et al. Isolation and rapid sharing of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) from the first patient diagnosed with COVID-19 in Australia. *Med J Aust*. 2020;212(10):459-62. <https://doi.org/10.5694/mja2.50569>
- Organización Mundial de la Salud. Actualización oficial COVID-19. Disponible en: https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=EAlaIqobChMIw8_pvoye7QIVRIjVCh1ERQKXEAAYASAAEgKA1PD_BwE (consultado el 25 de noviembre de 2020).
- Ministerio de Sanidad, Gobierno de España. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES). Situación actual. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm> (consultado el 25 de noviembre de 2020).
- Consejería de Salud y Familias, Junta de Andalucía. Instituto de Estadística y Cartografía. Informe COVID-19 en Andalucía. Disponible en: https://www.juntadeandalucia.es/institutodeestadisticaycartografia/badea/operaciones/consulta/anual/38667?CodOper=b3_2314&codConsulta=38667 (consultado el 25 de noviembre de 2020).
- Rivera-Izquierdo M, Del Carmen Valero-Ubierna M, R-de-lAmo JL, et al. Sociodemographic, clinical and laboratory factors on admission associated with COVID-19 mortality in hospitalized patients: A retrospective observational study. *PLoS One*. 2020;15(6):e0235107. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235107>

13. Rong-Hui D, Li-Rong L, Cheng-Qing Y, et al. Predictors of Mortality for Patients with COVID-19 Pneumonia Caused by SARS-CoV-2: A Prospective Cohort Study. *Eur Respir J*. 2020. <https://doi.org/10.1183/13993003.00524-2020>
14. Abbatecola AM, Antonelli-Incalz R. COVID-19 Spiraling of Frailty in Older Italian Patients. *J Nutr Health Aging*. 2020;24:453-5. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1357-9>
15. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:343-6. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2>
16. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
17. Wang L, He W, Yu X, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect*. 2020; S0163-4453(20)30146-8. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.019>
18. Organización Mundial de la Salud. Informe the la Misión en China sobre la Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19). Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
19. Centro Nacional de Epidemiología. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe sobre la situación de COVID-19 en España. Informe 14, 2020. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID19/Informe%20n%C2%BA%2014.%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2024%20marzo%20de%202020.pdf>
20. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area [published correction appears in *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2098]. *JAMA*. 2020;323(20):2052-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
21. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
22. Feng K, Chen Z, Mei B, Du X, Fu X. Quickly SOFA Score Can Be Used as a High-Efficiency Classified Method for COVID-19 Infected Patients. *Iran J Public Health*. 2020;49(8):1594-6. <https://doi.org/10.18502/ijph.v49i8.3915>
23. Rivera-Izquierdo M, Valero-Ubierna MDC, Martínez-Diz S, et al. Clinical Factors, Preventive Behaviours and Temporal Outcomes Associated with COVID-19 Infection in Health Professionals at a Spanish Hospital. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(12):4305. <https://doi.org/10.3390/ijerph17124305>
24. Rivera-Izquierdo M, Valero-Ubierna MDC, R-delAmo JL, et al. Therapeutic agents tested in 238 COVID-19 hospitalized patients and their relationship with mortality. Agentes terapéuticos utilizados en 238 pacientes hospitalizados por COVID-19 y su relación con la mortalidad. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(9):375-81. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.06.025>
25. Romero-Duarte Á, Rivera-Izquierdo M, Guerrero-Fernández de Alba I, et al. Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: the ANCOHVID multicentre 6-month follow-up study. *BMC Med*. 2021;19(1):129. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02003-7>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Rivera Izquierdo M, Romero Duarte Á, Cárdenas Cruz A. Factores asociados a la mortalidad y secuelas en usuarios de residencias para personas mayores hospitalizados por COVID-19: un estudio longitudinal con 6 meses de seguimiento. *Actual Med*. 2021; 106(812): 121-133. DOI: 10.15568/am.2021.812.prm01

A C T U A L I D A D
M É D I C A

www.actualidadmedica.es

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES DE ACTUALIDAD MÉDICA

NORMAS GENERALES DE PUBLICACIÓN

ACTUALIDAD MÉDICA es una revista centenaria (www.actuallidadmedica.es) 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 versión *on line* (español o inglés).

RESPONSABILIDADES Y ASPECTOS ÉTICOS EN LA PUBLICACIÓN

ACTUALIDAD MÉDICA considera que la negligencia en investigación o en publicación es una infracción ética seria y tratará este tipo de situaciones de la manera necesaria para que sean consideradas como negligencia. Es recomendable que los autores revisen el *Committee on Publication Ethics (COPE)* y el *International Committee of Medical Journal Editors* para mayor información a este respecto.

La revista *ACTUALIDAD MÉDICA* no acepta material previamente publicado. El plagio y el envío de documentos a dos revistas por duplicado se consideran actos serios de negligencia. El plagio puede tomar muchas formas, desde tratar de publicar trabajos ajenos como si fueran propios, copiar o parafrasear partes sustanciales de otro trabajo (sin atribución), hasta reclamar resultados de una investigación realizada por otros autores. El plagio, en todas sus formas posibles, constituye un comportamiento editorial no ético y, por tanto, se considera inaceptable. El envío/publicación duplicada ocurre cuando dos o más trabajos comparten la misma hipótesis, datos, puntos de discusión y conclusiones, sin que estos trabajos hayan sido citados mutuamente uno a otro.

INVESTIGACIÓN HUMANA Y ANIMAL

Toda información identificativa no deberá ser publicada en declaraciones escritas, fotografías o genea-

logías. Asimismo, no se podrán revelar nombres de pacientes, iniciales o números de historia clínica en materiales ilustrativos. Las fotografías de seres humanos deberá ir acompañadas de un consentimiento informado de la persona y que dicha persona revise el manuscrito previo a su publicación, en el caso de que dicho paciente pueda ser identificado por las imágenes o los datos clínicos añadidos en dicho manuscrito. Los rasgos faciales no deben ser reconocibles. El Comité Editorial puede requerir a los autores añadir una copia (PDF o papel) de la aprobación de un Comité de Ética en el caso de trabajos con experimentación animal o ensayos clínicos (pacientes, material de pacientes o datos médicos), incluyendo una traducción oficial y verificada de dicho documento. Se debe especificar en la sección ética que todos los procedimientos del estudio recibieron aprobación ética de los comités de ética relevantes correspondientes a nivel nacional, regional o institucional con responsabilidad en la investigación animal/humana. Se debe añadir igualmente la fecha de aprobación y número de registro. En caso de que no se hubiera recibido la aprobación ética, los autores deberán explicar el motivo, incluyendo una explicación sobre la adherencia del estudio a los criterios propuestos en la Declaración de Helsinki. (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>).

AUTORÍA

Todos los datos incluidos en la presentación de un manuscrito deben ser reales y auténticos. Todos los autores incluidos deben haber contribuido de forma significativa a la elaboración del documento, así como tiene la obligación de facilitar retracciones o correcciones, si fuera necesario, cuando se encuentren errores en el texto.

En el caso de artículos de investigación original y artículos docentes, se recomienda un máximo de 6 autores, aunque se aceptan sugerencias concretas para más de 6 autores. Para otros tipos de manuscritos, 4 autores será considerado un número aceptable. Cada autor deberá especificar cómo desea que se cite su nombre (i.e., solo el primer apellido, los dos apellidos o unir ambos apellidos con guión). En caso de ser necesario, se requerirá que cada autor especifique el tipo y grado de implicación en el documento.

REVISIÓN CIEGA POR PARES

ACTUALIDAD MÉDICA publica documentos que han sido aceptados después de un proceso de revisión por pares. Los documentos enviados serán revisados por revisores ciegos que no tendrán ningún tipo de conflicto de interés con respecto a la investigación, a los autores y/o a las entidades financiadoras. Los documentos serán tratados por estos revisores de forma confidencial y objetiva. Los revisores podrán indicar algunos trabajos relevantes previamente publicados que no hayan sido citados en el texto. Tras las sugerencias de los revisores y su decisión, los editores de la revista tienen la autoridad para rechazar, aceptar o solicitar la participación de los autores en el proceso de revisión. Tanto los revisores como los editores no tendrán conflicto de interés con respecto a los manuscritos que acepten o rechacen.

LICENCIAS

En el caso de que un autor desee presentar una imagen, tabla o datos previamente publicados, deberá obtener el permiso de la tercera parte para hacerlo. Este permiso deberá estar reflejado por escrito y dirigido a la atención del editor de la revista *ACTUALIDAD MÉDICA*. En caso de que una institución o patrocinador participe en un estudio, se requiere de forma explícita su permiso para publicar los resultados de dicha investigación. En caso de presentar información sobre un paciente que pueda revelar su identidad, se requiere el consentimiento informado de dicho paciente por escrito.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de un manuscrito son responsables de reconocer y revelar cualquier conflicto de intereses, o potencial conflicto de intereses, que pueda sesgar su trabajo, o pudiera ser percibido como un sesgo en su trabajo, así como agradecer todo el apoyo financiero y colaboraciones personales. *ACTUALIDAD MÉDICA* se adhiere a las directrices del *International Committee of Medical Journal Editors*, que está disponible en <http://www.icmje.org>, incluyendo aquellas de conflicto de intereses y de autoría. Cuando exista conflicto de intereses, deberá ser especificado en la Página de Título. De igual forma, el impreso de Conflicto de Intereses (ver impreso) deberá ser rellenado, firmado por todos los autores y remitido al editor *ACTUALIDAD MÉDICA*. Los autores deberán mencionar el tipo de relación e implicación de las Fuentes financiadoras. Si no existe conflicto de intereses, deberá especificarse igualmente. Cualquier posible conflicto de intereses, financiero o de cualquier otro tipo, relacionado con el trabajo enviado, deberá ser indicado de forma clara en el documento o en una carta de presentación que acompañe al envío.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

En el último párrafo de la sección Material y Métodos, los autores deberán comentar que los pacientes incluidos en el estudio dieron su consentimiento a participar después de haber sido informados de forma concienzuda acerca del estudio. El editor de *ACTUALIDAD MÉDICA*, si lo considera necesario, puede requerir la presentación de este consentimiento informado a los autores.

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, resumen, 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.

El envío de manuscritos a la revista a través de la plataforma disponible no conlleva ningún tipo de cargo de envío. La eventual aceptación de un manuscrito no conlleva ningún cargo por parte del autor para justificar la edición del mismo.

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, Resulta-

dos, 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/entrez/meshbrowser.cgi>.) 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.

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 resumen 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.

Tercera página o Página de Resumen y palabras clave en Inglés

Siguiendo las mismas recomendaciones anteriormente descritas pero en Inglés.

- Texto y Cuerpo del manuscrito 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. Avodontotoestomatol. 1987; 3: 119-33*
- Suplemento de un volumen: *Shen HM, Zhang KF. Risk assesment 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 ClinBiochem. 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 boneremodelling 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: *Donaldsom 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.

DERECHOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL Y PROCESO EDITORIAL

COPYRIGHT

La Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental, como propietaria de la revista *ACTUALIDAD MÉDICA* será responsable de custodiar los derechos de autoría de cada manuscrito. Los autores serán requeridos a completar un documento en lo que concierne a derechos de autoría y la transferencia de estos derechos a la revista *ACTUALIDAD MÉDICA* (mirar documento). El autor corresponsal está obligado a declarar si alguno de los autores es empleado del Gobierno de Reino Unido, Canadá, Australia o Estados Unidos de América o si tiene algún tipo de relación contractual con estas instituciones. En el caso de que un autor sea empleado de Estados Unidos de América, deberá especificar el número de contrato, así como si la investigación ha recibido fondos de Estados Unidos.

La firma y acuerdo de copyright incluye:

- Responsabilidad y garantía del autor: El autor garantiza que todo el material enviado a *ACTUALIDAD MÉDICA* es original y no ha sido publicado por otra revista o en otro formato. Si alguna parte del trabajo presentado ha sido previamente publicada, deberá especificarse en el manuscrito. El autor garantiza que ninguno de los datos

presentados infringe los derechos de terceras partes y autoriza a *ACTUALIDAD MÉDICA* a usar el trabajo si fuera necesario.

- **Transferencia de derechos de uso:** El autor transfiere a la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental todos los derechos concernientes al uso de cualquier material derivado del trabajo aceptado para publicación en *ACTUALIDAD MÉDICA*, así como cualquier producto derivado respecto a la distribución, transformación, adaptación y traducción, tal y como figura en el texto revisado de la Ley de Propiedad Intelectual.

Por tanto, los autores no estarán autorizados a publicar o difundir trabajos aceptados para publicación en *ACTUALIDAD MÉDICA* sin la expresa autorización escrita de la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental.

PROCESO EDITORIAL Y REVISIÓN

Los manuscritos enviados son recibidos a través de un sistema de envío mediante página web y, una vez recibidos, *ACTUALIDAD MÉDICA* informará a los autores si el manuscrito es aceptado, rechazado o requiere de un proceso de revisión. El proceso de revisión comienza tras la recepción y una evaluación formal del Editor o Editores Asociados. Posteriormente, el manuscrito será enviado a un mínimo de dos revisores externos o miembros del Consejo Rector o del Comité Científico sin que aparezca el nombre de los autores, datos personales ni filiación de los mismos para asegurar un proceso de revisión apropiado y objetivo. Una vez que el informe del revisor externo se ha recibido, el Comité Editorial emitirá una decisión que será comunicada a los autores. El primer proceso de revisión no durará más de dos meses. Si un manuscrito requiere cambios, modificaciones o revisiones, será notificado a los autores y se les dará un tiempo para que realicen dichos cambios. La cantidad de tiempo dependerá del número de cambios que se requieran. Una vez que la versión revisada sea enviada, los autores deberán resaltar los cambios realizados en un color diferente y adjuntar una carta de respuesta a los revisores donde se argumentan de forma clara dichos cambios realizados en el manuscrito.

El Comité Editorial de *ACTUALIDAD MÉDICA* se reserve el derecho de hacer cambios o modificaciones al manuscrito con el consentimiento y aprobación de los autores sin hacer cambios en el contenido. El objetivo de estos cambios será mejorar la calidad de los manuscritos publicados en la revista.

Tras la aceptación de un artículo, este será enviado a prensa y las pruebas serán enviadas al autor. El autor deberá revisar las pruebas y dar su aprobación, así como indicar cualquier error o modificación en un plazo de 48 horas. Pasado este tiempo, no se admitirán cambios en el contenido científico, el número o el orden de los autores.

En caso de que aparezca errores tipográficos u otros errores en la publicación final, el Comité Editorial junto con los autores publicarán una aclaración apropiada en el siguiente número de la revista.

En el caso extremo en que los autores insistieran en hacer cambios no autorizados antes de la publicación final del artículo o violar los principios previamente mencionados, el Comité Editorial de *ACTUALIDAD MÉDICA* se reserva el derecho de no publicar el artículo.

AGRADECIMIENTOS

En agradecimiento, los revisores recibirán un diploma reconociendo su contribución a *ACTUALIDAD MÉDICA* (requiere solicitud al Editor). El Comité Editorial y Científico añadirán nuevos revisores cada año y están siempre abiertos a las sugerencias de los revisores para 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.

4 de junio de 2018.

A C T U A L I D A D
M É D I C A

www.actualidadmedica.es

Fundada en 1911

A C T U A L I D A D
M É D I C A

www.actualidadmedica.es

EDITADA POR



Real Academia de Medicina
y Cirugía de Andalucía Oriental



Real Academia de Medicina
de Cádiz



Real Academia de Medicina
de Sevilla

COORDINADA POR

