

RETINOPATÍA POR HIDROXICLOROQUINA

La Fundación activo 20-30. Un modelo de desarrollo en salud

Efecto antioxidante del ácido oleico e hidroxitirosol en un modelo experimental similar a la enfermedad de Huntington

Basics of isolation and cultivation of chondrocytes according to good laboratory practice

Sepsityper® para la identificación rápida de microorganismos a partir de hemocultivos positivos

Intervención especializada versus intervención mínima en deshabituación tabáquica en Atención Primaria

Prevalencia de obesidad en la población infantil de una zona rural

La cultura científico-tecnológica y su relevancia para la medicina

Revisión y puesta al día sobre patología odontológica y bifosfonatos en la práctica clínica diaria

Crisis convulsiva en hemodialisis con compromiso de la vía aérea

Localización atípica del Schwannoma en el seno Maxilar

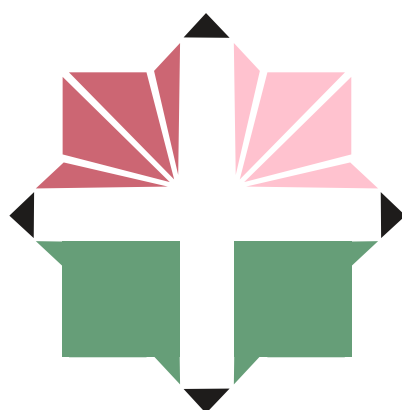
Hipertermia iatrogénica por manta térmica en paciente sometido a exenteración pélvica total

Diagnóstico diferencial del lupus eritematoso sistémico: Aspectos claves del día a día

Cartas al editor



Con el patrocinio de:



FUNDACIÓN BENÉFICA ANTICÁNCER
San Francisco Javier y Santa Cándida
Gran Cruz de Beneficiencia. Distintivo Blanco

ACTUALIDAD
M É D I C A
www.actualidadmedica.es

Actualidad Médica

Comité editorial

Editor
Salvador Arias Santiago

Editores adjuntos
Miguel González Andrades
Miguel Ángel Arrabal Polo
Juan Jiménez Jaimez

Comité científico y asesor

Manuel Díaz-Rubio
Madrid, España

Jorge Alvar Ezquerro
Ginebra, Suiza

Juan Rodés Teixidor
Barcelona, España

Pasquale Quattrone
Milán, Italia

José María Segovia de Arana
Madrid, España

Comité rector

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

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

Prof. Manuel García Morillas
*Presidente de la Asociación de Anti-
guos Alumnos de la Facultad de Me-
dicina de la Universidad de Granada*

Antonio Rendas
Lisboa, Portugal

Blas Gil Extremera
Granada, España

Andrés Castell
México DF, México

Duarte Nuno Vieira
Coímbra, Portugal

Juan Jiménez Alonso
Granada, España

Alice Warley
Londres, Reino Unido

Evaristo Jiménez Contreras
Granada, España

Antonio Alcaraz Asensio
Barcelona, España

Comité de redacción

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

Diseño y maquetación

ARP Producciones

Imprenta

Gráficas Alhambra

Publicación cuatrimestral
(3 números al año)

© 2014. 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:
info@actualidadmedica.es
Actualidad Médica.
Avda. Madrid 11. 18012 Granada · España.

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

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

Impreso en España.

Depósito Legal: GR-14-1958

ISSN: 0365-7965

DOI: 10.15568/am

Revista editada por:



Facultad de Medicina.
Universidad de Granada



Asociación de Antiguos Alumnos
Facultad de Medicina de Granada

Con el patrocinio de:



FUNDACIÓN BENÉFICA ANTICÁNCER
San Francisco Javier y Santa Cándida
Gran Cruz de Beneficencia. Distintivo Blanco

**ACTUALIDAD
MÉDICA**

www.actualidadmedica.es

© 2014. Actual. Med. Todos los derechos reservados

Actualidad Médica incluida en Latindex e IME

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

EDITORIAL

- 59** La Fundación Activo 20-30. Un modelo de desarrollo en salud
Fundación Activo 20-30. A model in Health development
Antonio Campos

ORIGINALES

- 60** Efecto antioxidante del ácido oleico e hidroxitirosol en un modelo experimental similar a la enfermedad de Huntington
Antioxidant effect of oleic acid and hydroxytyrosol in an experimental model similar to Huntington's disease
Felipe Alconchel-Gago et al
- 65** Basics of isolation and cultivation of chondrocytes according to good laboratory practice
Principios en el aislamiento y cultivo de condrocitos de acuerdo a buenas prácticas de laboratorio
José Manuel Muñoz Olmedo et al
- 70** Sepsityper® para la identificación rápida de microorganismos a partir de hemocultivos positivos
Sepsityper® for rapid identification of microorganisms from positive blood cultures
Raquel Camacho Luque et al
- 75** Intervención especializada versus intervención mínima en deshabituación tabáquica en Atención Primaria
Intervención especializada versus intervención mínima en deshabituación tabáquica en Atención Primaria
Magli Miriam Hun Vásquez et al
- 78** Prevalencia de obesidad en la población infantil de una zona rural
Prevalence of obesity in the infantile population of a rural zone
C. J. Aguirre Rodríguez et al

DOCENCIA

- 81** La cultura científico-tecnológica y su relevancia para la medicina
Scientific-technological culture and its relevance for medicine
María del Carmen Gayol et al

REVISIÓN

- 85** Retinopatía por hidroxiclороquina: nuevas evidencias y recomendaciones
Hydroxychloroquine retinopathy: new evidence and recommendations
José Manuel Rodríguez Ferrer et al
- 92** Revisión y puesta al día sobre patología odontológica y bifosfonatos en la práctica clínica diaria
Review and update on dental pathology and practical bisphosphonates in daily clinical
Elena Beatriz Bermúdez Bejarano

CASO CLÍNICO

- 96** Crisis convulsiva en hemodiálisis con compromiso de la vía aérea
Convulsión en hemodialysis with ventilation inefficacy
Yolanda Baca Morilla et al
- 99** Localización atípica del Schwannoma en el seno Maxilar
Atypical location of Schwannoma in Maxilla sinus
Javier Gómez-Hervás et al
- 101** Hipertermia iatrogénica por manta térmica en paciente sometido a exenteración pélvica total
Hyperthermia iatrogenic thermal blanket for patient under total pelvic exenteration
Ángela. M. Soriano et al

PENSAMIENTO MÉDICO

- 104** Diagnóstico diferencial del lupus eritematoso sistémico: Aspectos claves del día a día
Differential diagnosis of systemic lupus erythematosus: Key aspects of day-to-day
Juan Jiménez-Alonso et al

CARTAS AL EDITOR

- 107** Identificación del paciente en el centro de salud
Identification of the patient at the health center
Isabel Mª Rojas Bruno
- 109** Trastornos de Déficit de Atención e Hiperactividad en adultos, un gran desconocido
Attention deficit hyperactivity disorder in primary care in adults, the great unknown
Mª Ángeles Moreno Fontiveros et al
- 110** Presentación atípica de síndrome coronario agudo en paciente joven
Atypical presentation of acute coronary syndrome in young patient
María Sierra Girón Prieto et al

La Fundación Activo 20-30. Un modelo de desarrollo en salud

Fundación Activo 20-30. A model in Health development

Antonio Campos

Catedrático de la Universidad de Granada y Director del Instituto de Salud Carlos III entre 2000 y 2004

El desarrollo de un sistema nacional de salud como el que, desde hace décadas, tenemos en España constituye un logro que hay que atribuir sin duda a la sociedad española, a las circunstancias socio- económicas que lo han hecho posible, a los profesionales que han participado activamente en su implantación y, por supuesto, a los distintos responsables políticos que a través de los años han colocado a dicho sistema como objetivo preferente de sus prioridades.

Aunque las circunstancias varían en los distintos países, sobre todo en aquellos que se encuentran en vías de desarrollo, la universalización de los sistemas de salud y los distintos programas de atención sanitaria van progresivamente implantándose en dichos países fruto, en muchos casos, de iniciativas diversas y de planteamientos innovadores. Tal es el caso de la iniciativa que en la República Dominicana impulsa y promueve la Fundación Activo 20-30.

Se trata de una Fundación que creada en 1962, y formada en su día por jóvenes entre 20 y 39 años, ha impulsado desde entonces, combinando la aportación privada y la cooperación pública, numerosos programas de desarrollo social tanto en el ámbito educativo como en el de la salud. En este último ámbito, y a partir de 1967, la Fundación crea el Centro de salud en el que básicamente desarrolla su actividad asistencial y que, tras diversos avatares ha llegado a nuestros días convertido en un Centro de referencia para toda la República. Dicho Centro cuenta con programas asistenciales en todas las especialidades ambulatorias y un potente dispositivo de diagnóstico por imagen y laboratorio, incluido el histopatológico. El Centro desarrolla además programas específicos en relación con la salud mental, adolescentes embarazadas o atención integral de pacientes con SIDA. A ello hay que sumar los operativos de prevención y educación sanitaria que desarrolla de forma programada en el conjunto del País. Desde su nacimiento el Centro ha contado con el asesoramiento del OMS y la OPS y colabora en la formación de recursos humanos en salud con distintas universidades de la República Dominicana. La organización cuenta para su financiación con la aportación de pacientes asegurados y con apoyo gubernamental para el desarrollo de algunos programas como, por ejemplo, la terapia antiviral para pacientes con sida. El Centro tiene por otra parte el compromiso fundacional de atención, en igualdad de cobertura terapéutica, a pacientes sin recursos. Estos han representado en la última anualidad prácticamente un 10% del total de los pacientes atendidos que en consultas han alcanzado la cifra de 190.000.

Es evidente que el modelo desarrollado por la Fundación puede tener similitudes con otros modelos existentes incluso en nuestro ámbito en todo lo que se refiere a una financiación vinculada a compañías aseguradoras. Sin embargo cuando el sistema de atención público no alcanza todas las prestaciones, la proyección social del modelo trivalente de la Fundación 20-30 –población asegurada, cooperación pública y población sin recursos- constituye un modelo de desarrollo en salud que, aplicado en su contexto, merece el reconocimiento social que tiene en su País y el que a través de este Editorial le brinda nuestra centenaria revista **Actualidad Médica**, una revista que tiene entre sus objetivos identificar la excelencia en el desarrollo de la medicina científica y de la medicina social dondequiera que esta se halle, y mucho más si se halla en un país de la Comunidad Iberoamericana tan emergente en estos momentos como es la República Dominicana.

La medicina, es importante recordar, no es solo un proceso de interrelación personal sino también un proceso de interrelación social en el seno de una comunidad. La Fundación Activo 20-30 con su iniciativa en salud ha acertado en buscar una fórmula imaginativa para que el bien personal y el bien público, que la salud representa, pueda llegar a proyectarse, con un excelente nivel de calidad, en un sector importante de la población dominicana que sin el concurso del proyecto 20-30 hubiera tenido sin duda un acceso mucho más difícil a las prestaciones que actualmente recibe.

Efecto antioxidante del ácido oleico e hidroxitirosol en un modelo experimental similar a la enfermedad de Huntington

Antioxidant effect of oleic acid and hydroxytyrosol in an experimental model similar to Huntington's disease

Felipe Alconchel-Gago¹, Abel Santamaría², Isaac Túnez¹

¹Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Universidad de Córdoba, España

²Laboratorio de Aminoácidos Excitadores, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco, México D.F., México

Resumen

Los radicales libres juegan un papel fundamental en la alteración neuronal que tiene lugar en enfermedades neurodegenerativas y en el envejecimiento cerebral. Se ha asociado la dieta Mediterránea con la reducción del riesgo de padecer enfermedades neurodegenerativas. Objetivos. Este estudio fue diseñado para probar si el ácido oleico y el hidroxitirosol, componentes del aceite de oliva virgen-extra, ejercen un efecto antioxidante protector en el cerebro ante el estrés oxidativo inducido por el ácido 3-nitropropiónico. Métodos. El ácido 3-nitropropiónico se administró intraperitonealmente a una dosis de 20 mg/kg de peso durante cuatro días consecutivos. El ácido oleico (con una dosis del 4% de calorías ingeridas diariamente por el animal) y el hidroxitirosol (2,5 mg/kg de peso en solución acuosa) se administraron durante 14 días a ratas Wistar. Resultados. El ácido 3-nitropropiónico causó un aumento de la peroxidación lipídica y de la actividad de la glutatión peroxidasa, y una reducción en la concentración de glutatión reducido. Los resultados obtenidos además demuestran que el ácido oleico y el hidroxitirosol reducen los niveles de los productos de peroxidación lipídica y bloquean el agotamiento del glutatión reducido en el cerebro tras la administración de ácido 3-nitropropiónico. Conclusión. Tanto el ácido oleico como el hidroxitirosol actúan como potentes antioxidantes frente al estrés oxidativo inducido por el ácido 3-nitropropiónico.

Abstract

Free radicals play an important role in neuronal alterations during the progression of neurodegenerative disorders and brain aging. Mediterranean-style diet has been associated to a reduction in the risk to develop neurodegenerative disorders. Objectives. This study was designed to test whether oleic acid and hydroxytyrosol, both components of extra-virgin olive oil, exert an antioxidant and protective effect in the brain subjected to oxidative stress induced by 3-nitropropionic acid. Methods. 3-Nitropropionic acid was administered intraperitoneally to animals at a dose of 20 mg/kg for 4 consecutive days. Oleic acid (given at a dose equivalent to 4% of the calories ingested every day per animal) and hydroxytyrosol (2,5 mg/kg, dissolved in aqueous solution) were administered during 14 consecutive days to Wistar rats. Results. 3-Nitropropionic acid caused increased levels of lipid peroxidation and glutathione peroxidase activity, and a depletion in the concentration of reduced glutathione. Our findings also demonstrate that oleic acid and hydroxytyrosol reduce the levels of lipid peroxidation and prevent the depletion of reduced glutathione in the brain induced by the administration of 3-nitropropionic acid. Conclusion. Both oleic acid and hydroxytyrosol act as potent antioxidants against the oxidative damage induced by 3-nitropropionic acid.

Palabras clave: Ácido 3-nitropropiónico, ácido oleico, enfermedad de Huntington, estrés oxidativo, hidroxitirosol

Keywords: Huntington's disease, hydroxytyrosol, 3-nitropropionic acid, oleic acid, oxidative stress

INTRODUCCIÓN

El cerebro es particularmente vulnerable al daño oxidativo debido principalmente a su gran contenido en ácidos grasos poliinsaturados, alto consumo de oxígeno y actividad mitocondrial, así como a su menor capacidad antioxidante en comparación con otros órganos y tejidos (1,2).

Las principales fuentes productoras de especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno (ERO/ERN) son la fosforilación oxidativa, la cadena de transporte electrónico mitocondrial y la NADPH-oxidasa. El estrés oxidativo tiene lugar cuando la producción de ERO/ERN excede la capacidad de neutralización de los sistemas antioxidantes, responsables de mantener el equilibrio redox, provocando así una disminución de las funciones normales y la muerte celular (3). Esta situación se asocia a procesos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Huntington, entre otras (4, 5).

La enfermedad de Huntington es una enfermedad neurodegenerativa de origen genético causada por la expansión del triplete CAG. Este gen codifica la huntingtina, una proteína cuya función no se conoce con exactitud. La proteína mutada se agrega en la célula, produciendo efectos a distintos niveles, aunque el mecanismo por el cual se produce la muerte neuronal progresiva no se conoce al completo (6). Diferentes son los mecanismos involucrados en la patogénesis y evolución de proceso, implicados en el daño tisular que lleva a la muerte neuronal. Entre ellos, es el daño oxidativo quien parece jugar un papel más preponderante en la muerte neuronal y la progresión de la enfermedad. Mecanismo, subyacente al desorden ocasionado por la presencia de la proteínas huntingtina mutada (7).

Los radicales libres, normalmente generados por la respiración mitocondrial, causan daño oxidativo y son considerados factores importantes en la aparición, evolución y morbilidad de la enfermedad (8). Diversos modelos experimentales han sido desarrollados para estudiar y clarificar los mecanismos implicados como la producción de ERO/ERN (9). Entre ellos destacan por su simplicidad y facilidad de manejo los inducidos químicamente, siendo actualmente uno de los más destacados el desencadenado por el ácido 3-nitropropiónico, una conocida micotoxina (10). En roedores, este ácido causa la aparición de cambios fenotípicos, bioquímico-moleculares y celulares similares a los encontrados en el paciente con la enfermedad de Huntington, aunque con la excepción de no presentar ni la expansión del triple CAG ni el depósito, por tanto, de la proteína huntingtina mutada. El efecto desencadenado por el ácido 3-nitropropiónico obedece a su acción inhibidora de la succinato deshidrogenasa, enzima presente en el complejo II de la cadena de transporte electrónico mitocondrial y en el ciclo de Krebs. La acción de este inhibidor suicida causa un descenso en la síntesis de ATP y un incremento en la producción de ERO, con la consecuente presencia de un intenso daño oxidativo y muerte neuronal (11-13).

El aceite de oliva virgen-extra, asociado a una reducción en el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas, es un constituyente básico de la dieta Mediterránea (14). Estudios epidemiológicos encuentran que las personas que presentan adherencia a este tipo de dieta muestran un menor riesgo de enfermedades neurodegenerativas asociadas al envejecimiento, como acontece en países como España, Francia, Grecia e Italia (15). La propiedades beneficiosas atribuidas a la dieta Mediterránea son debidas en parte a su rico contenido en ácido oleico y polifenoles, siendo uno de sus principales proveedores el aceite de oliva (16,17).

Datos previos de nuestro grupo muestran que el incremento en los biomarcadores de daño oxidativo y la reducción en los sistemas antioxidantes acontecida en el tejido nervioso de animales expuestos a ácido 3-nitropropiónico fue revertido hacia la normalidad por la administración oral de aceite de oliva

virgen-extra. Este mismo estudio puso de manifiesto como el hidroxitirosol, polifenol componente minoritario de este tipo de aceite, presentó una eficacia similar a la del aceite de oliva virgen-extra en este modelo de enfermedad de Huntington (18).

En base a estos antecedentes, el presente estudio se planteó estudiar el efecto antioxidante de hidroxitirosol y ácido oleico, principal componente del aceite de oliva virgen-extra, en un modelo de daño oxidativo cerebral en el modelo experimental similar a enfermedad de Huntington inducido por la administración del ácido 3-nitropropiónico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Animales

Se emplearon veinte ratas Wistar de peso promedio al inicio del estudio de 230 g y 3 meses de edad. Las ratas fueron distribuidas al azar en grupos de cinco animales. Las condiciones de temperatura (20-23° C) y ciclos de luz/oscuridad de 12h:12h (con encendido de luz a las 8:00 am) fueron constantes durante todo el estudio. Los animales tuvieron acceso libre al alimento (Purine, Barcelona, España) y al agua. El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad de Córdoba, y se ajustó a la normativa vigente (Consejo Europeo del 24 de noviembre de 1986; 86/609/ECC y el Real Decreto 223/1988).

Reactivos químicos

Los siguientes productos fueron adquiridos de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA): ácido oleico (AO), hidroxitirosol (HT) y ácido 3-nitropropiónico (3NP).

Procedimientos

El ácido 3-nitropropiónico (en solución salina pH 7,4) se administró intraperitonealmente a una dosis de 20 mg/kg de peso durante 4 días consecutivos (19). El ácido oleico fue suministrado durante 14 días consecutivos mediante sonda gástrica en un volumen correspondiente al 4% del total de calorías ingeridas diariamente por el animal. Por su parte, el hidroxitirosol se administró durante 14 días consecutivos a la dosis de 2,5 mg/kg de peso en solución acuosa mediante sonda gástrica. Los animales sometidos al ácido oleico y al hidroxitirosol siguieron la pauta de administración recomendada por el Departamento de Fisiología de la Facultad de Veterinaria de Córdoba para evitar posibles interferencias de absorción; así, primero se suministró hidroxitirosol (acuoso), y 30 minutos después el ácido oleico.

Diariamente se pesó a los animales con el fin de ajustar las dosis de ácido oleico e hidroxitirosol. Por su parte, la sonda gástrica fue introducida previa ligera anestesia con éter dietílico.

Los grupos desarrollados en el presente estudio -y constituidos por cinco animales cada uno- fueron: i) control; ii) inyectado con ácido 3-nitropropiónico (3NP); iii) ácido 3-nitropropiónico más ácido oleico (3NP + AO); iv) ácido 3-nitropropiónico + hidroxitirosol (3NP + HT); y v) ácido 3-nitropropiónico más ácido oleico más hidroxitirosol (3NP + AO + HT).

Variables bioquímicas estudiadas

Al final de cada experimento, y tras 8 horas de ayuno, los animales se sacrificaron bajo anestesia con éter dietílico, procediéndose a la extracción del cerebro en condiciones de frío y su inmediata congelación y conservación a -80° C hasta el día de la realización de los estudios bioquímicos.

Niveles de productos de lipoperoxidación

Se evaluó el daño oxidativo mediante los productos de

lipoperoxidación del cerebro (niveles de malondialdehído, MDA + 4-hidroxyalquenos, 4-HDA). Para ello se utilizó el kit comercial LPO-586 (Bioxytech, Oxis International, Portland, OR, USA). Este método usa un reactivo cromógeno que reacciona con los productos de peroxidación lipídica a $45 \pm 1^\circ \text{C}$. Los niveles de peroxidación lipídica se expresaron como nanomoles de MDA + 4-HDA por miligramo de proteína (nmol/mg proteína), y la absorbancia se midió en un espectrofotómetro UV-1603 (Shimadzu) a 586 nm.

Contenido de glutatión reducido

El glutatión (GSH) es un importante antioxidante intracelular, con gran relevancia entre los sistemas antioxidantes. El contenido de GSH en el cerebro se midió usando reactivos de Oxis International (GSH-400 kits, Oxis International, Portland, OR, USA), expresado como nanomoles de GSH por miligramo de proteína (nmol/mg de proteína). La absorbancia se evaluó a 400 nm en un espectrofotómetro (UV-1603; Shimadzu).

Actividad de la glutatión peroxidasa

Para la determinación de la actividad glutatión peroxidasa se usó un volumen de 25 μL de muestra, y los siguientes reactivos: tampón fosfato 0,1 M hasta completar un volumen de 880 μL , 51 μL de glutatión reductasa, 133 μL de glutatión reducido (30,7 mg/10 mL tampón fosfato 0,1 M), y 100 μL de NADPH (12,5 mg/10 mL [10 mg bicarbonato/10 mL agua]). La mezcla se incubó durante 3 minutos a 37°C , y unos segundos antes de leer se añadió 100 μL de ter-Butyl hidroperóxido (15,5 μL /10 mL tampón fosfato 10 M). La absorbancia se evaluó a 340 nm a tiempo 0 y a los 5 minutos mediante espectrofotometría (UV-1603; Shimadzu). Los resultados se expresan como unidad de actividad (UA) por miligramo de proteína. El estándar usado fue glutatión peroxidasa (Sigma, G-4013, 1UN) (20).

Cuantificación de proteínas

La concentración de proteínas se midió mediante la reacción de Bradford, usando albúmina sérica bovina como estándar. La absorbancia se evaluó mediante espectrofotometría (espectrofotómetro UV-1603; Shimadzu).

Análisis estadísticos

El análisis estadístico de los resultados se realizó con el programa estadístico SPSS 12.0[®] (SPSS Iberica, Madrid, España). Para evaluar la significancia estadística se aplicó un análisis de varianza (ANOVA) de una vía, con la prueba de corrección HSD de Tukey. El nivel de significancia estadística fue establecido en $P < 0,05$. Todos los resultados son expresados como media \pm desviación estándar (DE).

RESULTADOS

El 3NP causó un aumento en los productos de oxidación lipídica y de la actividad de la GPx en el cerebro ($P < 0,01$ y $P < 0,05$ respectivamente), así como una disminución en los niveles de glutatión reducido ($P < 0,05$) (Tabla 1, Figuras 1-3).

La administración del ácido oleico o hidroxitirosol tras la inyección con 3NP provocó la disminución en los niveles de productos de lipoperoxidación ($P < 0,01$) (Tabla 1, Figura 1), y una recuperación en el contenido de GSH ($P < 0,05$) (Tabla 1, Figura 2). Por su parte, ninguna de estas agentes desencadenó cambios significativos en los niveles de actividad de la GPx (Tabla 1, Figura 3).

Asimismo, la administración conjunta de ambas sustancias no intensificó su efecto protector respecto del tratamiento sencillo, aunque sí protegió en la misma intensidad que ambas moléculas de forma independiente.

	L P O (nmol/mg proteína)	GSH (nmol/ mg proteína)	GPx (UA/mg proteína)
Control	4,0	65,7	0,12
3NP	6,2 ^c	55,2 ^b	0,16 ^b
3NP + AO	4,4 ^f	61,8 ^f	0,16
3NP + HT	4,2 ^e	64,0 ^f	0,15
3NP + AO + HT	3,4 ^e	62,3 ^f	0,15

Tabla 1 Cambios inducidos por el ácido 3-nitropropiónico (3NP), ácido oleico (AO) e hidroxitirosol (HT). Los datos representan las medias. ^b $P < 0,01$ vs control; ^c $P < 0,05$ vs control; ^e $P < 0,01$ vs 3NP; ^f $P < 0,05$ vs 3NP.

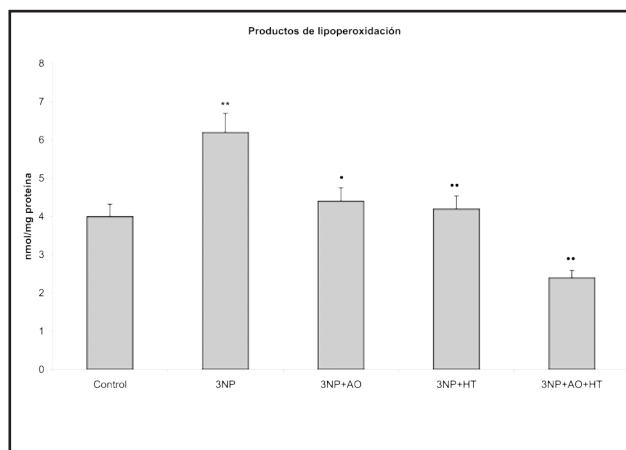


Figura 1. Efecto del hidroxitirosol (HT) y ácido oleico (AO) sobre los niveles de los productos de lipoperoxidación cerebrales en un modelo similar a enfermedad de Huntington inducido por ácido 3-nitropropiónico (3NP) en la rata Wistar. Las barras representan las medias \pm DE. ^{**} $P < 0,01$ vs control; ^{••} $P < 0,01$ vs 3NP; [•] $P < 0,05$ vs 3NP.

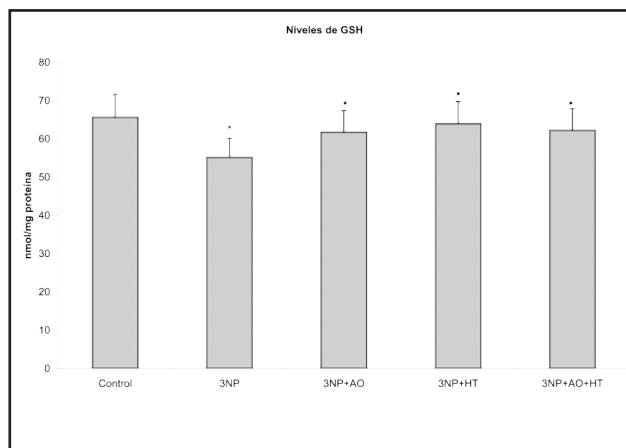


Figura 2. Efecto del hidroxitirosol (HT) y ácido oleico (AO) sobre los niveles de glutatión reducido (GSH) cerebrales en un modelo similar a enfermedad de Huntington inducido por ácido 3-nitropropiónico (3NP) en la rata Wistar. Las barras representan las medias \pm DE. ^{*} $P < 0,05$ vs control; [•] $P < 0,05$ vs 3NP.

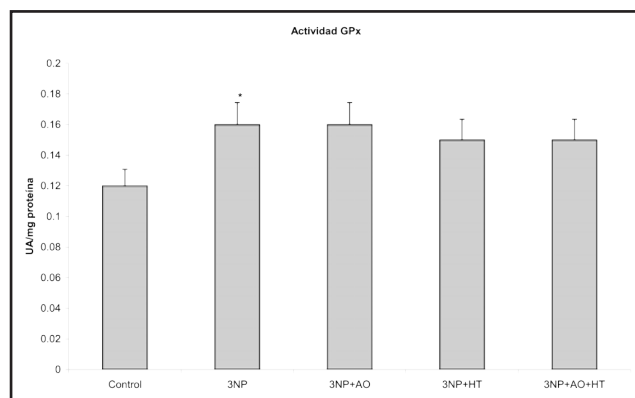


Figura 3. Efecto del hidroxitirosol (HT) y ácido oleico (AO) sobre la actividad de la glutatión peroxidasa (GPx) cerebral en un modelo similar a enfermedad de Huntington inducido por ácido 3-nitropropiónico (3NP) en la rata Wistar. Las barras representan las medias \pm DE. * $P < 0.05$ vs control.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran que el ácido oleico y el hidroxitirosol ejercen un potente efecto antioxidante en el modelo murino de enfermedad de Huntington desencadenado por el ácido 3-nitropropiónico. La administración del ácido oleico e hidroxitirosol restauró los niveles de productos de lipoperoxidación a la situación basal, la presentada por los animales a los que no se les suministró la micotoxina.

El consumo de aceite de oliva virgen-extra es asociado a un menor riesgo de padecer enfermedades crónicas, entre ellas las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y enfermedades neurodegenerativas (18, 21, 22). Estas acciones son atribuibles en gran parte al ácido oleico y a los polifenoles, como el hidroxitirosol, que conforman el aceite de oliva virgen-extra, en los cuales hemos centrado nuestro estudio.

Se sabe que la administración intraperitoneal de ácido 3-nitropropiónico induce el estrés oxidativo en el tejido cerebral mediante la inhibición de la succinato deshidrogenasa, promoviendo así un descenso en la producción de ATP, un incremento de la producción de ERO y la consecuente disminución de los sistemas antioxidantes (4, 8, 10, 16). Hallazgos previos de nuestro grupo, y de otros investigadores, muestran que el ácido 3-nitropropiónico ejerce fundamentalmente su acción sobre el cuerpo estriado, aunque la corteza cerebral y el hipocampo también se ven afectados, pero en menor medida (18, 23-28).

Los resultados aquí obtenidos ponen de manifiesto las propiedades antioxidantes del ácido oleico y el hidroxitirosol en el tejido cerebral de rata. Como podemos comprobar en los resultados, la administración, mediante sonda gástrica, de ácido oleico e hidroxitirosol redujo la concentración de lipoperoxidos, y aumentó la concentración de glutatión reducido. Estos resultados apuntan a una reducción del daño oxidativo, que está en línea con otros trabajos que describen el efecto protector del aceite de oliva virgen-extra (18). Este efecto protector se ha demostrado en un gran espectro de enfermedades, pero sobre todo en las que conciernen al aparato cardiovascular (29, 30). A la acción antioxidante del ácido oleico, que en neurodegeneración y patología neurológica solo ha sido demostrada en estudios experimentales, se le suma su demostrada acción neurotrófica, caracterizada por: i) un aumento en los niveles de expresión de las proteínas marcadoras de diferenciación neuronal GAP-43 y MAP-2; ii) crecimiento axonal; y iii) agrupación neuronal. Esta última, daría lugar a la presentación de estructuras similares a la materia gris, con agrupación de somas neuronales, y prolongación de sus axones hasta conectar con neuronas adyacentes (31, 32).

Por su parte, el hidroxitirosol es uno de los más abundantes

y representativos polifenoles que forman parte del aceite de oliva virgen-extra, y el más potente antioxidante natural (33). Éste se absorbe fácilmente, pero su biodisponibilidad (como la de la mayoría de los antioxidantes) es escasa debido al gran metabolismo de primer paso que sufre (34). Al objeto de tener una biodisponibilidad y efectos similares a los que pueden derivarse de su ingesta como componente del propio aceite de oliva, en nuestro estudio este agente se administró mediante sonda gástrica. Nuestros datos muestran como el hidroxitirosol recupera los niveles de GSH y reduce el daño oxidativo evaluado como productos de lipoperoxidación. Estos hallazgos acerca del hidroxitirosol están en concordancia con los resultados previos obtenidos en otros estudios experimentales acerca de los efectos de otros polifenoles, como el resveratrol y el licopeno, que tienen capacidad neuroprotectora, con la mejora de la viabilidad mitocondrial, cognición y funciones motoras (35, 36).

CONCLUSIÓN

La administración de hidroxitirosol y ácido oleico actúa ejerciendo protección antioxidante frente al daño oxidativo inducido por 3NP en el tejido nervioso.

REFERENCIAS

- Adibhatla RM, Hatcher JF. Altered lipid metabolism in brain injury and disorders. *Subcell Biochem.* 2008; 49: 241-68.
- Dringen R. Metabolism and functions of glutathione in brain. *Prog Neurobiol.* 2000; 62: 649-71.
- Adibhatla RM, Hatcher JF. Lipid oxidation and peroxidation in CNS health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal.* 2010; 12: 125-69.
- Sabens Liedhegner EA, Gao XH, Miesal JJ. Mechanisms of altered redox regulation in neurodegenerative diseases--focus on S-glutathionylation. *Antioxid Redox Signal.* 2012; 16: 543-66.
- Johnson WM, Wilson-Delfosse AL, Miesal JJ. Dysregulation of glutathione homeostasis in neurodegenerative diseases. *Nutrients.* 2012; 4: 1399-440.
- Jones L, Hughes A. Pathogenic mechanisms in Huntington's disease. 2011; 98: 373-418.
- Kumar P, Kalonia H, Kumar A. Huntington's disease: pathogenesis to animal models. *Pharmacol Rep.* 2010; 62: 1-14.
- Trushina E, McMurray CT. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. *Neuroscience.* 2007; 145: 1233-4.
- Tasset I, Sánchez F, Túnez I. The molecular bases of Huntington's disease: the role played by oxidative stress. *Rev Neurol.* 2009; 49: 424-9.
- Túnez I, Santamaría A. Modelo de enfermedad de Huntington inducido con ácido 3-nitropropiónico. *Rev Neurol.* 2009; 48: 430-34.
- Brouillet E, Jacquard C, Bizat N, Blum D. 3-Nitropropionic acid: a mitochondrial toxin to uncover physiopathological mechanisms underlying striatal degeneration in Huntington's disease. *J Neurochem.* 2005; 95: 1521-40.
- Browne SE, Beal MF. Oxidative damage in Huntington's disease pathogenesis. *Antioxid Redox Signal.* 2006; 8: 2061-73.

13. Túnez I, Tasset I, Pérez-De La Cruz V, Santamaría A. 3-Nitropropionic acid as a tool to study the mechanisms involved in Huntington's disease: past, present and future. *Molecules*. 2010; 15: 878-916.
14. Cicerale S, Lucas LJ, Keast RS. Antimicrobial, antioxidant and anti-inflammatory phenolic activities in extra virgin olive oil. *Curr Opin Biotechnol*. 2012; 23: 129-35.
15. Féart C, Samieri C, Rondeau V, et al. Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA*. 2009; 302: 638-48.
16. Quiles JL, Ochoa JJ, Ramirez-Tortosa C. Dietary fat type (virgen olive vs. Sunflower oils) affects age-related changes in DNA double-strand-breaks, antioxidant capacity and blood lipids in rats. *Exp Gerontol*. 2004; 39: 1189-98.
17. Geelings A, López-Huertas E, Morales JC, Boza J, Jiménez J, inventors. Natural products and derivatives thereof for protection against neurodegenerative diseases. US patent 0, 236, 202. 2003 Dec 25.
18. Tasset I, Pontes AJ, Hinojosa AJ, de la Torre R, Túnez I. Olive oil reduces oxidative damage in a 3-nitropropionic acid-induced Huntington's disease-like rat model. *Nutr Neurosci*. 2011; 14: 106-11.
19. Brouillet E, Condé F, Beal MF, Hantraye P. Replicating Huntington's disease phenotype in experimental animals. *Prog Neurobiol*. 1999; 9: 427-68.
20. Flohé L, Gunzler WA. Assay of glutathione peroxidase. *Methods Enzymol*. 1984; 105: 114-121.
21. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Effectiveness of the Mediterranean diet: can it help delay or prevent Alzheimer's disease? *J Alzheimer Dis*. 2010; 20: 795-801.
22. Alemany R, Navarro MA, Vögler O, Perona JS, Osada J, Ruiz-Gutiérrez V. Olive oils modulate fatty acid content and signalling protein expression in apolipoprotein E knockout mice brain. *Lipids*. 2010; 45: 53-61.
23. Kumar P, Kalonia H, Kumar A. Nitric oxide mechanism in the protective effect of antidepressants against 3-nitropropionic acid-induced cognitive deficit, glutathione and mitochondrial alterations in animal model of Huntington's disease. *Behav Pharmacol*. 2012; 21: 217-30.
24. Kumar P, Kumar A. Protective role of sertraline against 3-nitropropionic acid-induced cognitive dysfunction and redox ratio in striatum, cortex and hippocampus of rat brain. *Indian J Exp Biol* 2009; 47:715-22.
25. Silva RH, Abílio VC, Kameda SR, et al. Effects of 3-nitropropionic acid administration on memory and hippocampal lipid peroxidation in sleep-deprived mice. *Prog Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry* 2007; 31: 65-70.
26. Túnez I, Montilla P, Del Carmen Muñoz M, Feijóo M, Salcedo M. Protective effect of melatonin on 3-nitropropionic acid-induced oxidative stress in synaptosomes in an animal model of Huntington's disease. *J Pineal Res*. 2004; 37: 252-6.
27. Borlongan CV, Koutouzis TK, Sanberg PR. 3-Nitropropionic acid animal model and Huntington's disease. *Neurosci Lett*. 1998; 251: 173-6.
28. Brouillet E, Condé F, Beal MF, Hantraye P. Replicating Huntington's disease phenotype in experimental animals. *Pror Neurobiol*. 1999; 59: 427-68.
29. de la Cruz JP, del Río S, Arrebola MM, López-Villodres JA, Jebrouni N, González-Corra JA. Effect of virgin olive oil plus acetylsalicylic acid on brain slices damage alter hypoxia-reoxygenation in rats with type 1-like diabetes mellitus. *Neurosci Lett*. 2010; 471: 89-93.
30. Rietjens SJ, Bast A, de Vente J, Haenen GR. The olive oil antioxidant hydroxytyrosol efficiently protects against the oxidative stress-induced impairment of the NO response of isolated rat aorta. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 292: 1931-36.
31. Tabernero A, Lavado EM, Granda B, Velasco A, Medina JM. Neuronal differentiation is triggered by oleic acid synthesized and released by astrocytes. *J Neurochem*. 2001; 79: 606-16.
32. Tello Hernández M de la V. Efectos del ácido oleico en la migración neuronal y en la formación de sinapsis [tesis doctoral]. Salamanca: Repositorio Documental Gredos, Universidad de Salamanca; 2008.
33. Raederstorff D. Antioxidant activity of olive polyphenols in humans: a review. *Int J Vitam Nutr Res*. 2010; 79: 152-65.
34. de la Torre R. Bioavailability of olive oil phenolic compounds in humans. *Inflammopharmacology*. 2008; 16: 245-7.
35. Sandhir R, Mehrotra A, Kamboj SS. Lycopene prevents 3-nitropropionic mitochondrial oxidative stress and dysfunctions in nervous system. *Neurochem Int*. 2010; 57: 579-87.
36. Kumar P, Paddi SS, Naidu PS, Kumar AI. Effect of resveratrol on 3-nitropropionic acid-induced biochemical and behavioural changes: neuro protection mechanisms. *Behav Pharmacol*. 2006; 17: 485-92.

Basics of isolation and cultivation of chondrocytes according to good laboratory practice

Principios en el aislamiento y cultivo de condrocitos de acuerdo a buenas prácticas de laboratorio

José Manuel Muñoz Olmedo¹, Denisa Harvanová¹, Tímea Špaková¹, Ján Rosocha¹, Marek Lacko², Darina Bačenková¹, Judita Amrichová¹

¹ Associated Tissue Bank of Faculty of Medicine of P. J. Šafárik University and L. Pasteur University Hospital, 041 66 Košice, Slovakia

² Department of Orthopaedics and Traumatology of Locomotory Apparatus, Faculty of Medicine of P. J. Šafárik University and L. Pasteur University Hospital, 041 66 Košice, Slovakia

Resumen

Objetivos: El objetivo del presente estudio era determinar si los condrocitos aislados de cinco pacientes ancianos (edad media 63 años) con artrosis (grado 3) mantienen su proliferación y potencial condrogénico. El aislamiento y cultivo de condrocitos fueron llevados a cabo de acuerdo a los estándares de buenas prácticas de laboratorio.

Métodos: Los condrocitos fueron aislados de una biopsia de cartilago mediante digestión enzimática. El cultivo fue llevado a cabo en un ambiente controlado (sala blanca). La caracterización del fenotipo de los condrocitos se logró mediante análisis de citometría de flujo.

Resultados: Tras tres semanas de cultivo se podían observar estructuras poligonales propias de los condrocitos, pero también se observaba morfología de tipo fibroblasto en el cultivo. El análisis de la citometría de flujo reveló que el fenotipo de los condrocitos cultivados tras el primer pasaje era positivo para CD44 (98,92%), CD90 (97,11%) y negativo para el marcador hematopoyético CD45 (0,10%).

Conclusiones: Los condrocitos articulares humanos obtenidos de cinco pacientes ancianos con artrosis mantenían un fenotipo condrocitario y podrían ser potencialmente utilizados para la implantación autóloga. Las condiciones para el cultivo fueron establecidas de acuerdo a los estándares de buenas prácticas de laboratorio para así minimizar el riesgo de contaminación celular *in vitro*.

Abstract

Objectives: The objective of the present study was to determine if chondrocytes isolated from human cartilage of five elderly patients (middle age 63) with osteoarthritis (stage 3) maintain their proliferation and chondrogenic potential. Isolation and cultivation of chondrocytes was performed according to good laboratory practice (GLP) standards.

Methods: Chondrocytes were isolated from cartilage biopsy by enzymatic digestion. Cultivation of cells was performed in a controlled environment (cleanroom). Phenotype characterization of chondrocytes was achieved by flow cytometry analysis.

Results: Three weeks after cultivation polygonal structures typical for chondrocytes were observed, but spindle/fibroblast like morphology was also detected in culture. Flow cytometric analysis showed that chondrocytes were positive for CD44 (98,35% \pm 0,50), CD90 (97,15% \pm 0,13) after first passage (P1) and the cells were negative for hematopoietic marker CD45 (0,21% \pm 0,11).

Conclusions: Human articular chondrocytes obtained from five elderly patients with osteoarthritis maintained a chondrocyte phenotype and could be potentially used for autologous implantation. We have standardized the conditions for cultivation according to GLP standards to minimize the risk of *in vitro* cell contamination.

Palabras clave: Implantación autóloga, cartilago, sala blanca, condrocitos

Keywords: Autologous implantation, cartilage, cleanroom, chondrocytes

INTRODUCTION

Cartilage tissue is composed of chondrocytes embedded within a dense extracellular matrix (ECM). It has poor autonomous regeneration capacity, mainly due to its avascular nature. Another factor contributing to poor regenerative capacity of articular cartilage (AC) is the restricted number of ECM producing cells. The percentage of highly specialized chondrocytes in cartilage tissue is only 1–3% (1). Chondrocytes are unable to migrate to a site of injury; they are able to synthesize fibrous repair tissue, but not sufficiently to fill even small defects (<3 mm in diameter) with a cartilage-like matrix, the defects are not repaired and remains permanently (2). Cartilage was used as one of the first models for research of *in vitro* engineered tissues and has shown the earliest application for the cell-based therapy mainly due to its cellular homogeneity and avascularity (3).

Chondrocytes within their natural environment actively synthesize and maintain their surrounding matrix. Mature chondrocytes have limited ability to proliferate; they are often mislabeled as dormant. In cell culture, human chondrocytes regain their ability to proliferate. Thus, the basic premise behind Autologous Chondrocyte Implantation (ACI) is to overcome the inherent limitations of mature chondrocytes to effectively restore an injured articular surface.

In monolayer culture, these cells respond by undergoing rapid proliferation. Histologically, these chondrocytes reversibly dedifferentiate, assuming a fibroblastic appearance and express type I collagen as opposed to type II collagen normally seen in articular cartilage. Once removed from the monolayer culture and placed in suspension or returned to the articular cartilage environment, the cells undergo a re-differentiation process into normal appearing chondrocytes and again produce type II collagen and proteoglycan aggregates (4).

In 1994 Brittberg *et al* described the use of ACI in treating full-thickness AC defects of the human knee (5). It was achieved in a two-stage procedure. Stage 1 involved arthroscopic biopsy of healthy AC and cultivation of the chondrocytes to produce between 5 and 10 million cells over a period of 4–6 weeks. Stage 2 involved debridement of the osteochondral lesions and coverage by a periosteal flap followed by open implantation of these cells into the AC defect.

Isolation and cultivation of chondrocytes is a widely spread technique. It is required in ACI as a treatment for osteochondritis dissecans (6), osteoarthritis (7) and articular cartilage injuries produced by trauma (8). In general, it can be used in any articular cartilage injury, where other surgical procedures are not sufficient (4). *In vitro* chondrocyte manipulation is a crucial phase of autologous chondrocyte implantation. To minimize the risk of *in vitro* cell contamination, the manipulation must be performed in a controlled environment such as a cleanroom according to good laboratory practice (GLP). The GLP standards provide guidance on implementing GLP requirements critical for laboratory operations (9, 10).

In the current study, we have used basic methods for isolation and cultivation of chondrocytes from human articular cartilage according to GLP standards. Phenotype characterization of chondrocytes was performed by flow cytometry analysis.

MATERIALS AND METHODS

Work in cleanroom according to GLP standards

Isolation and cultivation of chondrocytes was performed in the cleanroom in Associated Tissue Bank of Faculty of Medicine of P. J. Šafárik University and L. Pasteur University Hospital in Košice, Slovakia. A cleanroom is a controlled

environment in which the concentration of airborne particles is controlled to specified limits (Tab.1). Contaminants generated by people, process, facilities and equipment were continually removed from the air. Air flow rates, direction, pressurization, temperature, humidity and specialized filtration were all tightly controlled. Persons and materials entered and exited the cleanroom through airlocks (material pass box), gowning rooms and they wore special clothing designed to trap contaminants that are naturally generated by skin and the body. Cells were handled inside biological safety cabinets and cultivated in the gas incubators (Fig. 1).



Fig. 1. Cleanroom facilities for cell cultivation according to GLP standards

Isolation and cultivation of chondrocytes

Human cartilage tissue was harvested from the lateral femoral condyle of 5 patients (an average age: 63 years) undergoing total knee replacement surgery due to osteoarthritis (stage 3). Cartilage tissue was harvested in accordance with the ethical standards of L. Pasteur University Hospital committee on human experimentation in Košice, Slovakia. Cartilage tissue was placed into the transport medium containing sterile high-glucose Dulbecco's modified Eagle medium (DMEM; Invitrogen, GIBCO, USA) supplemented with 1% antibiotic/antimycotic solution (10,000 units/mL penicillin, 10,000 µg/mL streptomycin, and 25 µg/mL amphotericin B; Invitrogen, GIBCO, USA). Cartilage tissue was minced with a scalpel to small pieces (1x1x1 mm) and digested with 0.1% bacterial collagenase type II (Invitrogen, GIBCO, USA) in Ham's F-12 (Biochrom AG) for 20 h at 37 °C in 95% air and 5% CO₂ humidified atmosphere. Cell suspension was filtered by 40 µm nylon cell strainer (BD Falcon, Biosciences, Bedford, MA) to remove cell raft and matrix debris. The filtrate was then centrifuged at 150 x g for 7 min and the pellet washed twice with DMEM (Invitrogen, GIBCO, USA). Isolated cells were suspended in cell culture medium containing Ham's F-12 (Biochrom AG), 10% fetal bovine serum (FBS; Invitrogen, GIBCO, USA), 1% antibiotic/antimycotic solution (10,000 units/mL penicillin, 10,000 µg/mL streptomycin, and 25 µg/mL amphotericin B; Invitrogen, GIBCO, USA) and 1% Insulin-Transferin-Selenium-A supplement (Invitrogen, GIBCO, USA). Chondrocytes were cultivated as a monolayer for expansion in 37 °C humidified incubator with an atmosphere of 95% air and 5% CO₂. The medium was changed 2 times weekly. Confluent layers of chondrocytes were dissociated with 0.05% Trypsin-EDTA solution (Invitrogen, GIBCO®, USA) and the number and viability of cells was assessed by TC10™ Automated Cell Counter (Bio-Rad Laboratories).

Characterization of chondrocytes

Phenotype characterization of chondrocytes after first passage (P1) was performed by flow cytometry. After detaching cells from the tissue culture flasks, the cells were washed twice with phosphate buffered saline solution (PBS; Invitrogen, GIBCO, USA) supplemented with 2% FBS (Invitrogen, GIBCO, USA). Aliquots of 100,000 cells were incubated with mouse anti-human CD90-PE (Miltenyi Biotec Inc., USA), mouse anti-human CD44-PE (Miltenyi Biotec Inc., USA) and mouse anti-human CD45-FITC (Miltenyi Biotec Inc., USA) for 30 min in the dark. Flow cytometric analysis was performed with FACSCalibur flow cytometer (Becton Dickinson) and CellQuest software (Becton Dickinson). Chondrocytes were considered positive for a surface marker when the percentage of positive cells for that surface marker was $\geq 95\%$ and cells were considered negative when the percentage of positive cells for that surface marker was $\leq 5\%$. The level of marker expression was calculated as the ratio between geometric mean fluorescence intensity of sample cells and that of the negative control.

RESULTS

Chondrocytes isolation and morphology

Cells isolated from human cartilage after enzymatic digestion were seeded at 75 cm^2 tissue culture flask (T75) at density $35,000 \text{ cells/cm}^2$. The morphology of chondrocytes was observed under an inverted phase contrast light microscope (Leica DM IL). Non-adherent or few adherent small round cells were also present in the primary culture after 4 days of cultivation; these cells were removed with first medium change. Heterogeneous population of cells with different morphology was observed after 7 days of cultivation (Fig. 2a). After 21 days of cultivation chondrocytes had more polygonal structure, even though few of cells had spindle/fibroblast like morphology (Fig. 2b). Chondrocytes reached confluence within 3 to 4 weeks. Average number of chondrocytes obtained after trypsinization (P1) was $2,23 \times 10^6 \pm 0,5$ per mL (Tab. 1).

Phenotype characterization of chondrocytes

Flow cytometric analysis showed that chondrocytes were positive for CD44 ($98,35\% \pm 0,50$), CD90 ($97,15\% \pm 0,13$) after first passage (P1) and the cells were negative for hematopoietic marker CD45 ($0,21\% \pm 0,11$) (Fig.3, Tab.1). Data are expressed as means \pm SD ($n=5$).

DISCUSSION

The objective of chondrocyte manipulation suitable for autologous implantation is to obtain viable and phenotypically stable cells able to enhance repair processes in the damaged area of human cartilage. Despite the importance of the extracellular matrix, the cells are responsible for the balanced turnover of the extracellular matrix, which is necessary for maintenance of the integrity of the extracellular cartilage. *In vitro* expansion of chondrocytes is possible via monolayer culture, whereby the cells alter their morphology and metabolism in a process known as dedifferentiation (11). The importance of monolayer expansion of cells from small biopsies is their clinical application in repair strategies such as autologous chondrocyte transplantation (5).

The aim of the present study was to determine if chondrocytes isolated from human cartilage of five elderly patients with osteoarthritis stage 3 maintain their proliferation and chondrogenic potential. It is known that upon digestion of the ECM from a cartilage biopsy and subsequent adhesion to the culturing surface, chondrocytes re-enter the cell cycle and proliferate. Three weeks after cultivation polygonal structures typical for chondrocytes were observed, but spindle/fibroblast like morphology was also detected in culture. Samples

derived from aged patients, even in regions of “normal” appearing cartilage, are metabolically not truly normal and

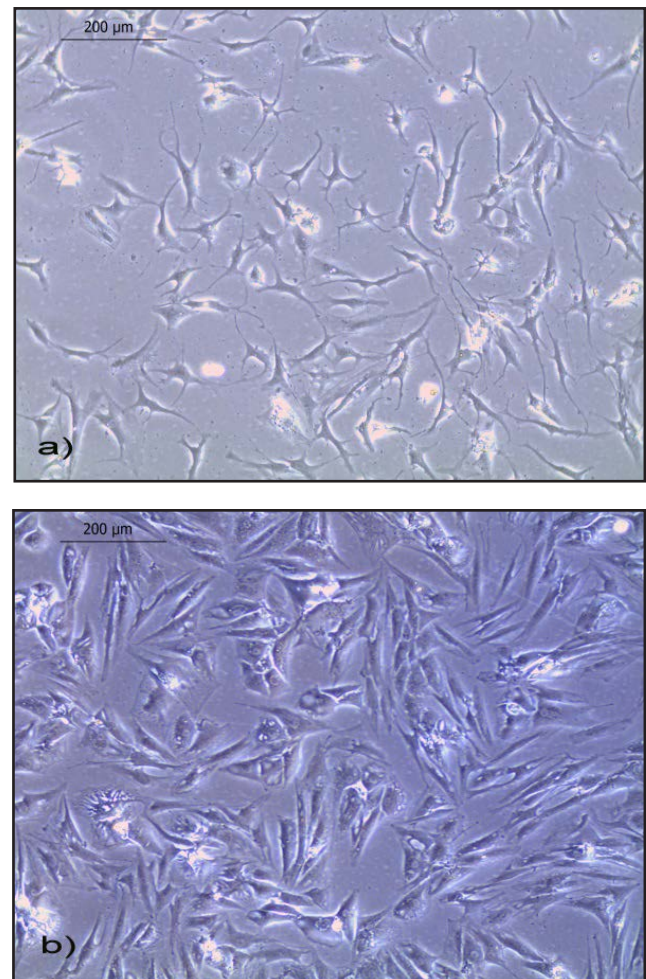


Figure 2. Representative phase-contrast photomicrographs (magnification: $\times 100$) of cultured human a) chondrocytes, 7 days of cultivation at P0 (heterogenous population of cells) b) chondrocytes, 21 days of cultivation at P0 (spindle and polygonal shaped cells)

Sample	1	2	3	4	5	Average	SD
Number of cells ($\times 10^6$)	2,53	1,62	2,35	1,81	2,82	2,23	0,50
Viability (%)	98,00	95,00	99,00	96,00	97,00	97,00	1,58
CD90 (%)	97,32	97,08	97,11	97,24	97,01	97,15	0,13
CD44 (%)	98,00	98,13	98,97	97,87	98,80	98,35	0,50
CD45 (%)	0,12	0,10	0,32	0,30	0,23	0,21	0,10

Table 1. Characterization of chondrocytes isolated from human cartilage of patients with osteoarthritis

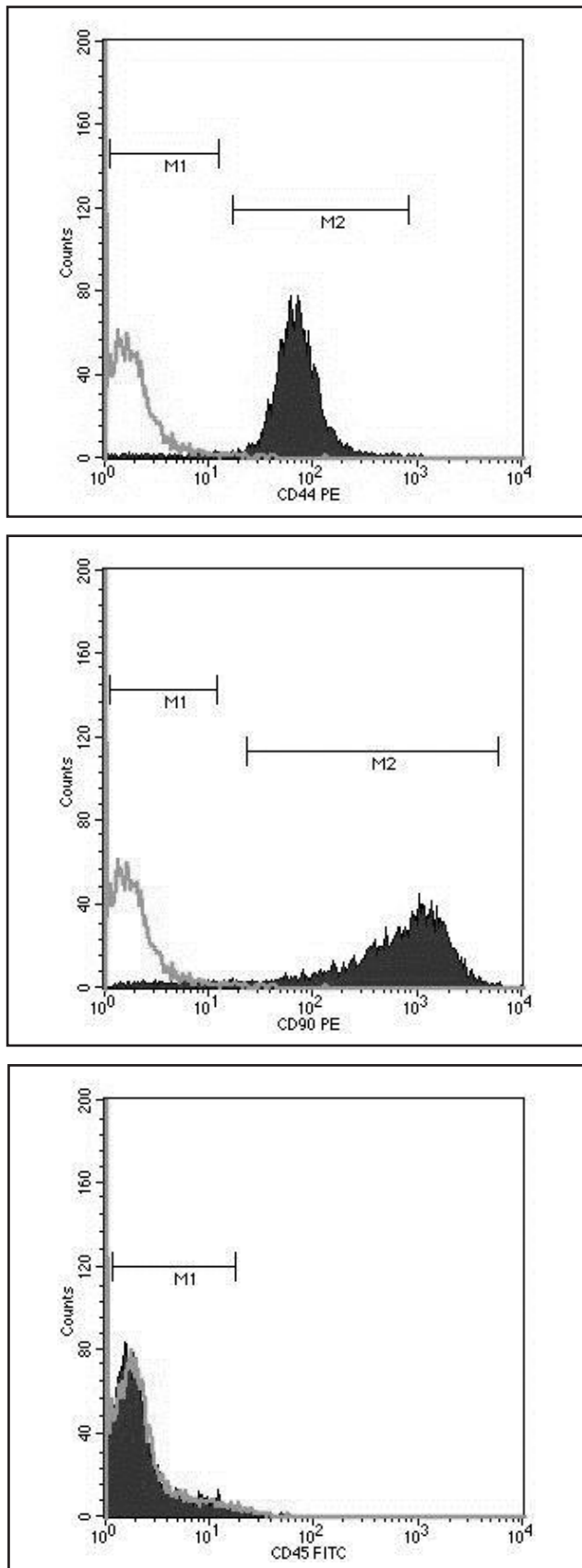


Figure 3. Flow cytometric analysis of chondrocytes (P1). Cells were positive for CD44, CD90 and negative for CD 45.

that chondrocyte phenotype is not stable *in vitro*, in particular in monolayer culture (12). Most data also suggest that the major phenotypic alterations are initially observed in the superficial zone of early-stage osteoarthritic cartilage, where chondrocytes express de novo abnormal, non-chondrocytic genes; in particular, they express the enzymes required for degrading the matrix that surrounds the cells as well as many of the cytokines and growth factors relevant for turning on the catabolic processes within cartilage (13).

Immunophenotype characterization of chondrocytes was performed by flow cytometry, which offers the possibility to assess and quantify a large number of epitopes on single cells within a short period of time. Immunophenotypic analysis of cells isolated from solid tissues through enzymatic digestions might be compromised due to the reduction or even total loss of surface molecules sensitive to enzymatic treatment. Collagenase type II used in our study did not impair the detection of the CD90, CD44 and CD45 markers. We have confirmed expression of the hyaluronan receptor CD44 and CD 90 (Thy-1) on chondrocytes (1P) as was previously reported (14, 15, 16). The hyaluronan receptor CD44 belongs to the polymorphic family of CD44 glycoproteins, which have been implicated in a variety of cellular functions including adhesion to hyaluronan and collagen, and which is present in normal chondrocytes (15). It was previously reported that CD90 is also expressed in a minority of chondrocytes in normal articular cartilage (16). Up-regulation of markers on chondrocytes regarded as distinctive for mesenchymal stem cells (CD90 among others) during monolayer culture suggested that dedifferentiation leads to reversion to a primitive phenotype (17). Hematopoietic marker CD45 known as the leukocyte common antigen was not expressed on chondrocytes. CD 45 should not be present in normal chondrocytes but can appear in dedifferentiated ones (15).

It is important to enhance that cells used in this study were not applied in clinical practice and basic characterization of chondrocytes was the only aim. Nevertheless, weakness of this study is that we did not include a control of healthy articular cartilage and from younger patients with osteoarthritis due to the limitation of donors. In spite of, some investigators reported irreversible changes in phenotype between chondrocytes isolated from OA cartilage versus those of young healthy joints (18, 19, 20). Other reports indicate comparable proliferation or differentiation potential of OA chondrocytes (21, 22).

CONCLUSION

Basics methods of *in vitro* isolation and cultivation of chondrocytes from OA cartilage were realized in this work. The present study contains also some limitations. More precise characterization of surface and intracellular markers of chondrocytes and comparison with a control group of young healthy patients should be done. In conclusion, we can assume that human articular chondrocytes obtained from elderly patients with osteoarthritis (stage 3) maintained a chondrocyte phenotype and could be potentially used for autologous implantation. We have standardized the conditions for cultivation to minimize the risk of *in vitro* cell contamination according to GLP standards since chondrocyte manipulation for autologous implantation requires standardised protocols ensuring that the cell product is therapeutically effective and safe.

ACKNOWLEDGMENT

This work was done during Research exchange project organized by the International Federation of Medical Students' Associations (IFMSA) and supervised by Denisa Harvanová and Tímea Špaková, both from Associated Tissue Bank of Faculty

of Medicine of P. J. Šafárik University and L. Pasteur University Hospital, 041 66 Košice, Slovakia. This study has been supported by Slovak Research and Development Agency (APVV 0684-12) and VEGA grant No.1/0772/13 and Centre of Excellence for Neuroregenerative Research (project ITMS No. 26220120063).

REFERENCES

1. Fritz J, Gaissmaier C, Schewe B, Weise K. Cartilage repair in the knee joint. *Unfallchirurg* 2006; 109 (7): 563-576.
2. Kim HK, Moran ME, Salter RB. The potential for regeneration of articular cartilage in defects created by chondral shaving and subchondral abrasion. An experimental investigation in rabbits. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1991; 73 (9): 1301-1315.
3. Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage repair and transplantation. *Arthritis & Rheumatism* 1998; 41 (8): 1331-1342.
4. Ellender P, Gomoll A, Minas T. Autologous Chondrocyte Implantation for Osteochondritis Dissecans in the Knee. *Operative Techniques in Sports Medicine* 2008; 16 (2): 89-96.
5. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *The New England Journal of Medicine* 1994; 331 (14): 889-895.
6. Giannoni P, Pagano A, Maggi E, Arbico R, Randazzo N, Grandizio M et al. Autologous chondrocyte implantation (ACI) for aged patients: development of the proper cell expansion conditions for possible therapeutic applications. *Osteoarthritis and Cartilage* 2005; 13 (7): 589-600.
7. Viste A, Piperno M, Desmarchelier R, Grosclaude S, Moyen B, Fessy MH. Autologous chondrocyte implantation for traumatic full-thickness cartilage defects of the knee in 14 patients: 6-year functional outcomes. *Osteoarthritis and Cartilage* 2012; 8 (7): 737-743.
8. Horas U, Pelinkovic D, Herr G, Aigner T, Schnettler R. Autologous Chondrocyte Implantation and Osteochondral Cylinder Transplantation in Cartilage Repair of the Knee Joint : A Prospective, Comparative Trial. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 2003; 85 (2): 185-192.
9. Burger SR. Design and operation of a current good manufacturing practices cell-engineering laboratory. *Cytotherapy* 2002; 2 (2): 111-122.
10. Ezzelle J, Rodriguez-Chavez IR, Darden JM, Stirewalt M, Kunwar N, Hitchcock R et al. Guidelines on good clinical laboratory practice: Bridging operations between research and clinical research laboratories. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2008; 46 (1): 18-29.
11. Schnabel M, Marlovits S, Eckhoff G, Fichtel I, Gotzen L, Vécsei V et al. Dedifferentiation-associated changes in morphology and gene expression in primary human articular chondrocytes in cell culture. *Osteoarthritis & Cartilage* 2002; 10(1): 62-70.
12. Martin JA, Buckwalter JA. The role of chondrocyte senescence in the pathogenesis of osteoarthritis and in limiting cartilage repair. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume* 2003; 85-A(2): 106-110.
13. Aigner T, Sachse A, Gebhard PM, Roach HI. Osteoarthritis: Pathobiology—targets and ways for therapeutic intervention. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2006; 58(2): 128-149.
14. Amrichová J, Špaková T, Rosocha J, Harvanová D, Bačenkova D, Lacko M et al. Effect of PRP and PPP on proliferation and migration of human chondrocytes and synoviocytes in vitro. *Central European Journal of Biology* 2014; 9(2): 139-148.
15. Wang F, Zhang B, Yang H, Li A, Li R, Zhou D. Transforming growth factor-beta can induce differentiation of hypertrophic chondrocytes into osteoblast-like cells in epiphyseal plate. *Journal of West China University of Medical Sciences* 2001; 32(2): 243-246.
16. Summers KL, O'Donnell JL, Hoy MS, Peart M, Dekker J, Rothwell A et al. Monocyte-macrophage antigen expression on chondrocytes. *The Journal of Rheumatology* 1995; 22(7): 1326-1234.
17. López-Ruiz E, Perán M, Cobo-Molinos M.J, Jiménez G, Picón M, Bustamante M et al. Chondrocytes extract from patients with osteoarthritis induces chondrogenesis in infrapatellar fat pad-derived stem cells. *Osteoarthritis and Cartilage* 2013; 21 (1): 246-258.
18. Yang KB, Saris DB, Geuze RE et al. Altered in vitro chondrogenic properties of chondrocytes harvested from unaffected cartilage in osteoarthritic joints. *Osteoarthritis and Cartilage* 2006; 14 (6): 561-570.
19. Acosta CA, Izal I, Ripalda P et al. Gene expression and proliferation analysis in young, aged, and osteoarthritic sheep chondrocytes effect of growth factor treatment. *Journal of Orthopedic Research* 2006; 24 (11): 2087-2094.
20. Von der Mark K, Kirsch T, Nerlich A et al. Type X collagen synthesis in human osteoarthritic cartilage. Indication of chondrocyte hypertrophy. *Arthritis and Rheumatism* 1992; 35 (6): 806-811.
21. Dehne T, Karlsson C, Ringe J, et al. Chondrogenic differentiation potential of osteoarthritic chondrocytes and their possible use in matrix-associated autologous chondrocyte transplantation. *Arthritis Research and Therapy* 2009; 11 (5): R133.
22. Kuroda T, Matsumoto T, Mifune T, et al. Therapeutic strategy of third-generation autologous chondrocyte implantation for osteoarthritis. *Upsala Journal of Medical Sciences* 2011; 116 (2): 107-114.

Sepsityper® para la identificación rápida de microorganismos a partir de hemocultivos positivos

Sepsityper® for rapid identification of microorganisms from positive blood cultures

Raquel Camacho Luque, Alejandro Peña Monje, Marta Álvarez Estévez, Vicente Guillot Suay, Natalia Chueca Porcuna, Fernando García García, Federico García
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario San Cecilio. Granada

Resumen

Nuestro estudio ha evaluado las ventajas de la utilización del kit Sepsityper® para la identificación rápida de microorganismos a partir de hemocultivos positivos, acompañado de la tecnología de espectrometría de masas MALDITOF MS®, en comparación con los métodos tradicionales empleados para el diagnóstico de bacteriemia. Para la identificación del microorganismo en 379 hemocultivos positivos en el Departamento de Microbiología del Hospital Universitario San Cecilio, se aplicó la espectrometría de masas MALDITOF MS® utilizando el sistema Sepsityper® (Bruker) y se comparó con la identificación mediante métodos convencionales (Wider, Vitek II, Api). La correlación de resultados de los dos esquemas diagnósticos fue determinada estadísticamente por el coeficiente de correlación kappa. La distribución de los aislamientos fue de un 24,7 % de Bacilos Gram negativos (BGN) y 75,3 % de microorganismos Cocos Gram positivos (CGP). La concordancia global de resultados fue del 95,8 % en la especie ($k = 0,928$) y del 98,7 % en el género ($k = 0,977$), siendo el porcentaje de identificaciones fallidas del 1,3%. Para BGN hubo una concordancia de resultados del 95,2 % ($k = 0,928$, especie), y 100 % ($k = 1$, género). Respecto a los CGP, la concordancia fue del 98,2 % en género ($k = 0,931$), y del 82,5 % ($k = 0,627$) a nivel de especie. En nuestra experiencia se ha observado una ganancia de al menos 13–23h en la identificación a nivel de especie. La utilización del kit Sepsityper® para la identificación rápida de microorganismos a partir de hemocultivos positivos, acompañado de MALDITOF MS®, muestra una excelente correlación respecto a la identificación realizada a través de la metodología convencional, con una importante disminución del tiempo hasta la identificación.

Abstract

Our study has evaluated the advantages of using Sepsityper® kit for a fast identification of microorganisms from positive blood cultures, along with the mass spectrometry technology MALDITOF-MS®, compared to traditional methods used for diagnosis of bacteremia. To identify the microorganism isolated from the 379 positive blood cultures (BC +) the Department of Microbiology, University Hospital San Cecilio, MALDITOF-MS® mass spectrometry along with Sepsityper® (Bruker) were applied and it was compared to the conventional methods for the identification of this organism. The correlation of results between these two diagnostic schemes was statistically determined by kappa correlation coefficient. The distribution of the isolates was 24.7% for Gram negative bacilli (GNB) and 75.3% for Gram-positive cocci (GPC). The overall concordance of results was 95.8% within the species ($k = 0.928$) and 98.7% within the genus ($k = 0.977$), with a failed-identification percentage of 1.3%. For GNB there was a concordance of results of 95.2% ($k = 0.928$, species), and 100% ($k = 1$, genus). Regarding the GPC, the concordance was 98.2% within the genus ($k = 0.931$), and 82.5% ($k = 0.627$) at the species level. According to our experience there was a gain of at least 13-23 hours in the identification of the microorganisms at the species level. The use of Sepsityper® kit for the rapid identification of microorganisms from positive blood cultures, along with MALDITOF-MS®, show an excellent correlation compared to identification made by the conventional methods, with a significant reduction in time until identification.

Palabras clave: Malditof-MS®, bacteriemia, sepsityper®, hemocultivo, implementación

Keywords: Malditof-MS®, bacteriemia, sepsityper®, blood cultures, implementation

INTRODUCCIÓN

La mortalidad del paciente con sepsis asociada a bacteriemia está directamente asociada con la implantación de un tratamiento antibiótico empírico inadecuado (1). Se estima que entre un 28 y un 34% de tratamientos empíricos que se instauran para el tratamiento de una sepsis son inadecuadas (2-4). Por ello, se necesitan esquemas terapéuticos empíricos optimizados para contribuir a evitar la aparición y diseminación de resistencias microbianas debidas a un uso inadecuado de antimicrobianos en diversas situaciones clínicas, así como mejoras en la rapidez y calidad del diagnóstico etiológico de bacteriemia. Entre las innovaciones metodológicas, la espectrometría de masas permite hacer un diagnóstico etiológico rápido en la rutina asistencial para el diagnóstico de la bacteriemia.

La espectrometría de masas ha sido utilizada en distintos aspectos relacionados con la identificación bacteriana desde 1980 (5-9), pero a partir de 2009, el sistema MALDI-TOF MS® (matrix assisted laser desorption ionization time-of-flight) comienza a utilizarse para el diagnóstico microbiológico, gracias a un protocolo de identificación de microorganismos basado en su perfil proteómico. Diversos autores han comparado esta tecnología tanto con los métodos tradicionales del laboratorio de microbiología (10-11), como con equipos basados en reacción de la cadena polimerasa a tiempo real tales como LightCycler SeptiFast, Roche Molecular Systems (PCR) (12-13). Frente a las pruebas bioquímicas, la rapidez es la gran ventaja de la tecnología de MALDI-TOF, mientras que frente a los métodos rápidos de PCR, la menor laboriosidad permite mejorar los flujos de trabajo en los laboratorios asistenciales, y su menor coste económico permite mejoras en las medidas de contención del gasto.

La aplicación de esta tecnología al estudio de los hemocultivos permite hacer el diagnóstico etiológico de la bacteriemia en minutos a partir del momento en que se positivizan los frascos, permitiendo por tanto hacer un tratamiento antibiótico dirigido a través de la identificación del microorganismo causal, con el consiguiente beneficio para el paciente.

En nuestro estudio presentamos los resultados de la implementación de un esquema de diagnóstico etiológico rápido de bacteriemia basado en la utilización del kit Sepsityper® seguido de la espectrometría de masas MALDI-TOF-MS®, para la identificación rápida de microorganismos a partir de hemocultivos positivos, determinando el grado de concordancia de resultados respecto a los métodos clásicos de diagnóstico microbiológico del agente etiológico de bacteriemia, y el beneficio en tiempo de adelanto que ofrece esta tecnología a la hora de permitir establecer un tratamiento antibiótico adecuado en un paciente séptico grave.

MATERIAL Y MÉTODOS

Durante un periodo de tiempo de diez meses se compararon los resultados de 379 frascos de hemocultivos (Bact/ALERT®, Biomérieux) con crecimiento bacteriano positivo correspondientes a 166 pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario San Cecilio. Los frascos de hemocultivos positivos procedían de distintas tomas de pacientes (en condiciones atmosféricas de aerobiosis y anaerobiosis) durante la evolución clínica del paciente.

La distribución de los pacientes fue la siguiente: 15 pacientes pediátricos y 151 pacientes adultos (90.96% de la muestra), de los cuales el 64.45% fueron mujeres (107/166), con una mediana de edad de 55 años (37-71). La totalidad de las muestras pediátricas procedieron de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del hospital, mientras que las 151 muestras de pacientes adultos analizadas, tuvieron la siguiente distribución por Servicios: 44.37% procedieron del área de urgencias externas (67/151); 54/151 procedían de áreas no quirúrgicas (35.76%); y 30 pacientes estudiados estaban hospitalizados en áreas quirúrgicas (14/151) o UCI del hospital (22/151, 14.5%).

Todas las muestras fueron procesadas según el algoritmo diagnóstico para el estudio de bacteriemia de nuestro laboratorio: tinción de gran a los frascos positivos y posterior reisolamiento en los medios de cultivo adecuados. La identificación de los microorganismos se realizó mediante WIDER® para bacilos GRAM negativo y cocos GRAM positivos (F. Soria-Melguizo), VITEK-2® para levaduras (Biomérieux); y API ANA para bacterias anaerobias (Biomérieux). Para la identificación de estreptococos y neumococos se utilizó la prueba de susceptibilidad a la bacitracina y a la optoquina.

De forma paralela, los frascos positivos se utilizaron para su procesamiento directo para identificación por el sistema de espectrometría de masas MALDI-TOF-MS® -MS (Bruker), utilizando el kit Sepsityper® (Bruker), para ello utilizamos 1 ml de hemocultivo, lo sometemos a un proceso de lisis con solución LYSIS BUFFER (LB), centrifugamos y lavamos con la solución WASHING BUFFER (WB). Posteriormente se añade al pellet 300 µl de agua HPLC y 900 µl de alcohol. Centrifugamos el eppendorf a 16000 rpm y añadimos ácido fórmico y acetonitrilo. Finalmente centrifugamos y depositamos 1 µl del sobrenadante en la platina proporcionada por el fabricante. Añadir 1 µl de matriz (ácido α -ciano-4-hidroxicinámico) y hacer la lectura automatizada en el sistema MS MALDI-TOF® Autoflex III (Bruker Daltonics), el cual posee un software (FlexAnalysis Biotyper 3.3 (Bruker Daltonik) que analiza los distintos perfiles proteómicos obtenidos y puntúa automáticamente con scores de 0 a 3 en función de la fiabilidad de la identificación obtenida, siendo considerada como una identificación no fiable a nivel de género ni de especie del microorganismo cuando se obtiene un score inferior al 1,699. Identificación probable a nivel de género si se obtiene un score entre 1,700 y 1,999. Identificación segura a nivel de género y probable a nivel de especie si el score está comprendido entre 2,000 y 2,299. Y alta probabilidad de identificación de especie si el score está comprendido entre 2,300 y 3,000.

Los datos obtenidos se han analizado mediante distribución de frecuencias absolutas y relativas. Para las variables continuas se presenta el número de observaciones válidas así como estadísticas que describan el promedio y la distribución de la distribución (media \pm desviación estándar). Para la estimación de la correlación entre técnicas se estima el Índice de Correlación Kappa de los resultados obtenidos por ambas técnicas, el cual establece una fortaleza de concordancia de resultados excelente cuando el índice es de 0.81-1, bueno si es entre 0.61-0.8, moderado si 0.41-0.6, ligero si 0.21-0.4, y malo si menor de 0.2.

RESULTADOS

La distribución de los aislamientos estudiados en los 166 pacientes fue de un 25.3% de Bacilos GRAM Negativos (BGN, n=42), y de un 74.7% de Cocos GRAM Positivos (CGP, n=124) de los cuales 89 fueron bacteriemias causadas por *Enterococcus* coagulasa negativo (ECN), 13 por *S. aureus*, 4 por microorganismos pertenecientes al género *Enterococcus*, 6 pertenecieron al grupo *St. viridans* y 1 *St. pneumoniae*. Finalmente se diagnosticaron 11 bacteriemias causadas por otros microorganismos GRAM positivo: 1 *Corynebacterium* spp, 2 casos de *Bacillus circulans*, 1 bacteriemia por *Listeria monocytogenes*; 4 por *Micrococcus luteus*; 2 *Clostridium perfringens* y un *Propionibacterium acnes*.

La concordancia global de resultados entre la identificación por MS MALDI-TOF® y la identificación tradicional ha sido del 98.7% respecto al género de los microorganismos implicados, y del 95.8 % respecto a su especie. Estos datos, cuando se separan entre microorganismos GRAM negativos (GN) y GRAM positivos (GP), pasan a 100% de concordancia en género en los GN (95.2% de concordancia en especie); y del 98.2% de concordancia en género en GP (82.5% en especie).

La correlación en la identificación de los bacilos GRAM ne-

gativo fue excelente, tanto para el género como para la especie. Sólo hubo un caso en el que la ID convencional (Wider) fue *Aeromonas hydrophila* mientras que la identificación por MALDITOF-MS® fue *Aeromonas veronii* (14).

Respecto a la identificación de los microorganismos GRAM positivos, destaca la concordancia del 100% en todos los casos de *Staphylococcus aureus* (13/13) (15), y *Enterococcus* (4/4) (16). Sin embargo, dentro del grupo de Estafilococos Coagulasa Negativo (ECN) (17), el porcentaje de correlación de identificación en género fue del 98.9% debido a una discrepancia, donde el sistema MALDITOF-MS® identificó como *Rothia mucilaginosa*, mientras que la identificación convencional a través de identificación automatizada por sistema WIDER® lo identificó como *S. epidermidis*. Respecto a la identificación a nivel de especie en ECN, la concordancia fue del 86.5% debido a que el sistema WIDER® identificó 11 casos de bacteriemia por *Staphylococcus hominis*, mientras que MALDITOF-MS® identificó 9 casos de *Staphylococcus epidermidis*, 1 caso de *Staphylococcus warneri*, y otro caso de *Staphylococcus simulans*. Finalmente MALDITOF-MS® diagnóstico un caso *S. hominis* que por el contrario el sistema WIDER® lo identificó como *S. haemolyticus*. En relación al género *Streptococcus*, la identificación a nivel de especie fue del 66.7%, debido a que de los dos casos en los que la identificación por MALDITOF-MS® resultó ser *Streptococcus pneumoniae*, dicha identificación no se correlacionó con la identificación realizada mediante métodos bioquímicos tales como la sensibilidad en disco-placa a la optoquina y la bacitracina, las cuales fueron complementadas con baterías comerciales API-Strept® (Biomérieux). Respecto a los aislamientos de bacilos GRAM positivo (BGP), solo analizamos 4 casos de BGP aerobios (1 *Corynebacterium spp*, 2 casos de *Bacillus circulans*, 1 bacteriemia por *Listeria monocytogenes*); y 3 casos de BGP anaeróbicos (2 *Clostridium perfringens* y un *Propionibacterium acnes*). En todos los casos la concordancia de resultados tanto en género como en especie fue del 100% por ambos sistemas de identificación. Todos los datos del estudio de concordancia se describen en la Tabla 1.

Nuestra principal limitación a la hora de obtener un resultado tras análisis por espectrometría de masas MALDI-TOF MS ha sido la no obtención del pellet tras la centrifugación del mililitro de hemocultivo positivo junto a la solución Lysis buffer. En nuestro estudio esto sólo ha ocurrido en 5 casos (1,3%), no obteniendo finalmente una identificación del microorganismo por medio de MALDI-TOF MS.

DISCUSIÓN

La importancia de la mortalidad asociada al retraso en el inicio de un tratamiento antibiótico correcto en la actualidad condiciona al microbiólogo clínico a adaptar sus protocolos diagnósticos, en especial en el caso de la bacteriemia. La rapidez y relativa sencillez del uso de la espectrometría de masas ya ha demostrado su utilidad en comparación con otros sistemas diagnósticos en el laboratorio de microbiología (18-21). El diagnóstico del agente etiológico productor de la bacteriemia requiere el cultivo previo del microorganismo en medio sólido desde los frascos de hemocultivo positivo, lo que supone un retraso de al menos 8-24 horas. Aunque la tinción de gram del hemocultivo positivo es informativa, la posibilidad de disponer en ese mismo momento de la identificación de género y especie supone un gran avance, que tiene una inestimable aplicación tanto en la clínica como en la gestión de los costes en antibioterapia y en días de ingreso hospitalario (22). Con este método de trabajo hemos conseguido adelantar el resultado de la identificación del microorganismo causante de bacteriemia en 17 a 23 horas durante la jornada laboral y de 13 a 16 horas en periodo de continuidad asistencial. Siendo nuestro volumen de trabajo de una media de 7 frascos de hemocultivo positivos al día durante la jornada laboral y 2 durante el periodo de continuidad asistencial, utilizamos este nuevo método de identificación en un frasco de hemocultivo positivo (aeróbico y anaeróbico) de una de las distintas tomas de cada paciente (una, dos o tres tomas de he-

GRAM POSITIVOS	IDENTIFICACIÓN STANDARD vs ID. MALDITOF-MS®			
	(n)	Concordancia	Concordancia	Id discrepante
		Género n (%)	Especie n (%)	
Total	124	123 (98.2)	106 (82.5)	
<i>S. aureus</i>	13	13 (100)	13 (100)	
SCN	89	88 (98.9)	76 (85.4)	
<i>S. epidermidis</i>	29	28	28	<i>Rothia mucilaginosa</i> <i>S. epidermidis</i> (9) / <i>S. warneri</i> / <i>S. simulans</i>
<i>S. hominis</i>	40	40	29	
<i>S. warneri</i>	2	2	2	
<i>S. capitis</i>	4	4	4	
<i>S. haemolyticus</i>	11	11	10	<i>S. hominis</i>
<i>S. simulans</i>	3	3	3	
<i>Enterococcus</i>	4	4 (100)	4 (100)	
<i>E. faecalis</i>	3	3	3	
<i>E. faecium</i>	1	1	1	
<i>Streptococcus</i>	7	7 (100)	5 (66.7)	
<i>S. pneumoniae</i>	1	1	1	<i>S. pneumoniae</i> (2)
<i>S. viridans</i>	6	6	4	
<i>Corynebacterium spp</i>	1	1	1	
<i>Bacillus circulans</i>	2	2	2	
<i>Listeria monocytogenes</i>	1	1	1	
<i>Micrococcus luteus</i>	4	4	4	

GRAM NEGATIVOS	IDENTIFICACIÓN STANDARD vs ID. MALDITOF-MS®			
	(n)	Concordancia	Concordancia	Id discrepante
		Género n (%)	Especie n (%)	
Total	42	42 (100)	40 (95.2)	
<i>Escherichia coli</i>	23	23 (100)	23 (100)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	9 (100)	8 (88.9)	<i>Pseudomonas stutzeri</i>
<i>Klebsiella</i>	4	4 (100)	4 (100)	
<i>K. oxytoca</i>	2	2	2	
<i>K. pneumoniae</i>	2	2	2	
<i>Enterobacter</i>	2	2 (100)	2 (100)	
<i>E. aerogenes</i>	1	1	1	
<i>E. cloacae</i>	1	1	1	
<i>Acinetobacter</i>	2	2 (100)	2 (100)	
<i>A. lwoffi</i>	1	1	1	
<i>A. baumannii</i>	1	1	1	
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1	1 (100)	0 (0)	<i>Aeromonas veronii</i>

ANAEROBIOS	IDENTIFICACIÓN STANDARD vs ID. MALDITOF-MS®		
	(n)	Concordancia	Concordancia
		Género n (%)	Especie n (%)
Total	4	4 (100)	4 (100)
<i>Propionibacterium acnés</i>	1	1 (100)	1 (100)
<i>Bacteroides fragilis</i>	1	1 (100)	1 (100)
<i>Clostridium perfringens</i>	2	2 (100)	2 (100)

Tabla 1. Porcentajes de concordancia de resultados entre los dos sistemas de identificación automatizada en evaluación: Sistema de identificación automatizada WIDER / VITEK2 vs Espectrometría de masas MALDITOF MS®.

mocultivo). Reaislando el resto de frascos de las distintas tomas en medios de cultivo para su posterior identificación mediante pruebas bioquímicas convencionales.

En nuestro estudio hemos implementado un nuevo método para el tratamiento de los hemocultivos positivos, como paso previo a su análisis mediante MALDITOF-MS®. Hasta el momento, diversos autores han mostrado los resultados de la aplicación de diferentes protocolos para procesar el hemocultivo positivo (23), que incluyen desde el volumen de sangre de hemocultivo utilizado y la centrifugación hasta diversos protocolos de extracción, sin un notable grado de estandarización.

Los resultados de nuestro trabajo muestran un grado de concordancia excelente respecto otros métodos de identificación, destacando su utilidad en todos los casos de bacteriemias causadas por bacilos GRAM-negativos, *Staphylococcus aureus*, microorganismos del género *Enterococcus*, y bacterias anaeróbicas. No obstante hay que remarcar las limitaciones de esta tecnología en dos situaciones clínicas: la primera, de gran trascendencia, la bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae* y la posibilidad de confusión por parte del sistema MALDITOF MS® con *Streptococcus del grupo viridans* (18,24). Este fallo, bien conocido del sistema MALDITOF-MS®, se debe según algunos autores, a la gran similitud a nivel proteómico de múltiples especies de *Streptococcus*, hasta el punto de ser necesario hacer genotipado molecular de las mismas para su correcta diferenciación (25); la segunda, de mucha menor trascendencia clínica, es el caso de la asignación de especie para los estafilococos coagulasa negativos, en los que el porcentaje de concordancia en especie desciende al 86.5%. Hay que destacar, que en ningún caso hubo discordancias con la identificación de *Staphylococcus aureus*, y en todos los casos de discrepancia a nivel de especie no supuso ningún cambio en el manejo clínico del paciente. Queda aún por esclarecer si la identificación correcta en estos casos es atribuible a errores en la tecnología MALDITOF-MS® o por el contrario se deben a errores en la identificación convencional. La secuenciación del ARN16S y el posterior análisis filogenético de las secuencias habría permitido establecer cuál de los dos sistemas estaba emitiendo el resultado correcto (25).

En resumen, presentamos un estudio en el que se utiliza el kit Sepsityper (Bruker) y la espectrometría de masas MALDITOF-MS® para la identificación de patógenos directamente a partir de frascos de hemocultivos positivos. Esta es una herramienta rápida y fiable para la identificación del agente etiológico responsable de bacteriemia en menos de 30 minutos, y sus hallazgos aportan una importante información para la toma de decisiones acerca de la antibioterapia empírica instaurada.

REFERENCIAS

- Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections. A risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*. 1999; 115: 462-74.
- Kollef M. Appropriate empirical antibacterial therapy for nosocomial infections: getting it right the first time. *Drugs*. 2003; 63:2157-68.
- Leibovici L, et al. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998; 244: 379-86.
- Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser V, Kollef M. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest*. 2000; 118: 146-55.
- Anhalt JP, Fenselau C. Identification of bacteria using mass spectrometry. *Anal Chem*. 1975; 47:219-25.
- Holland RD, Wilkes JG, Rafii F, Sutherland JB, Persons CC, Voorhees KJ, et al. Rapid identification of intact whole bacteria based on spectral patterns using matrix-assisted laser desorption/ionization with time-of-flight mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 1996; 10:1227-32.
- Krishnamurthy T, Ross P.L. Rapid identification of bacteria by direct matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry analysis of whole cells. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 1996; 10:1992-6.
- Fenselau C, Demirev P.A. Characterization of intact microorganisms by MALDI mass spectrometry. *Mass Spectrom Rev*. 2001;20:157-71.
- Seng P, Drancourt M, Gouriet F, La Scola B, Fournier PE, Rolain JM, et al. Ongoing revolution in bacteriology: Routine identification of bacteria by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Infect Dis*. 2009; 49:543-51.
- Bessède M, Angla-gre Y, Delagarde S, Sep Hieng, A. Ménard and F. Mégraud. Matrix-assisted laser-desorption/ionization BIOTYPER: experience in the routine of a University hospital. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 533-538.
- Seng P, Drancourt M, Gouriet F et al. Ongoing revolution in bacteriology: routine identification of bacteria by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 543-551.
- Stevenson LG, Drake SK, Murray PR. Rapid Identification of Bacteria in Positive Blood Culture Broths by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry. *J Clin Microbiol*. 2010 ;48:444-7.
- Martínez-Lamas L(1), Pérez del Molino ML, Pardo F, Varela E, Regueiro BJ. Espectrometría de masas matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight vs. metodología convencional en la identificación de Candida no-albicans. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011 Oct;29(8):568-72..
- Dallagassa CB, Surek M, Stets MI, Huergo L, Souza EM, Pedrosa FO, et al. Identification of aeromonas species by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (maldi-tof ms). *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2011;49:S833-S.
- Szabados F, Woloszyn J, Richter C, Kaase M, Gatermann S. Identification of molecularly defined *Staphylococcus aureus* strains using matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry and the Biotyper 2.0 database. *Journal of Medical Microbiology*. 2010;59(7):787-90.

16. Hinse D, Vollmer T, Erhard M, Welker M, Moore ER, Kleesiek K, et al. Differentiation of species of the *Streptococcus bovis/equinus*-complex by MALDI-TOF Mass Spectrometry in comparison to *sodA* sequence analyses. *Syst Appl Microbiol*. 2011 Feb;34(1):52-7.
17. Dubois D, Leyssene D, Chacornac JP, Kostrzewa M, Schmit PO, Talon R, et al. Identification of a Variety of *Staphylococcus* Species by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry. *Journal of Clinical Microbiology*. 2010;48(3):941-5.
18. Risch M, Radjenovic D, Han JN, Wydler M, Nydegger U, Risch L. Microbial identification using MALDI TOF. *Swiss Medical Weekly*. 2010;140: w13095
19. Ferreira L, Sanchez-Juanes F, Garcia-Fraile P, Rivas R, Mateos PF, Martinez-Molina E, et al. MALDI-TOF Mass Spectrometry Is a Fast and Reliable Platform for Identification and Ecological Studies of Species from Family Rhizobiaceae. *Plos One*. 2011;6(5).
20. Cherkaoui A, Emonet S, Fernandez J, Schorderet D, Schrenzel J. Evaluation of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for rapid identification of Beta-hemolytic streptococci. *J Clin Microbiol*. 2011;49(8):3004-5.
21. Seng P, Rolain JM, Fournier PE, La Scola B, Drancourt M, Raoult D. MALDI-TOF-mass spectrometry applications in clinical microbiology. *Future Microbiol*. 2010;5:1733-54.
22. Ferreira L, Sanchez-Juanes F, Porras-Guerra I, Garcia-Garcia MI, Garcia-Sanchez JE, Gonzalez-Buitrago JM, et al. Microorganisms direct identification from blood culture by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(4):546-51.
23. Ferreira L, Sanchez-Juanes F, Munoz-Bellido JL, Gonzalez-Buitrago JM. Rapid method for direct identification of bacteria in urine and blood culture samples by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry: intact cell vs. extraction method. *Clin Microbiol Infect*. 2011 ;17(7):1007-12.
24. Stevenson LG, Drake SK, Murray PR. Rapid identification of bacteria in positive blood culture broths by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol*. 2010 ;48(2):444-7.
25. Bizzini A, Jaton K, Romo D, Bille J, Prod'homme G, Greub G. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry as an alternative to 16S rRNA gene sequencing for identification of difficult-to-identify bacterial strains. *J Clin Microbiol*. 2011;49(2):693-6.

Intervención especializada versus intervención mínima en deshabituación tabáquica en Atención Primaria

Specialized intervention versus minimal intervention for tobacco dishabituatation in Primary Healthcare

Magli Miriam Hun Vázquez*, Blas Gil Extremuera**, Encarnación Ginés Ramirez***

*Médico especialista en Medicina Familiar y comunitaria. Hospital Luisenlinik. Baden Württemberg – Alemania.

**Doctor en Medicina y catedrático en la facultad de Medicina de la universidad de Granada- España.

***Médico especialista en Medicina familiar y comunitaria. Servicio Andaluz de Salud.

Resumen

Introducción: En 2012 España se situó entre los cinco mayores países del mundo en consumo de cigarrillos por habitante con un volumen de 2.357 unidades al año que equivalen a 118 cajetillas/año o 6,46 cigarrillos/día. El objetivo de nuestro estudio es valorar una intervención especializada versus una intervención mínima y analizar las variables que predicen el cese del hábito tabáquico.

Material y Métodos:

Diseño. Aleatorizado, prospectivo, toma de variables de identificación, antecedentes personales, características del hábito, tratamiento recibido, seguimiento, modificaciones de consumo y cooximetría.

Casística: 131 fumadores del distrito nordeste de Granada

Criterios de inclusión: 18-75 años, con comprensión y lectura, aceptación del tratamiento y disponibilidad.

Criterios de exclusión: enfermedades psiquiátricas, historia de abuso de alcohol u otras sustancias tóxicas.

Resultados: El 62,5% de los pacientes que continúan fumando pertenecen al grupo de intervención especializada. Existe, por otro lado, una relación estadísticamente significativa entre aquellos que dejan de fumar y su mejoría clínica (79,8%; $p=0,007$). El 53,5% ha intentado abandonar el hábito tabáquico de una a tres veces. La cooximetría en la primera visita fue de $4,0 \pm 3,8$ ppm, y un año después $1,8 \pm 1,7$ ppm. Los pacientes con EPOC tienen 3,6 veces más probabilidad de deshabituación.

Conclusiones: La intervención especializada no es más efectiva que la intervención mínima. Entendiéndose como intervención especializada a aquella de duración total superior a treinta minutos y compuesta de más de tres sesiones o consultas de al menos 10 minutos cada una, supervisado por personal sanitario específico, en contraposición a la intervención mínima, que queda definida por debajo de este límite.

Los antecedentes patológicos y el número de intentos previos de abandono son predictores de deshabituación.

Abstract

Introduction: In 2012 Spain was among the top five countries in the world in per capita cigarette consumption with a volume of 2,357 units per year, equivalent to 118 packs / year or 6.46 cigarettes / day. The aim of our study was to evaluate a specialized intervention versus minimal intervention and analyze the variables that predict smoking cessation.

Material and Methods: Randomized, prospective, identification variables, medical history, smoking characteristics, treatment received, monitoring, and changes consumer oximetry.

Patients: 131 smokers (northeast district of Granada-Spain)

Inclusion criteria: 18-75 years, acceptance and availability of treatment.

Exclusion Criteria: psychiatric patients, history of alcohol or other substances.

Results : 62.5 % of patients who continue to smoke belong to specialized intervention a statistically significant relationship between those who quit smoking and clinical improvement (79.8 %, $P = 0.007$). 53.5% have tried smoking cessation one to three times. Cooximetry on the first visit was 4.0 ± 3.8 ppm, and a year after 1.8 ± 1.7 ppm. COPD patients are 3.6 times more probability to dishabituations.

Conclusions : Specialized intervention is same effective than minimal intervention. A specialized intervention means that higher total duration to thirty minutes and consists of more than three sessions or consultations at least 10 minutes each intervention, supervised by specific health personnel, as opposed to the minimum intervention, which is defined below this limit. The medical history and number of previous quit attempts are predictors of cessation.

Palabras clave: Tabaco, intervención mínima, intervención especializada

Keywords: Tobacco, minimal intervention, specialized intervention

INTRODUCCIÓN

En España, una de cada cuatro muertes en varones, y una de cada cincuenta en mujeres, se deben al tabaquismo. En la última encuesta nacional de salud española la prevalencia total de tabaquismo en la población de 16 años o más fue del 31,6% para fumadores diarios y del 2,8% para los esporádicos (1). En la Encuesta Europea de Salud de España (2009/2010) (2) la prevalencia ha descendido al 26,2% en fumadores diarios, y fue del 3,7% en fumadores esporádicos. Actualmente se describen cuatro etapas en el tabaquismo: (1)

fase I, la prevalencia es inferior al 15% en varones; en la fase II, alcanza el 80%; en la fase III, desciende y se estabiliza el hábito en mujeres; y, en la fase IV, tiende a igualarse en ambos sexos. Respecto a la mortalidad llega al 30% en varones y 5% en mujeres. (2) En Andalucía, la población beneficiada por la creación de Unidades especializadas, oscila de 42.000 a 102.000 pacientes (3). En el distrito noreste II de Granada, la Unidad de Tabaquismo, creada el año 2009, se basa en una terapia multicomponente.

El objetivo principal fue comparar la eficacia de la intervención especializada versus intervención mínima, en lograr la deshabituación y de forma secundaria valorar la utilidad de la intervención especializada y las variables que podrían predecir el éxito del cese en el hábito tabáquico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han incluido 131 pacientes.

Criterios de inclusión: fumadores activos, 18 a 75 años con capacidad de comprensión y lectura, residentes de la región del Marquesado, Distrito de Granada Noreste, con aceptación del tratamiento, disposición a participar y disponibilidad para asistir a las reuniones terapéuticas. **Criterios de exclusión:** enfermedades psiquiátricas, historia de abuso de alcohol, otras sustancias tóxicas o en deshabituación. Estudio aleatorizado, prospectivo, con toma de variables del paciente, antecedentes personales, patológicos, características del hábito tabáquico, tratamiento recibido, seguimiento, y modificaciones en el patrón de consumo, según "autorreporte" y corroborado por cooximetría. Se entregó un cuestionario sobre hábito tabáquico y se valoró el cambio y grado de motivación para dejar de fumar según *Prochaska* y *Di Clemente*. Todos recibieron consejo antitabaco, tres folletos informativos sobre los cigarrillos y su nocividad, beneficios de dejar de fumar y sobre el tabaquismo pasivo. Se realizó un contacto telefónico a los 6 y 12 meses después para conocer si habían abandonado el hábito y fueron citados para confirmar la abstinencia mediante cooximetría. Se procedió por igual en el grupo de intervención mínima y especializada. A continuación, se ofreció farmacoterapia individualizada y programas de seis sesiones grupales, repetidas por igual en ambos grupos, cada dos meses durante un año: de noviembre de 2011 a noviembre de 2012. Las sesiones estaban a cargo de nuestra Unidad de Tabaquismo. Los pacientes que faltaban a alguna sesión se les contactaba telefónicamente para animarlos a continuar. Se han considerado "pérdidas" como la falta de asistencia a la visita siguiente y la imposibilidad de contactar con el paciente. Al año se ha valorado la abstinencia, bioquímicamente mediante cooximetría.

Estudio estadístico: Mediante análisis descriptivo, distribución de frecuencias, percentiles, rango, desviación típica, asociación de cada variable con la respuesta según tabla de contingencia oportuna, test chi-cuadrado, test exacto de Fisher y análisis multivariante según regresión logística binaria. Análisis realizado por la *Fundación para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental* (FIBAO). Se han considerado los criterios éticos (Helsinki), y el estudio ha sido aprobado por la Comisión de ética e Investigación del Hospital general de Baza-Granada.

RESULTADOS

Edad media, 56 y 40 años para hombres y mujeres respectivamente; edad media de inicio 16 ± 6 años. Casuística (76,8% varones y 40% mujeres grupo control). Al inicio del estudio, 71,9% de los pacientes presentaban cifras de cooximetría 5ppm; al finalizar, el porcentaje descendió al 35,1%. La mayoría de los que siguen fumando son del grupo de intervención especializada (62,5%) como era de esperar, hay relación estadísticamente significativa entre dejar de fumar y mejoría clínica ($p=0,007$). Es oportuno señalar que el 81,6% no ganaron peso tras la abstinencia tabáquica. Por otro lado, el 42,1% de la población tarda de 6 a 30 minutos en fumar el primer cigarrillo de la mañana con gran dificultad para dejarlo. El 43% consumen 21-30 cigarrillos/día, incluso cuando se sienten enfermos. El 53,5% ha intentado dejar el tabaco de una a tres veces. En la primera visita, la cooximetría ofrece un valor medio de $4,0 \pm 3,8$ ppm, al año de nuestro tratamiento $1,8 \pm 1,7$ ppm. (tabla 1) La patología más frecuente ha sido EPOC (30,7%), seguida de diabetes tipo 2 (28,1%), hipertensión (23,3%) y cardiopatía isquémica (10,5%). La segunda modalidad terapéutica más usada en menores de 43 años ha sido chicle de nicotina (42,9%). Aquellos que intentaron dejar el hábito prefirieron vareniclina (49,3%) y bupropión (24,3%) respectivamente. El 9,6% de los pacientes acudió al menos a una sesión y 80 % a todas las sesiones, al final del estudio se realizó un análisis bivalente mediante tablas de contingencia encontrándose que las razones del producto aumentan de valor, es decir del 84% de los pacientes que dejaron de fumar, aquellos con antecedentes de EPOC tienen más de tres veces de probabilidad de abandonar el tabaco; además la variable más fuertemente asociada con el abandono ha sido el número de intentos previos (valor de la razón 29,80) *un valor muy alto*. Dos variables independientes y predictores entre sí, condicionan que el paciente siga fumando al cabo de un año: antecedentes patológicos y número de intentos previos de abandono.

			Grupo		Total
			Controles	Casos	CONTROLES
Cooximetría final	< = de 5 ppm* (ex fumador)	cálculo	40	34	74
		% cálculo cooximetría final	54,1%	45,9%	100,0%
		% cálculo grupo	72,7%	57,6%	64,9%
	> de 5 ppm (fumador)	cálculo	15	25	40
		% cooximetría final	37,5%	62,5%	100,0%
		% grupo	27,3%	42,4%	35,1%
Total		cálculo	55	59	114
		% cooximetría final	48,2%	51,8%	100,0%
		% grupo	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 1. Valores de cooximetría al finalizar el estudio en uno y otro grupo. *Ppm: partes por minuto.

DISCUSIÓN

Como se observa en los resultados, la deshabituación tabáquica en el nivel asistencial resulta ser coste-efectiva, no encontramos diferencias significativas entre ambos tratamientos, por tal motivo los autores estamos de acuerdo con Calderón et al(4) en cuanto a la promoción de la salud en atención primaria y propo-

mos algunas acciones basadas en nuestro estudio y consideramos se deberían tener en cuenta para mejorar los resultados finales de la promoción de la salud. Se debería desarrollar y evaluar nuevas metodologías de políticas de salud que tengan en cuenta la complejidad del mundo de la prevención. Además se debería tener en cuenta aspectos propios de los servicios de salud, (5) como sus diferencias socioculturales y los recursos disponibles. Por último, debería llegarse a compromisos efectivos entre la administración sanitaria y los servicios de salud para promover estrategias de intervención coherentes a medio plazo. (6) Los fumadores deben ser un objetivo importante al que se deben dirigir ambas intervenciones, a pesar de que su pronóstico ha ido mejorando en el tiempo, continúa suponiendo una morbi-mortalidad importante que precisa de amplios recursos asistenciales y sociales para su tratamiento. La dependencia dificulta la cesación e indirectamente es responsable de la mayor toxicidad, al perpetuar el consumo (7) (8).

Al tratarse del primer estudio en esta Unidad carecemos de datos previos para comparación; aunque, en general, se observa que los pacientes que asisten a mayor número de sesiones ofrecen más probabilidad de abandonar el tabaco; si bien, no hay unanimidad sobre qué factores predicen con más fiabilidad el éxito de la deshabituación. En todo caso, consideramos importante la intervención especializada o mínima, y los beneficios que aporta la consulta diaria en pro de conseguir el objetivo. (9) (10) El estudio refleja la actual situación del tabaquismo en el distrito Noreste de Granada, que, servirá para establecer las bases de futuras intervenciones derivadas de este primer fruto de nuestra neófito Unidad Tabáquica.

CONCLUSIONES

El “perfil” más característico, es un varón de 56 años, iniciando el hábito a los 15 años, con dependencia nicotínica moderada (tabla 2), varios intentos previos de abandono, con mejoría clínica al dejar de fumar y sin ganancia peso al dejar el hábito. Se ha conseguido abstinencia al año en el 54.1% de intervención mínima y en el 45.9% de intervención especializada. Si bien esperábamos que en este grupo los resultados fueran mejores, nuestros datos contradicen otros estudios realizados en España en los que se evidencia que la intervención especializada es más efectiva.

		Frecuencia	Porcentaje %
Validez	fase de precontemplación	4	3,5
	fase de contemplación	26	22,8
	fase de preparación	58	50,9
	fase de acción	26	22,8
	total	114	100,0

Tabla 2. Cambios de la población estudiada respecto al abandono del hábito tabáquico

AGRADECIMIENTOS

- Unidad de Tabaquismo de Granada. Distrito Noreste II. España.
- Comité de Ética e investigación del Distrito Noreste II-Granada. España.
- Fundación para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental (FIBAO).

REFERENCIAS

1. Encuesta Nacional de Salud de España [consultado 31 Jul 2011]. Disponible en: http://www.msps.es/estadEstudios/estadisticas/docs/para_imprimir.pdf.
2. Encuesta Europea de Salud de España (2009/2010) [consultado 31 Jul 2011]. Disponible en: http://www.msps.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/nota_tecnica_EES09.pdf
3. Soriano JB, Miravittles M, Borderías L, Durán Taulería E, García Río F, Martínez J, et-al. Diferencias geográficas en la prevalencia de EPOC en España: relación con el hábito tabáquico, tasas de mortalidad y otros determinantes. Arch Bronconeumol. 2010;46:522-530.
4. Calderón C, Balagué L, Cortada JM, Sánchez A. Health promotion in primary care: how should we intervene? A qualitative study involving both physicians and patients. BMC Health Services Research. 2011;11:62
5. Pozo F, Álvarez CJ, Castro B, Melero C, Capelastegui A, Esteban C, et-al. Auditoria clínica de los pacientes hospitalizados por exacerbación de EPOC en España (estudio AUDIPOC): método y organización. Arch Bronconeumol. 2010;46:349-357
6. Olano-Espinosa E, Matilla B, Sánchez E, Alarcón E. ¿Intervención mínima en tabaquismo? El protocolo de atención al paciente fumador en atención primaria. Aten Primaria. 2005; 36:510-4.
7. Torrecilla M, Barrueco M, Maderuelo JA, Jiménez CA, Plaza MD, Hernández MA. Deshabituación tabáquica en una consulta de atención primaria: eficacia del consejo médico, la intervención mínima y la terapia sustitutiva con nicotina al año de seguimiento. Aten Primaria. 2001; 27:629-36.
8. Ochoa JA, Aurrecoechea R, Llanderas P, Aparicio S. Tratamiento grupal multicomponente para dejar de fumar en atención primaria. Resultados de 5 años de intervención en un centro de salud. Semergen. 2010; 36:377-85.
9. Cabrera M, Calvo E, García A, Ruiz M, Sainz JC, Chama A, et-al. Efectividad de una estrategia de intervención preventiva, basada en entrevistas telefónicas estructuradas, en una población laboral con riesgo cardiovascular moderado/alto. Aten Primaria. 2010; 42:498-506
10. Gómez MA, Rodríguez E, Ramos E, Fernández C, Montejo AL, García L. Permanencia del efecto de una intervención de mejora de calidad en el seguimiento prolongado de pacientes hipertensos (CICLO-RISK STUDY). Aten Primaria. 2009; 41:371-8

Prevalencia de obesidad en la población infantil de una zona rural

Prevalence of obesity in the infantile population of a rural zone

C. J. Aguirre Rodríguez*, N. M. Hernández Martínez**, J. C. Sánchez Martínez***, M.L. Ibarra Alonso**, J. M. González Flores***

* Médico Atención Primaria, U.G.C. Benahadux (Almería)

** DUE, Distrito Almería-Centro

*** DUE, U.G.C. de Vera (Almería)

Resumen

Introducción: Se ha realizado un estudio sobre obesidad infantil debido al incremento del sobrepeso y la obesidad en niños y adolescentes, constituyendo un problema de salud que hemos querido valorar y cuantificar en Atención Primaria, para delimitar su impacto y comenzar a tomar medidas preventivas para su control.

Material y métodos: Estudio transversal basado en niños de 6 a 11 años de una población rural de la provincia de Almería.

Resultados: Se desprende del mismo, que los escolares de 6 a 11 años de edad estudiados, el 12,10% sufría obesidad y un 29,30% tenía sobrepeso, con una prevalencia en conjunto de obesidad y sobrepeso del 41,40%.

Conclusión: Los resultados nos alertan sobre el problema de salud en los niños, conservándose con alta frecuencia el sobrepeso y la obesidad en la edad adulta y la patología asociada.

Palabras clave: Niños, obesidad, sobrepeso, hipertensión arterial

Abstract

Introduction: A study has been realized on infantile obesity due to the increase of the overweight and the obesity in children and teenagers, constituting a problem of health that we have wanted to value and to quantify in Primary care, to delimit his impact and to begin to take preventive measurements for control.

Material and methods: Transverse study based on children from 6 to 11 years of a rural population of the province of Almería.

Results: It parts with the same one, that the students from 6 to 11 studied years of age, 12,10 % was suffering obesity and 29,30 % it had overweight, with a prevalence as a whole of obesity and overweight of 41,40 %.

Conclusion: The results alert us on the problem of health in the children, remaining with high frequency the overweight and the obesity in the adult age and the associate pathology.

Keywords: Children, obesity, overweight, hypertension

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad multifactorial compleja que suele iniciarse en la infancia/adolescencia, y que tiene su origen en una interacción genética y ambiental, siendo más importante la parte ambiental o conductual, produciéndose un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético. Se caracteriza por la excesiva acumulación de grasa corporal y se manifiesta por un exceso de peso y volumen corporal (1).

La obesidad es un problema que cada día va adquiriendo una magnitud mayor entre los niños españoles (2-4), un mayor índice de masa corporal (IMC) en la infancia se asocia a mayor exceso de grasa en la edad adulta (5), y se estima que si niños de 9 años presentan obesidad, a los 35 años tienen un riesgo superior al 80 % de ser obesos (6). También se ha observado la asociación

de la obesidad infantil con la hipertensión arterial (HTA), con los trastornos del metabolismo lipídico y la hiperinsulinemia en la infancia, y su evolución en la edad adulta. (7-8)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha advertido que la obesidad afecta a una proporción alarmante de la población mundial, hasta alcanzar valores epidémicos, en contraste con los 850 millones de personas con bajo peso, más de 1.000 millones tienen sobrepeso y, de éstos, al menos 300 millones son obesos (9). Además, es bastante preocupante el incremento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes que se ha observado en las 2 últimas décadas (10). España es uno de los países en que este fenómeno ha sido más intenso, la prevalencia ha aumentado en niños de 6-7 años del 23 al 35 % entre 1986 y 1996 (11). Este incremento es muy superior al de la mayor parte de los demás países europeos, tanto en términos absolutos como relativos, con la excep-

ción del Reino Unido.

Según el estudio de Aranceta-Bartrina y col. (12), en la población española de 2 a 24 años de edad, la prevalencia de sobrepeso, definido como un IMC entre los percentiles 85 y 97 (P85 y P97), se sitúa en el 12,4 %, mientras que la de obesidad, IMC superior al P97, se cifra en el 13,9 %.

En el adulto la obesidad incrementa el riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular, entre otros procesos. Las consecuencias que a corto plazo más comprometen la calidad de vida en la infancia y la adolescencia son las alteraciones psicosociales: baja autoestima, aislamiento, inseguridad y dificultad para establecer relaciones sociales. Aunque también se ha demostrado la asociación de la obesidad con factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, hiperlipemia y diabetes mellitus tipo 2, así como con apnea del sueño, asma, alteraciones ortopédicas e incremento de la susceptibilidad a las infecciones. (13-14)

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizaron determinaciones de peso, talla y tensión arterial a todos los niños de un municipio de Almería con una edad comprendida entre 6 y 11 años, por personal entrenado y cualificado para ello, en este caso el DUE de zona. La medida del peso se realizó con los niños en ropa deportiva, sin chándal y sin calzado, colocados en el centro de una báscula y sin moverse. Se determinó el peso hasta la fracción de 100 g más próxima. El estudio se realizó en el colegio público El Argar, en el municipio de Antas (Almería). El tamaño de la muestra fue de 157 sujetos aparentemente sanos, de los que 65 eran niños y 92 eran niñas.

Se han definido el sobrepeso y la obesidad utilizando como criterio el valor del Índice de Masa Corporal (IMC). Se han considerado como puntos de corte los valores correspondientes a los percentiles 85 (sobrepeso) y 97 (obesidad), específicos por edad y sexo, según las tablas de referencia para tipificación ponderal elaboradas a partir de los datos obtenidos en el estudio enKid (4).

Las determinaciones de la TA se realizaron en el colegio, con los niños tranquilos y sentados, sin factores exteriores que influyeran en la determinación como situaciones de stress (exámenes), ejercicio físico, etc. La totalidad de las tensiones arteriales se controlaron con esfigmomanómetros calibrados, marca Riester minimus® II. Para las determinaciones de peso se utilizó una báscula marca Sayol® con una sensibilidad de 100 g. La altura se midió con los niños descalzos, con los pies juntos y las piernas en extensión, se determinó la talla con una precisión de $\pm 0,5$ cm. Se utilizó un tallímetro marca Sayol® incorporado a la báscula.

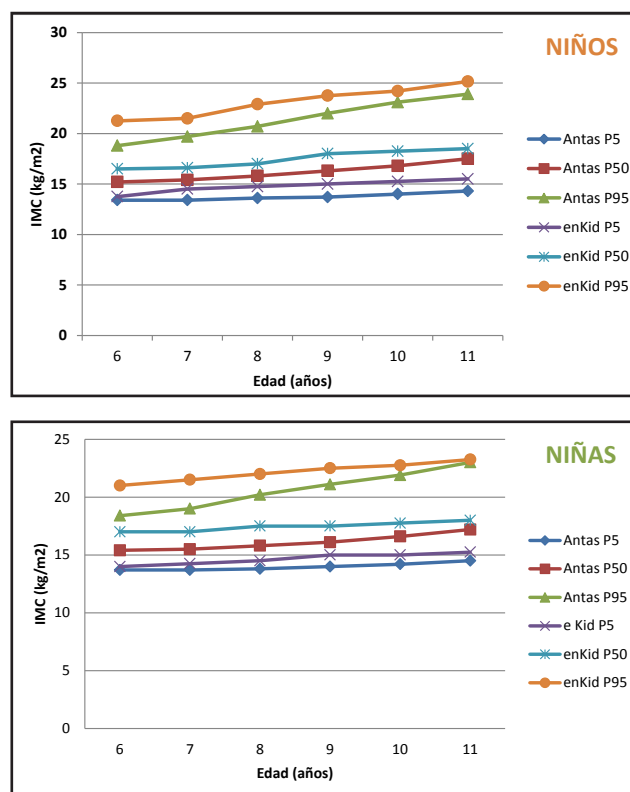
RESULTADOS

De los 157 escolares de 6 a 11 años a quienes se les hicieron las determinaciones para participar en el estudio, es decir, toda la población con esa edad del municipio, 65 eran varones (41,40 %) y 92 hembras (58,60 %).

La prevalencia de obesidad (IMC \geq P97) en el municipio de Antas, en la población estudiada, se estima en un 12,10 %, un 4,46 % en varones y un 7,64 % en hembras, y para el sobrepeso en un 29,30 %, un 11,46 % en varones y un 17,83 % en hembras (figura 1). En conjunto sobrepeso y obesidad suponen el 41,40 %.

En la tabla 1 se muestra la distribución del IMC por edades en los niños estudiados (los comprendidos entre 6 y 11 años en el municipio), la desviación estándar, el intervalo de confianza y el valor de los percentiles 5, 50 y 95. En la tabla 2 aparece la media de la TA sistólica y diastólica por edades y su desviación estándar.

En la figura 2 se muestra los percentiles del IMC en niños y ni-



Percentiles del índice de masa corporal (IMC) en niños y niñas del municipio estudiado en comparación con los percentiles del estudio enKid.

ñas del municipio de Antas en comparación con los percentiles del estudio enKid.

DISCUSIÓN

La estimación de la obesidad en la infancia a partir del IMC es un hecho aceptado tanto desde un punto de vista clínico como epidemiológico (15-16). El estudio muestra que la prevalencia de sobrepeso y obesidad en los escolares del municipio de Antas es muy alta y que probablemente ha aumentado en los últimos años.

La prevalencia de obesidad en España es del 13,9 % según el P97 de la tablas de Hernández et al (17), y la de sobrepeso del 12,4 %, mientras que nuestros resultados muestran obesidad en un 12,10 % y sobrepeso en un 29,30 %, este último altamente significativo, siendo el dato de sobrepeso mayor en mujeres que en hombres, 17,83 % y 11,46 % respectivamente, y que difiere al estudio anteriormente citado de Hernández et al.

Estas diferencias significativas en la prevalencia de sobrepeso en la población infantil de la zona se pueden deber en su mayor parte al aumento del sedentarismo y el empeoramiento de los hábitos dietéticos en estas edades, quizás debido a la permisividad familiar y en el incremento del número de horas de esta población delante del televisor/consola de juegos en detrimento de las horas de ejercicio/juegos al aire libre-deporte aeróbico.

Estos resultados alertan sobre el problema de salud en los niños, conservándose con alta frecuencia el sobrepeso y la obesidad en la edad adulta, e indican la necesidad de adoptar medidas para su control y que influirán favorablemente en factores cardiovasculares como tensión arterial, perfil lipídico y diabetes.

Por todo lo anterior los objetivos sanitarios irán encaminados a realizar medidas preventivas oportunas dirigidas tanto a la

educación nutricional como al incremento de la actividad física en los escolares, es necesario prevenir la obesidad desde la infancia, promoviendo una alimentación sana y equilibrada, y la práctica de ejercicio físico en las escuelas, evitar la vida sedentaria, el sobrepeso y reducir el exceso de ingesta de sal.

project: the European collaborative study on the prevalence of obesity in children. *Am J Clin Nutr* 1999;70(Suppl):166S-8S.

17. Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Instituto sobre Crecimiento y Desarrollo Fundación F. Orbegozo. Madrid: Editorial Garsi, 1988.

REFERENCIAS

1. José-Juan Sánchez-Cruz, José J. Jiménez-Moleón, Fidel Fernández-Quesada, María J. Sánchez. Prevalence of Child and Youth Obesity in Spain in 2012. *Revista Española de Cardiología*. 2013; 66 (5) :371-376.
2. Martínez Vizcaíno F, Salcedo Aguilar F, Rodríguez Artalejo F, Martínez Vizcaíno V, Domínguez Contreras ML, Torrijos Regidor R. Prevalencia de la obesidad y mantenimiento del estado ponderal tras un seguimiento de 6 años en niños y adolescentes: estudio de Cuenca. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:327-30.
3. Moreno LA, Mesana MI, Fleta J, Ruiz JR, González- Gross M, Sarria A, et al. Overweight, obesity and body fat composition in Spanish adolescents. *Ann Nutr Metab*. 2005;49:71-6.
4. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Pena Quintana L, et al. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio enKid (1998- 2000) *Med Clin (Barc)*. 2003;121:725-32.
5. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of childhood BMI to adult adiposity: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 2005;115:22-7.
6. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med*. 1997;337:869-73.
7. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescent: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 1999; 103:1175-82.
8. Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 2001;108:712-8.
9. World Health Organization (WHO). Preventing chronic diseases: a vital investment. Geneva: WHO; 2005.
10. Dehghan M, Akhtar-Danesh N, Merchant AT. Childhood obesity, prevalence and prevention. *Nutr J*. 2005;4:24.
11. Moreno LA, Sarriá A, Popkin BM. The nutrition transition in Spain: an European Mediterranean country. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56:902-1003.
12. Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:460-6.
13. Reilly JJ, Methven E, McDowell ZC, Hacking B, Alexander D, Stewart L, et al. Health consequences of obesity. *Arch Dis Child*. 2003;88:748-52.
14. Maffei C. Aetiology of overweight and obesity in children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2000; 159 Suppl 1:35-44.
15. Manila RM, Katzmarzyk PT. Validity of the body mass index as an indicator of the risk and presence of overweight in adolescents. *Am J Clin Nutr* 1999;79(Suppl):131S-6S.
16. Lehungue Y. The European Childhood Obesity Group (ECOG)

La cultura científico-tecnológica y su relevancia para la medicina

Scientific-technological culture and its relevance for medicine

María del Carmen Gayol¹, María Cristina Tarrés², Enrique García Sánchez³, Alberto Enrique D'Ottavio⁴

¹ Profesora Adjunta a cargo de la Cátedra de Biología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario, Argentina

² Profesora Adjunta de la Cátedra de Biología de la Facultad de Ciencias Médicas y Miembro de la Carrera del Investigador Científico de la Universidad Nacional de Rosario, Argentina

³ Profesor Titular de Microbiología y Parasitología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca, España

⁴ Profesor Honorario de la Facultad de Ciencias Médicas y Miembro de la Carrera del Investigador Científico de la Universidad Nacional de Rosario, Argentina

Resumen

La cultura científico-tecnológica posee singular relevancia para la Medicina, a la que provee imprescindible marco, ya que al agregarse el adjetivo científico-tecnológico al sustantivo cultura se la refuerza y orienta esencialmente en lo que se relaciona con la reflexión, la racionalidad, la aptitud crítica, el comportamiento ético, determinados valores que hacen a las relaciones interpersonales y la toma de decisiones, competencias clave en totalidad para dicha ciencia. En ese contexto e intentando dar debida cuenta de las varias relaciones existentes entre cultura científico-tecnológica y Medicina, el presente trabajo: (a) analiza esta variedad cultural como parte significativa de la cultura general, indispensable para los profesionales de la salud, y como depositaria de competencias referidas al saber, saber ser y saber hacer, comunes con la docencia, investigación y/o práctica médicas, y (b) persigue efectuar aportaciones, según un marco inicial de referencia, sobre los fundamentos, los variados modos y la finalidad de su apropiación, registrando, también, emprendimientos de apropiación latinoamericanos y europeos en marcha que ponen de relieve su utilidad recíproca.

Abstract

Scientific-technological culture has particular relevance for Medicine, to which an essential framework provides, since the aggregation of the adjective scientific-technological to the noun culture, Medicine becomes singularly reinforced and oriented in what concerns to reflection, rationality, critical skill, ethical behavior, defined values related with interpersonal relationships and decision making, all of these key competences for that science. In this context and intending to establish the varied relationships existing between scientific-technological culture and culture, this paper: (a) analyzes this kind of culture as a significant part of the general culture, indispensable for health professionals, and as a possessor of competences linked to knowledge, attitudes, habits, values and cognitive and communicational skills, common to medical teaching, investigation and practice, and (b) pursues, in accordance with a referential framework, to make contributions on the basis, different ways and purpose of its social ownership, also registering current Latin American and European ownership initiatives as a demonstration of its reciprocal utility. map in life support should be incorporated into the training curriculum for any student of Degree of Medicine.

Palabras clave: Cultura, ciencia, tecnología, apropiación

Keywords: Culture, science, technology, appropriation

MARCO REFERENCIAL

Partiendo de lo sostenido en la Declaración de México (1982) acerca de que *“la cultura hace de nosotros seres específicamente humanos, racionales, críticos y éticamente comprometidos”* y de que, a través de la cultura, además de discernir valores y de efectuar opciones *“el hombre se expresa, toma conciencia de sí y [adquiere] capacidad para reflexionar sobre sí mismo, se reconoce como un proyecto inacabado, pone en cuestión sus pro-*

pias realizaciones, busca incansablemente nuevas significaciones, y crea obras que lo trascienden”, ponderamos que al anexas al sustantivo *cultura* el adjetivo *científico-tecnológico* se lo refuerza y orienta en un sentido dado, potenciador en lo atinente a reflexión, racionalidad, aptitud crítica, comportamiento ético, cultivo de valores definidos y toma de decisiones (1).

Esto resulta apreciable en la sociedad actual, una de cuyas metas relevantes es que el conocimiento científico se halla acre-

centado, en *saber*, por el *saber ser* (actitudes, hábitos y valores) y por el *saber hacer* (habilidades cognoscitivas, comunicacionales y destrezas) (2).

Por ende, podría asegurarse inicialmente que este tipo cultural conlleva un vasto y diacrónico desarrollo de competencias que incluiría, entre otros, formas de comunicación, de aspecto personal, de comportamiento social y de creencias individuales, propio de toda cultura, a lo que cabría adicionar lo verificable, lo confiable, lo riguroso, lo objetivo, lo cambiante y lo provisorio, privativo de la condición científica.

Algunos autores proponen sustituir la alfabetización científica por la cultura científica, a la que conciben como reto y, a la vez, como posibilitadora de una apropiación conveniente, provechosa y crítica de los conocimientos, que devienen herramienta operativa dentro y fuera de los contextos educativos (3). Otros, por su parte, la visualizan como el conjunto de factores, acontecimientos y acciones humanas que se hallan incluidos en el proceso dedicado a la producción, socialización, enseñanza-aprendizaje, publicación y divulgación de conocimientos científicos (4).

En ese marco, surge la disyuntiva entre definirla o limitarse a reseñar sus características salientes, tanto las intrínsecas como aquéllas que contribuyen a posicionarla para su mejor cultivo.

Transitando esta última opción a partir de aportaciones previas (2, 5, 6) y otras más recientes, aún inéditas, se valora que, mínimamente, la cultura científico-tecnológica:

Forma parte sustantiva de la cultura general, que la incluye, en tanto producto artificial de la actividad humana

Alberga competencias referidas al saber, saber ser y saber hacer en ciencia y tecnología

Posee diferentes implicaciones que oscilan desde la dimensión individual hasta la dimensión social

Contiene una variedad de modalidades individuales y sociales de apropiación científico-tecnológica, lo que supone la intervención de asociaciones, sociedades y otros tipos de agrupaciones culturales y científico-tecnológicas: laboratorios universitarios y no universitarios, entidades tecnológicas de punta y organismos gubernamentales y no gubernamentales

Demanda el empleo de múltiples estrategias de enseñanza y de aprendizaje en función de los intereses, expectativas y capacidades previas de sus destinatarios

Requiere la existencia de expertos integrales a tales efectos

Constituye objeto de estudio para la Psicología, la Sociología, la Historia, la Antropología y la Filosofía (Epistemología, Ética, Lógica, etc.), entre las disciplinas salientes

Contribuye al desarrollo sustentable, acompañante indisoluble del crecimiento económico

A la luz de lo referido, se torna evidente que la cultura científico-tecnológica posee singular relevancia para la Medicina ya que se halla orientada esencialmente hacia la reflexión, la racionalidad, la aptitud crítica, la honestidad intelectual, el comportamiento ético, determinados valores que hacen a las relaciones interpersonales y toma de decisiones, competencias clave en totalidad para la ciencia médica.

En ese contexto e intentando dar debida cuenta de las varias relaciones existentes entre cultura científico-tecnológica y Medicina, el presente trabajo: (a) analiza esta variedad cultural como parte significativa de la cultura general, indispensable para los profesionales de la salud, y como depositaria de competencias referidas al saber, saber ser y saber hacer, comunes con la docencia, investigación y/o práctica médicas, y (b) persigue efectuar aportaciones, según un marco inicial de referencia, sobre

los fundamentos, los variados modos y la finalidad de su apropiación, registrando, también, emprendimientos de apropiación latinoamericanos y europeos en marcha que ponen de relieve su utilidad recíproca.

SOBRE LOS FUNDAMENTOS DE SU APROPIACIÓN

Su porqué, basado en aspectos vinculados con sus dimensiones individual y social, excede el básico *saber* (conocimiento) para adquirir mayor visibilidad en el *saber ser* (con particular acento en actitudes y valores) y en el *saber hacer* (distintas habilidades).

En el *saber ser*, se traducirían en: la disposición positiva hacia la autocritica y la crítica ajena, la apertura mental, la honestidad y el coraje intelectuales, la curiosidad sana, la flexibilidad ante los cambios, la audacia creadora, la potencia exploradora, la independencia de juicio y el sentido de justicia, la prudencia y la responsabilidad manifestada en las acciones y las decisiones, el respeto estricto por las normas ético-morales y de bioseguridad (cuando resulte pertinente), la perseverancia y la valoración equilibrada del sentido común y del saber popular.

A su vez, en el *saber hacer* se harían perceptibles en: la supresión de dogmatismos, preconceptos, prejuicios, finalismos, extrapolaciones e interpolaciones erróneas; el manejo crítico de situaciones vitales; la disponibilidad de suficiente información válida y confiable sobre la temática en la que se incursiona; la omisión de generalizaciones apresuradas y equívocas; el abordaje sistemático de los problemas, susceptible de morigerar errores e incrementar proporcionalmente las probabilidades de acierto; la preocupación por no dar por definitivos datos provisionales ni por ciertos, datos dudosos, e, igualmente, en el empleo correcto del lenguaje (específicamente, en los modos y tiempos verbales que aluden a lo posible – tiempo condicional del indicativo y modo subjuntivo – en contraposición a lo ya confirmado – otros tiempos del modo indicativo –).

Complementariamente, estas actitudes, valores y habilidades, por su potencial de reverberación sobre los grupos de pertenencia del individuo, proveerían un definido valor agregado.

Por otra parte, en lo que atañe a la sociedad podrían conducir a la no masificación acrítica de la información proveniente tanto de medios masivos de comunicación como de las nuevas tecnologías de información y comunicación (NTIC) así como a una tamizada lectura entre líneas de lo percibido visual y/o auditivamente. Todo ello colocaría a los grupos sociales no sólo a resguardar de imposiciones desde los grupos de poder sino que los podría orientar hacia una fundamentada y proactiva toma de decisiones.

Por último, conllevarían implicancias económicas ancladas en el ahorro de tiempo que supondría no tener que transitar, estéril y frecuentemente, los caminos sinuosos del ensayo-error, con las demoras y pérdidas que acarrea, cuando resulta innecesario.

SOBRE SUS VARIADOS MODOS DE APROPIACIÓN

Concordando con otros autores (7) en lo que hace al derecho a la cultura científica que tienen los individuos y las sociedades, resultaría básico para sus procesos de enseñanza y de aprendizaje (condicionado el primero de ellos al enfoque de este último) contar, como mínimo, con:

Un ámbito propicio donde se estimule, valore y retribuya a la misma

Variedad de situaciones de aprendizaje, presenciales y no presenciales (cursos, seminarios, talleres y encuentros de integración, becas, pasantías, entre otras) que viabilicen que aquél sea lo más significativo, sistemático y activo posible, comiencen

tempranamente en los primeros estadios de la educación formal, abarquen, también, niveles educativos no formales, se prolonguen a lo largo de la vida y recurran a las nuevas tecnologías de información y comunicación aunque sin prescindir de las preexistentes que se revelen aún válidas y fiables

Modos diversos de evaluación que permitan periódicos y oportunos ajustes

La existencia de expertos no sólo como formadores de alumnos y graduados sino como mentores de futuros formadores

Una interacción dinámica entre éstos, los medios masivos de comunicación y la sociedad

Un acervo de colecciones reales y virtuales de material informativo

Un creciente potencial reproductivo en relación con las generaciones siguientes

Una sociedad receptiva a esta cultura que contribuya al establecimiento de prácticas reflexivas antes que irracionales, críticas y deliberativas antes que impetuosas y generalizadoras y discernidoras antes que igualadoras

Si bien algunos de los modos son pasibles de aplicación a individuos puntuales, nada impide la extensión de su influencia hacia actividades más colectivas para, por último, institucionalizarse socialmente de diversas maneras. Para ello, resulta de importancia contar con personal especializado que posibilite una correcta divulgación pública a través de los multimedia.

SOBRE SU FINALIDAD Y LOS EMPRENDIMIENTOS DE APROPIACIÓN

Pudiendo la cultura científico-tecnológica, desde una perspectiva histórica, ser apreciada, también, como una coexistencia sincrónica de sus modos de apropiación desde los siglos XVII al XX, su finalidad reside en el hecho de constituir un verdadero motor para el progreso presente y para el desarrollo sustentable de las sociedades futuras. Ello fuerza a su consolidación y superación durante la centuria en curso y justifica sobradamente, por ende, su estímulo y apoyo por parte de las administraciones públicas y privadas. A este respecto, corresponde citar emprendimientos concretos tanto iberoamericanos como europeos de diversa índole, eludiendo la pretensión de abarcarlos en totalidad en virtud de su multiplicidad y diversidad: (a) Ciencia, Tecnología e Innovación para el Desarrollo y la Cohesión Social (Programa Iberoamericano en la Década de los Bicentenarios) que incluye en su ítem 6.6 tres propuestas estratégicas para fomentar la cultura científica y la percepción pública de la ciencia y la tecnología (8); (b) el Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo creado por un Acuerdo Marco Interinstitucional suscrito por 19 países de América Latina, España y Portugal (9); (c) la promoción de la cultura científica realizada en Barcelona desde la propia ciudad a través de proyectos específicos como *Europe, Science and the City: promoting scientific culture at local level*, iniciativa bienal presentada primeramente en el Foro de la Ciencia en la Sociedad (Bruselas, Bélgica) durante 2005, lanzada en 2006 y financiada por la Dirección de Ciencia y Sociedad de la Comisión Europea (10); (d) el Programa de Promoción de la Cultura Científica y Tecnológica que, desde 1998 y con patrocinios públicos y privados, lleva adelante la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales por toda España; (e) las leyes orgánicas españolas de Ordenación General del Sistema Educativo (incluyendo la asignatura *Ciencia, tecnología y sociedad*) en 1990 y de Educación (incorporando la asignatura *Ciencias para el mundo contemporáneo*) en 2006; (f) conferencias internacionales como la primera sobre este tema organizada en octubre 2013 por el Centro para la Comunicación Científica (Universidad Andrés Bello, Chile) (11), y (g) iniciativas nacionales americanas llevadas a cabo desde Ministerios, Vice-ministerios, Secretarías, Consejos de In-

vestigación, Agencias, Universidades y Departamentos en Bolivia, Argentina, Chile, Brasil, Ecuador, Perú, Colombia (COLCIENCIAS), Venezuela, Paraguay, Uruguay (PROCIENCIA), países de América Central y México (desde 1996, la UNAM diseñó etapas para el desarrollo de la cultura que nos ocupa) (12-15).

Digno de mención resulta, asimismo, el Proyecto Cuatrienal PLACES (*Platform of Local Authorities and Communicators Engaged in Science*) (2011-2014) conformado por más de 60 ciudades asociadas correspondientes a casi 30 países, integrado por la red europea de administraciones locales y regionales (ERRIN), la principal red europea de museos y centros de ciencia (ECSITE), la principal red de organizadores de acontecimientos científicos (EUSCEA) y el Observatorio de la Comunicación Científica de la Universidad Pompeu Fabra (Barcelona, España) (OCC-UPF) y centrado en el desarrollo y fortalecimiento de alianzas entre dichas redes y el precitado observatorio (16).

Por último, cabe que sean señaladas las contribuciones hechas, en distintos países, mediante iniciativas más acotadas (becas, pasantías y otras actividades) por Fundaciones y divulgadores científico-tecnológicos.

CONSIDERACIONES FINALES

Si se invierten los términos analizados y se interroga cómo define la ciencia a la cultura, se podría arriesgar que, científicamente, la cultura de un sujeto la proveería el conjunto de memes (total de unidades-base de información adquiridas mediante aprendizaje social), existentes en el cerebro de esa persona en un momento dado (17).

Esta aseveración dista de las referidas por las ciencias sociales y se suma a su extenso inventario.

Dado el comprensible debate que ella genera, puede resultar pertinente cerrar estas reflexiones con una convicción compartida por los autores respecto de la ciencia y con un interrogante acerca de la interacción cultura científico-tecnológica y Medicina.

La ciencia puede incursionar en todos los campos posibles, ¿por qué no en el de la cultura? No obstante, lo que nos entregue debemos procesarlo con cultura científica pues ella nos señala preventivamente que nada en la ciencia es fijo e inamovible. Más aún, nos advierte que si dejamos de visualizarla como un modo altamente aconsejable de conocer la realidad y de enfrentar el aprendizaje, la actividad y la vida diaria y procedemos a deificarla de manera extrema, nos despeñaremos inexorablemente en el dogmatismo.

Finalmente, y focalizándonos en la ciencia médica en particular ¿acaso ésta no posee, como se adelantara, utilidad recíproca con la cultura científico-tecnológica que, excediéndola, la contiene a su vez como lo hace con las demás ciencias?

REFERENCIAS

1. Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO) Conferencia mundial sobre las políticas culturales. Declaración de México sobre las políticas culturales. México D.F.; 1982 Disponible en Internet: http://portal.unesco.org/culture/es/files/35197/11919413801mexico_sp.pdf/ mexico_sp.pdf (Acceso 15 Marzo 2014)
2. Gayol MC, Montenegro SM, Tarrés MC, D'Ottavio AE. Competencias investigativas. Su desarrollo en carreras del Área de la Salud. Rev Unipluriversidad 2008; 8: 1-8
3. Díaz I, García M. Más allá del paradigma de la alfabetización.

La adquisición de cultura científica como reto educativo. *Form. Univ.* 2011; 4: 3-14

4. Vogt C. The spiral of scientific culture and cultural well-being: Brazil and Ibero-America. *Pub. Underst. Sci* 2012; 21: 4-16
5. D'Ottavio AE. Ser Médico. Reflexiones sobre la formación y la práctica médicas. Editorial Homo Sapiens, Rosario, Argentina; 2001
6. Tarrés MC, Montenegro SM, Gayol MC, D'Ottavio AE. Educación en valores: un enfoque desde la investigación científica. *RIE Digit@I* 2005; 35. Disponible en Internet: <http://www.rieoei.Org/edu/val18.htm> (Acceso 20 Marzo 2014)
7. Gil Pérez D, Vilches A. Educación ciudadana y alfabetización científica. Mitos y realidades. *RIE Digit@I* 2006; 42:31-53
8. Organización de Estados Iberoamericanos (OEI): Ciencia, Tecnología e Innovación para el Desarrollo y la Cohesión Social - Programa Iberoamericano en la Década de los Bicentenarios. Disponible en Internet: <http://www.oei.es/documentociencia.pdf> (Acceso 24 Marzo 2014)
9. Ciencia y Tecnología para el Desarrollo (CYTED) Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo. Disponible en Internet: http://www.cytel.org/cytel_informacion/es/acciones.php?nocache=1358543400 (Acceso 15 Marzo 2014)
10. Europe Science and the City (ESCITY): Promoting Scientific Culture at local level. 2006-2008 Disponible en Internet: <http://recerca.upf.edu/escity/docs/ESCITY%20Action%20Guide.pdf> (Acceso 30 Marzo 2014)
11. Centro para la comunicación científica. Universidad Andrés Bello. Chile Disponible en Internet:
12. <http://www.acercaciencia.com/2013/09/23/la-ciencia-sale-a-la-calle-1era-conferencia-internacional-de-cultura-cientifica-santiago-chile/> (Acceso 26 Marzo 2014)
13. Colciencia (Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación) Disponible en Internet: http://www.colciencias.gov.co/sobre_colciencias (Acceso 1 Abril 2014)
14. Prociencia (Proyecto Estímulo a la Cultura Científica y Tecnológica) Disponible en Internet:
15. <http://www.anep.edu.uy/prociencia/> (Acceso 24 Marzo 2014)
16. Programa de promoción de la cultura científica y tecnológica Disponible en Internet: <http://www.rac.es/ficheros/doc/00848.pdf> (Acceso 22 Marzo 2014)
17. Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) Tres etapas del desarrollo de la cultura científico-tecnológica en México. Editorial UNAM, México D.F; 1996
18. Proyecto cuatrienal PLACES (2011-2014) Disponible en Internet: <http://www.place-project.org/> (Acceso 1 Abril 2014)
19. Mosterín J. La Cultura Humana. Editorial Espasa Calpe, Madrid, España; 2009

Retinopatía por hidroxycloquinina: nuevas evidencias y recomendaciones

Hydroxychloroquine retinopathy: new evidence and recommendations

José Manuel Rodríguez Ferrer¹, José Antonio Sáez Moreno^{1,2}, Francisco Jorge Rodríguez Hurtado³

¹ Laboratorio de Neurociencia Visual y Cognitiva. Departamento de Fisiología. Instituto de Neurociencias. Universidad de Granada

² Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario San Cecilio. Granada

³ Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Resumen

La retinopatía por hidroxycloquinina es una patología que, aunque afecta a un número pequeño de las personas tratadas con este fármaco, tiene la importancia de que las alteraciones maculares que produce son permanentes. En la actualidad, la retinopatía por hidroxycloquinina no tiene tratamiento y la única actividad terapéutica es la retirada del fármaco. Una vez instaurada la retinopatía, el cese de la administración de hidroxycloquinina no conlleva mejoría y en algunos pacientes el deterioro visual puede seguir avanzando durante un año o más. Por ello, la detección precoz de la retinopatía por hidroxycloquinina, cuando las alteraciones retinianas pueden ser reversibles, es fundamental y constituye un reto actual de la medicina. Técnicas de imagen como la autofluorescencia del fondo de ojo y la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral, y de exploración funcional de la retina como la electroretinografía multifocal están aportando nuevos datos objetivos sobre las alteraciones morfológicas y funcionales retinianas inducidas por la hidroxycloquinina. En esta revisión se detallan los principales hallazgos obtenidos con estas técnicas y su impacto en el abordaje actual de tema y prevención.

Abstract

Hydroxychloroquine retinopathy, although affects a small number of people treated with it, has the importance that can produce permanent visual loss and interruption of its administration is the only management of the toxicity. After cessation of the treatment there is little if any visual recovery. Therefore, early detection of retinopathy, when the retinal alterations can be reversed, is essential and a current challenge of medicine. Imaging techniques as the fundus autofluorescence and spectral domain-optical coherence tomography and functional exploration of the retina by the multifocal electroretinogram show new objective morphological and functional alterations induced by hydroxychloroquine. This review details the main findings obtained with these techniques and their impact on the current concepts of the issue and its prevention.

Palabras clave: Hidroxycloquinina, retinopatía, detección temprana, recomendaciones, electroretinografía multifocal, mfERG

Keywords: Hydroxychloroquine, retinopathy, early detection, recommendations, multifocal electroretinography, mfERG

INTRODUCCIÓN

La hidroxycloquinina es un fármaco del grupo de las 4-aminoquinolonas, sintetizado en 1948 por Alexander Surrey y Henry Hammer. Inicialmente utilizado como antipalúdico, en la actualidad se utiliza principalmente en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico y cutáneo y la artritis reumatoide y, en menor medida, en otras enfermedades autoinmunes del tejido conectivo. Su prescripción por reumatólogos, dermatólogos y especialistas en enfermedades autoinmunes sistémicas es creciente dada su eficacia y menor toxicidad que la cloroquina y otros agentes que modifican la respuesta inmunitaria. Aun cuando la hidroxycloquinina presenta efectos secundarios como malestar gastrointestinal, erupción cutánea,

dolor de cabeza y alteraciones hepáticas y renales, la mayor preocupación en su uso es la posibilidad de desarrollo de una retinopatía con pérdida visual irreversible (1). El Colegio Real de Oftalmólogos del Reino Unido (CRO) y la Asociación Americana de Oftalmología (AAO) han elaborado sendas guías de recomendaciones para la prevención y detección precoz de la retinopatía por hidroxycloquinina, revisadas en 2009 y 2011, respectivamente (2, 3). Aun cuando coinciden en aspectos básicos como es el control adecuado de las dosis utilizadas, difieren en otros. Así, el CRO se centra en dar indicaciones a reumatólogos y dermatólogos para que, mediante pruebas fáciles de realizar, sean capaces de detectar en sus pacientes problemas visuales y, de ser así, los deriven a especialistas en optometría y oftalmología. Además, enumera las pruebas

que debe realizar el oftalmólogo cuando le son enviados estos pacientes. Por su parte, la AAO hace más hincapié en la utilización de tres nuevas técnicas para la detección objetiva de alteraciones retinianas tempranas. Estas técnicas son la autofluorescencia del fondo de ojo, la tomografía de coherencia óptica y la electrorretinografía multifocal. En esta revisión, se detallan los aspectos fundamentales de la retinopatía por hidroxycloquina y las nuevas evidencias aportadas por las técnicas anteriormente mencionadas, que permiten la detección precoz de dicha retinopatía y el uso seguro de la hidroxycloquina.

RETINOPATÍA POR HIDROXICLOQUINA

La retinopatía por hidroxycloquina, descrita por primera vez por Braun-Vallon en 1963, se caracteriza por una maculopatía bilateral con la presencia de escotomas paracentrales y que, en el examen fundoscópico, suele presentar una imagen denominada en "ojo de buey", consistente en un anillo parafoveal de despigmentación del epitelio pigmentario de la retina, rodeado por un halo de hiperpigmentación (4). Dado que al principio la fovea no se ve afectada, la agudeza visual en estos pacientes puede ser excelente. No obstante, si el tratamiento con hidroxycloquina continúa, la atrofia del epitelio pigmentario de la retina y el área de alteración funcional se extienden a la fovea, con la consiguiente pérdida de agudeza visual. En casos avanzados, la degeneración puede afectar a toda la retina con pérdida de la visión periférica y nocturna (1). Cuando aparece la imagen en "ojo de buey" el proceso es prácticamente irreversible. Por otra parte, aunque cese el tratamiento con hidroxycloquina no se suele observar mejoría clínica y a menudo la despigmentación y adelgazamiento macular continúa, así como el deterioro funcional un año o más después de dejar el tratamiento (5). En las figuras 1A y B se muestran un campo visual con escotomas paracentrales y una imagen característica en "ojo de buey" correspondiente a uno de nuestros pacientes con retinopatía por hidroxycloquina.

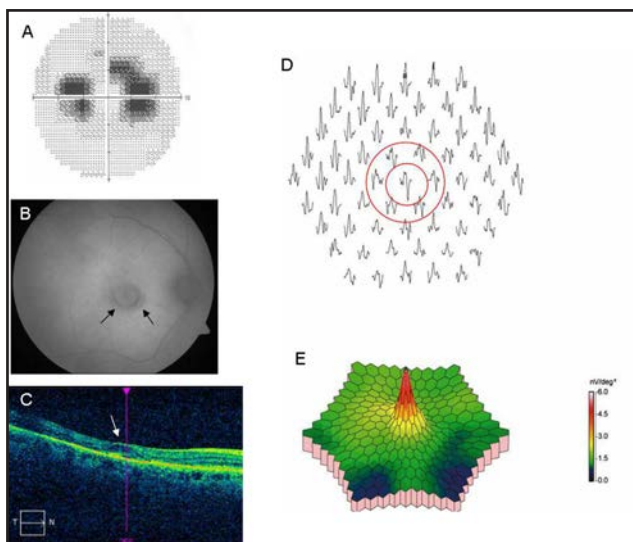


Figura 1. Todas las imágenes de esta figura corresponden al ojo derecho de un paciente con lesiones típicas de toxicidad retiniana por hidroxycloquina. A) Perimetría 10-2 de Humphrey, donde se observan escotomas parafoveales (áreas más oscuras). B) Autofluorescencia de fondo de ojo en la que se aprecia una maculopatía en "ojo de buey" (flechas). C) Tomografía de coherencia óptica con imagen de "platillo volante" en mácula (flechas). D) ERGmf de 61 hexágonos donde se aprecian ondas de amplitud reducida parafoveales (anillo 2) y que se indican entre los dos círculos. E) Representación tridimensional de la densidad eléctrica del ERGmf

Fisiopatología. El mecanismo de la toxicidad de la hidroxycloquina no se conoce bien y se sugiere que es el mismo que el propuesto para la cloroquina. En cultivos celulares se ha mostrado que la cloroquina impide la unión del autofagosoma al lisosoma en el epitelio pigmentario de la retina, lo que conduce a una acumulación de material no digerido, especialmente de lipofuscina, y posteriormente a la muerte celular (6). Este proceso es acelerado por la luz y parece que también afecta a otras células retinianas. Tanto la cloroquina como la hidroxycloquina se unen a la melanina y se concentran en el epitelio pigmentario de la retina en cantidades muy superiores a las encontradas en otros tejidos, lo que explicaría su toxicidad retiniana (7). Los primeros estudios histopatológicos realizados en humanos con retinopatía por cloroquina avanzada mostraron que las células del epitelio pigmentario rellenas de cloroquina unida a la melanina migran y se acumulan en la capa nuclear y plexiforme externa de la retina (8). Con estos datos se sugirió que, en primer lugar, ocurre una alteración del metabolismo del epitelio pigmentario de la retina y de su actividad fagocítica de los restos de discos del segmento externo de los fotorreceptores, lo que conllevaría a una posterior degeneración de éstos. En cambio, estudios posteriores realizados en primates mostraron que la cloroquina induce cambios histopatológicos reversibles en las membranas citoplasmáticas de las células ganglionares y de los fotorreceptores, sugiriendo que la lesión se inicia en estas células y después afecta al epitelio pigmentario de la retina (9). Esta interpretación ha sido apoyada por estudios morfológicos más recientes que muestran la disminución del grosor de la capa de células ganglionares en un caso de retinopatía por cloroquina en estado incipiente (10). La acumulación de la cloroquina y de la hidroxycloquina permanece en el epitelio pigmentario de la retina años después de cesar su administración (9), lo que podría explicar que la interrupción del tratamiento no conlleve la mejoría clínica y que incluso la retinopatía pueda seguir avanzando (5). En cuanto a la alteración preferente de la mácula por la hidroxycloquina, se ha sugerido que la absorción de la luz o alteraciones en el metabolismo de los conos intervienen en el desarrollo dicha maculopatía (3).

Incidencia. La retinopatía por hidroxycloquina presenta una incidencia muy baja. En una excelente revisión de 2006 sobre la toxicidad ocular de la hidroxycloquina, Yam y Kwok (1) han mostrado que desde 1963, cuando se publicó el primer caso de retinopatía por este fármaco, hasta mayo de 2005 sólo se han documentado 47 casos en todo el mundo, pese a estimarse en 1 millón los pacientes tratados con cloroquina o hidroxycloquina en este periodo de tiempo (11). La serie más larga de pacientes reumatológicos estudiada hasta el momento, realizada en la región sur del estado de California en Estados Unidos, ha mostrado que de 1.207 pacientes tratados con hidroxycloquina sólo uno presentó retinopatía, lo que da una incidencia de 0.08% (12). En un estudio posterior realizado en Grecia, con una cohorte oftalmológica de 526 pacientes, la incidencia de retinopatía irreversible por hidroxycloquina fue del 0.38% (13).

Factores de riesgo. Los factores que contribuyen al desarrollo de la retinopatía por hidroxycloquina incluyen: la dosis diaria y acumulada, la duración del tratamiento, la coexistencia de enfermedad renal y hepática, la presencia de una patología retiniana concomitante y la edad (Tabla 1). De todos ellos, la dosis diaria es el factor que se considera más determinante en el desarrollo de la retinopatía (1, 14). Dado que la hidroxycloquina no se deposita en el tejido graso, cerebro y hueso (15), se recomienda que la dosis diaria del fármaco se exprese en miligramos por kilogramo de peso ideal. El peso ideal es una estimación del peso de la masa magra, libre de grasa y que se obtiene a partir de la altura del individuo. Para su cálculo recomendamos una fórmula, adaptada al sistema métrico internacional, de las utilizadas por diversos estudios sobre pacientes tratados con hidroxycloquina (16, 17). Esta fórmula sería: 50 kg más 2kg por cada 2.5 cm por encima de 150 cm de altura, para hombres y 45 kg más 2 kg por cada 2.5 cm por encima de 150 cm de altura, para mujeres. La utilización del peso ideal para el cálculo de la dosis diaria de hidroxycloquina es especialmente importante en personas de talla baja y sobrepeso. Habría la excepción de personas asténicas y jóvenes con gran desarrollo muscular, en los cuales se debe uti-

Dosis diaria	> 6.5 mg/kg de peso ideal
Duración del tratamiento	> 5 años
Edad	> 60 años (40 años para otros autores)
Enfermedad sistémica	Disfunción renal o hepática
Enfermedad ocular	Retinopatía o maculopatía

Tabla 1. Factores de riesgo de desarrollo de retinopatía por hidroxycicloroquina (1-3, 23)

lizar su peso real. En la actualidad se recomienda usar dosis que no excedan al día los 6.5 mg/kg de peso ideal. En cuanto a la dosis acumulada, mientras que para la AAO (3) es un factor de riesgo cuando se superan los 1.000 g de hidroxycicloroquina, éste no es contemplado por el RCO (2) ni por otros autores (1). De acuerdo con esta postura, un estudio realizado con nueve pacientes que recibieron dosis acumuladas entre 1.054 y 3.923 g de hidroxycicloroquina mostró que ninguno de ellos desarrolló retinopatía (18). En cuanto a la duración del tratamiento se ha mostrado que pacientes con tratamientos superiores a los 5-7 años presentan una incidencia del 1 % (19), por lo que existe consenso en que tratamientos por encima de los 5 años tienen riesgo de desarrollo de retinopatía. Dado que el riñón y el hígado son responsables de la excreción (60%) y metabolismo de la hidroxycicloroquina, respectivamente (15, 20), la existencia de patologías sistémicas o específicas que afecten a estos dos órganos incrementan la retención tisular del fármaco y en consecuencia el riesgo de toxicidad (21). La existencia de una patología retiniana concomitante también es considerada un factor de riesgo (3). Finalmente, la edad es otro factor a tener en cuenta. En las personas mayores el riesgo de retinopatía por hidroxycicloroquina aumenta debido al peor funcionamiento del epitelio pigmentario y a una reducción del aclaramiento del fármaco que incrementa su acumulación. Por ello, La AAO considera que el envejecimiento es un factor de riesgo sin determinar una edad precisa (3). Johnson y Vine mostraron que de 47 pacientes, con edades entre 28 y 84 años y largo historial de tratamiento con hidroxycicloroquina, ninguno de aquellos menores de 60 años desarrollaron retinopatía y sí 13 con edades de 60 años o más (18). Teniendo en cuenta estos datos, unos autores sitúan en los 60 años la edad a partir de la cual habría riesgo de retinopatía (1). En cambio y, dado que entre los 20 y los 40 años hay una disminución del 50 % en la respuesta electrorretinográfica, debido a una pérdida de neuronas retinianas activas, otros autores consideran que esta edad debe adelantarse a los 40 años (23).

Presentaciones clínicas. Los pacientes con retinopatía por hidroxycicloroquina pueden ser asintomáticos aun cuando presenten un fondo de ojo anormal y tengan alteraciones en el campo visual detectables por campimetría. No obstante, lo habitual es que los pacientes se quejen de dificultad en la lectura, de visión borrosa y percepción de halos en las fuentes de luz. La mayoría de los pacientes presentan alteraciones fundoscópicas en "ojo de buey" y, todos, alteraciones en el campo visual que son la primera señal de la existencia de la retinopatía (3). Las pérdidas campimétricas comienzan como escotomas paracentrales que pueden confluir y conformar un anillo pericentral que, si avanza, puede comprometer la fóvea y posteriormente toda la retina con pérdida de la agudeza visual y visión nocturna, respectivamente. Las alteraciones fundoscópicas se correlacionan bien con los defectos campimétricos (24). En cuanto a la visión de los colores, ésta se afecta cuando hay un daño macular extenso (25). El pronóstico de la retinopatía por hidroxycicloroquina es difícil de hacer debido al pequeño número de casos documentados. No obstante, los estudios publicados muestran que cuando aparece la maculopatía en "ojo de buey" ésta es irreversible, y aun cuando la mayoría de los pacientes se mantienen estables tras la retirada de la hidroxycicloroquina, en algu-

nos casos el deterioro visual continua progresando (5, 26). Esto último y el hecho de que la maculopatía por hidroxycicloroquina puede iniciarse hasta un año después de la suspensión de su administración (27), indican la necesidad de un seguimiento de los pacientes una vez retirado el tratamiento con este fármaco. Las alteraciones fundoscópicas de la retinopatía por hidroxycicloroquina, que muestran un alto grado de simetría en ambos ojos, se caracterizan por un moteado macular de hiperpigmentación que al principio está rodeado por un halo de despigmentación y después por un segundo anillo de hiperpigmentación lo que le da una apariencia en "ojo de buey". Cuando el daño retiniano es más extenso, las arteriolas muestran una disminución de grosor generalizada y en las regiones periféricas se puede observar un patrón coroidal y un granulado fino (28). En el diagnóstico, hay que tener en cuenta que estas alteraciones fundoscópicas son parcialmente compartidas por otras patologías retinianas como la distrofia de conos y bastones, la lipofuscinosis ceroides neuronal, la enfermedad de Stargardt, la distrofia macular fenestrada y la degeneración macular relacionada con la edad, cuando ésta se encuentra en su etapa inicial (29).

DETECCIÓN TEMPRANA DE LA RETINOPATÍA POR HIDROXICICLOROQUINA

La retinopatía por hidroxycicloroquina es un fenómeno infrecuente. Lo que la hace especial es que las alteraciones retinianas que produce son permanentes, no tienen tratamiento y, en algunos casos, continúan empeorando años después de cesar su administración. Por ello, es fundamental la detección de los primeros signos de toxicidad, cuando las alteraciones pueden ser reversibles y los pacientes se hallan en lo que algunos autores denominan como estado de premaculopatía (1). Para detectar los primeros signos de la retinopatía por hidroxycicloroquina se utilizan pruebas que obtienen datos subjetivos de la función visual, como la perimetría 10-2 y datos objetivos de la morfología de la retina, como la autofluorescencia de fondo de ojo y la tomografía de coherencia óptica, o de su estado funcional, como la electrorretinografía multifocal.

Pruebas subjetivas

Perimetría 10-2 de Humphrey. Según la AAO (3), el protocolo 10-2 de la perimetría automatizada de umbral de Humphrey es la principal prueba para la detección precoz del daño funcional causado por la hidroxycicloroquina. La Perimetría 10-2 de Humphrey muestrea 68 puntos en los 10 grados centrales del campo visual. Esta prueba tiene la ventaja de estar ampliamente extendida, normalizada y accesible en la mayoría de los centros clínicos oftalmológicos, donde se han obtenido datos comparables (29). Sin embargo, hay que tener en cuenta que es una prueba que lleva tiempo y requiere la colaboración del paciente, que debe mantener un alto nivel de atención y llevar a cabo una realización correcta. En la toxicidad temprana por hidroxycicloroquina, la perimetría 10-2 muestra, de manera característica, la existencia de escotomas paracentrales aislados, a veces sutiles. Cuando estos son detectados, la prueba debe repetirse hasta asegurarse que son reproducibles y no debidos a una mala ejecución por el paciente. Si la toxicidad continúa, los escotomas aumentan y forman un anillo parafoveal completo. Dado que no siempre la colaboración del paciente es la adecuada, es importante la realización de pruebas que aporten datos objetivos de la alteración macular y en las que la colaboración de los pacientes no es tan determinante.

Pruebas objetivas

En la actualidad, la autofluorescencia de fondo de ojo, la tomografía de coherencia óptica y la electrorretinografía multifocal se están utilizando de manera creciente en el estudio de la retinopatía por hidroxycicloroquina (5, 23, 37). Estas técnicas, aparte de identificar los daños retinianos que la hidroxycicloroquina ocasiona y permitir un mejor seguimiento de los mismos, se están mostrando muy útiles en la detección temprana de su toxicidad.

Autofluorescencia del fondo de ojo (AF). La AF consiste en la estimulación de autofluorescencia de la lipofusina del epitelio pigmentario de la retina mediante la emisión de una luz láser de 488 nm de longitud de onda (30). La lipofusina se acumula en el epitelio pigmentario como producto de la degradación de los segmentos externos de los fotorreceptores. La AF es una técnica muy sensible para detectar la presencia de maculopatía en "ojo de buey" que indica, junto con el anillo de escotomas parafoveales, la existencia de una toxicidad por hidroxycicloroquina establecida (Fig. 1B). Como ha sido demostrado recientemente, la AF puede revelar su presencia en casos en los que el examen fundoscópico clínico estándar sólo muestra cambios sutiles de pigmentación en la mácula (31). Un aumento de autofluorescencia indica acumulación de lipofusina, normalmente debida a una fagocitosis incrementada de los segmentos externos de los fotorreceptores por el epitelio pigmentario de la retina (32). En cambio, la disminución o ausencia de autofluorescencia indica la degeneración y pérdida celular del epitelio pigmentario o de los fotorreceptores (33). En el estadio inicial de la toxicidad por hidroxycicloroquina, la AF se caracteriza por un fino anillo paracentral de autofluorescencia aumentada (34, 35). En algunos casos esta anomalía precede a las pérdidas campimétricas. Si el proceso avanza, la AF muestra que el anillo de autofluorescencia aumentada se ensancha, y posteriormente aparece primero un moteado que corresponde a una pérdida parcial del epitelio pigmentario y después un anillo de disminución de autofluorescencia que corresponde a una pérdida general del mismo (34). La melanina es el mayor antioxidante de las células del epitelio pigmentario de la retina y participa en la degradación de los segmentos externos de los fotorreceptores (36). Con luz láser de 787 nm, la melanina también emite autofluorescencia. En un estudio comparativo realizado en dos pacientes con retinopatía por hidroxycicloroquina, Kellner et al. (37) han mostrado incrementos de la fluorescencia debida a la melanina en áreas retinianas con autofluorescencia normal debida a la lipofusina. Este aumento de la acumulación de melanina es interpretado por los autores como el correspondiente a una fase inicial del proceso degenerativo en el que existe un aumento de la actividad fagocítica sin acumulación de lipofusina. Son necesarios más estudios para determinar las ventajas de la autofluorescencia debida a la melanina frente a la de lipofusina. Independientemente del método utilizado, y a diferencia de la perimetría 10-2 de Humphrey, la AF no necesita una cooperación exigente por parte de los pacientes.

Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (TCO-SD). La tomografía de coherencia óptica (TCO), desarrollada en 1991 por Huang et al. (38), es una técnica de interferometría de baja coherencia que permite la obtención de imágenes de secciones transversales de tejidos *in vivo*. La TCO es especialmente útil en oftalmología para el estudio de la retina, ya que se requiere resolución micrométrica y profundidad de penetración milimétrica. La TCO no sólo obtiene imágenes de la retina, sino que también permite conocer datos cuantitativos de la misma, como el grosor de sus capas. En 2007, Rodríguez-Padilla et al. (39) desarrollaron un modelo de TCO de alta resolución, que utiliza un sistema de detección Fourier o de dominio espectral (TCO-SD). La TCO-SD tiene una resolución de 3,5 micras, en vez de las 10 de la TCO estándar, y una velocidad 75 veces mayor, lo que permite obtener imágenes de alta definición. Estos autores fueron los primeros en estudiar mediante TCO-SD pacientes tratados con hidroxycicloroquina y mostrar la utilidad de esta técnica en la detección precoz de su toxicidad. Los estudios de Rodríguez-Padilla et al. (39) y posteriores han mostrado que en la toxicidad temprana por hidroxycicloroquina se produce una ruptura de la línea de conjunción del segmento interno/externo de los fotorreceptores en la región parafoveal (39-41). Es importante resaltar que estas alteraciones mostradas por la TCO-SD no son detectadas por la TCO estándar. La ruptura de la línea de conjunción del segmento interno-/externo de los fotorreceptores se correlaciona topográficamente con los escotomas paracentrales y en algunos pacientes los preceden (40). Si la toxicidad progresa, se produce una reducción de la capa nuclear externa de la retina parafoveal, mientras que la retina externa foveal está preservada. Esto produce una imagen macular ovoidea (Fig. 1C) denominada en "platillo volante" (41). En los casos más avanzados se observa

una pérdida de la integridad de la retina externa, disminución del número de fotorreceptores y una atrofia del epitelio pigmentario de la retina que se correlaciona con la maculopatía en "ojo de buey" (41). Esta alteración de la retina externa macular conlleva a largo plazo una disminución significativa del grosor de la mácula (42). Alteraciones en la retina interna también han sido descritas, como adelgazamiento de la capa de células ganglionares y de la plexiforme interna (43). Pasadhika et al. (44) han propuesto que un adelgazamiento perifoveal selectivo de la retina interna puede ser considerado como un signo de toxicidad temprana. Recientes estudios con TCO-SD (5) han mostrado que, cuando la membrana limitante externa de la retina no está alterada, el cese de la administración de hidroxycicloroquina produce una regeneración de la capa de fotorreceptores, por lo que la integridad de esta membrana es un signo de buen pronóstico y de posible recuperación funcional visual. La membrana limitante externa da resistencia mecánica a la retina y además hoy sabemos que contiene ocludina, una proteína que participa en las uniones fuertes de la barrera hematorretiniana externa (45). Estos datos muestran que la TCO-SD es una técnica no sólo útil para el diagnóstico temprano de la toxicidad por hidroxycicloroquina, sino también para el pronóstico de su evolución.

Electrorretinografía multifocal (ERGmf). La ERGmf, desarrollada por Sutter y Tran en 1992 (46), consiste en la estimulación local simultánea de 61-103 áreas diferentes en los 30 grados centrales de la retina con una matriz en forma de damero hexagonal alternante. En cada zona estimulada se obtiene una onda trifásica denominada N1-P1-N2 que es producida por la respuesta de fotorreceptores y células bipolares al estímulo (Fig. 1D). Relacionando la intensidad del campo eléctrico de cada uno de los puntos de estimulación con la superficie de cada hexágono se obtiene la densidad eléctrica del campo para cada área de la retina. Los valores de densidad eléctrica se representan habitualmente en una gráfica tridimensional (Fig. 1E). Frente a las técnicas electrofisiológicas clásicas, la ERGmf permite la obtención de un mapa topográfico con la actividad eléctrica de cada una de las zonas estimuladas (47), lo que la hace especialmente útil en la localización de las zonas de la retina alteradas por distintas patologías (48, 49). La ERGmf es especialmente útil para el estudio de la toxicidad por hidroxycicloroquina (50). Lai et al. (51) han mostrado que pacientes que toman hidroxycicloroquina presentan un declive en las respuestas de los ERGmf realizados con una diferencia de tiempo de uno o dos años. Estos datos evidencian la gran sensibilidad del ERGmf para mostrar los efectos de la hidroxycicloroquina sobre la actividad funcional de la retina. En un estudio comparativo reciente, la ERGmf ha mostrado tener mayor sensibilidad que la perimetría 10-2 o la TCO-SD en la detección de toxicidad por hidroxycicloroquina (52). Las alteraciones del ERGmf en la fase inicial de la toxicidad por hidroxycicloroquina se caracterizan por pérdida de densidad eléctrica en alguna de las celdillas parafoveolares, que conforman el anillo 2 del ERGmf (17, 53). En la figura 2 se muestra un ejemplo de estas alteraciones del ERGmf y que corresponden a uno de nuestros pacientes, en el que logramos detectar de manera temprana la toxicidad por hidroxycicloroquina. Si la toxicidad avanza, se incrementa el número de celdillas parafoveolares de baja amplitud hasta alterarse la totalidad de ellas (Fig. 1D). Si no cesa la toma del fármaco, las densidades eléctricas del área central y del área parafoveal se igualan, siendo indistinguibles entre sí (54). En este momento, las alteraciones funcionales tienen escasa probabilidad de ser reversibles y las anomalías del ERGmf se extienden bilateralmente al polo posterior de la retina (26).

COMENTARIOS

Los efectos tóxicos de la hidroxycicloroquina en la retina mostrados por la AF, la TCO-SD y la ERGmf, no sólo han mejorado nuestro conocimiento sobre la retinopatía por hidroxycicloroquina, sino que han abierto nuevas perspectivas en su detección precoz y prevención. Por ello, la AAO en su revisión de 2011 recomienda que en los procedimientos de *screening* o cribado de esta patología se realicen exploraciones en los pacientes con al menos dos

de estas nuevas técnicas (3). La realización en Estados Unidos de exploraciones sistemáticas con estas técnicas ha permitido realizar estudios sobre la eficacia de las mismas en la detección de la retinopatía por hidroxycloroquina (14, 23, 52). Así, Browning y Lee (52) en un análisis retrospectivo sobre 119 pacientes tratados con hidroxycloroquina han mostrado que la sensibilidad de la TCO-SD y de la ERGmf en detectar la retinopatía es del 78.6 % y 92.9 %, respectivamente. Una sensibilidad del 100% se obtendría combinando ambas técnicas. Por su parte, la especificidad de la TCO-SD y la ERGmf en detectar la retinopatía es del 98.1 % y 86,9%, respectivamente. Los autores concluyen que la TCO-SD y la ERGmf rara vez clasifican como normal a un paciente con verdadera retinopatía por hidroxycloroquina. En cambio, si tienden a clasificar a personas no afectadas como pacientes con retinopatía por hidroxycloroquina. Estos datos, junto con estudios previos que también incluyen a la AF (17, 34), muestran además que la ERGmf es la técnica más sensible para una detección temprana de la toxicidad por hidroxycloroquina. La superioridad de la ERGmf es especialmente evidente cuando se analiza el registro multifocal hexágono por hexágono y no sólo por anillos, lo que permite localizar registros de hexágonos aislados con menor densidad que los de su alrededor, como el caso mostrado en la figura 2. Por el momento, el CRO no recomienda la exploración rutinaria de los pacientes tratados con hidroxycloroquina con estas nuevas técnicas (2). Como el último documento del CRO sobre la toxicidad por hidroxycloroquina data de 2009, no sabemos si la realización sistemática de pruebas con AF, TCO-SD o ERGmf será recomendada en el futuro por esta institución médica británica.

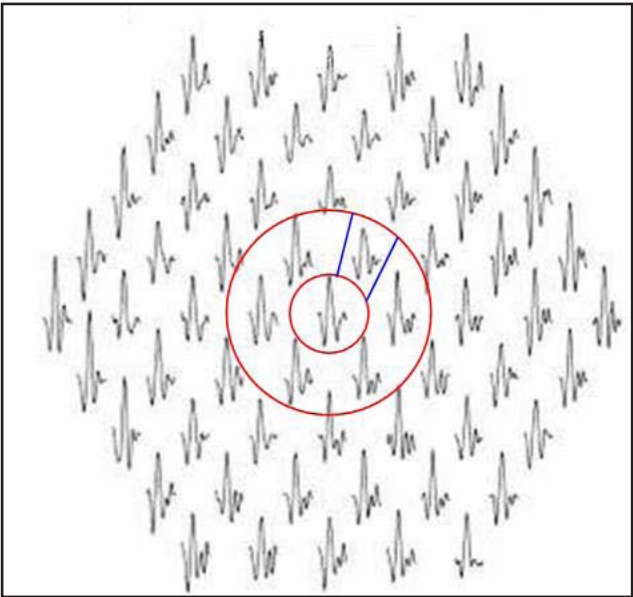


Figura 2. ERGmf correspondiente a una fase precoz de toxicidad retiniana por hidroxycloroquina. Entre los dos círculos se muestran las 6 ondas correspondientes a la región parafoveolar (anillo 2). Como puede observarse, la onda entre las dos líneas tiene una amplitud menor que las del resto del anillo

De acuerdo con la AAO y en base a nuestra experiencia, creemos conveniente que a todos los pacientes que van a iniciar el tratamiento con hidroxycloroquina se realice un estudio previo a dicho tratamiento que implique la exploración con las nuevas técnicas, especialmente la ERGmf. Esto permite: 1) evaluar el impacto que la propia patología ya está teniendo sobre la retina del paciente y 2) detectar la presencia de una comorbilidad retiniana (53, 55). Realizar estas exploraciones evitaría posteriormente la suspensión injustificada de la administración de hidroxycloroquina y su sustitución por otro fármaco que, a la larga, sería perjudicial para el paciente.

En relación con las nuevas tecnologías utilizadas para la de-

Prueba	Hallazgo
Perimetría 10-2 de Humphrey	Escotomas parafoveales reproducibles
Autofluorescencia del fondo de ojo	Fino anillo parafoveal de autofluorescencia aumentada
Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral	Ruptura parafoveal de la línea de conjunción del segmento externo/ interno de los fotorreceptores y/o adelgazamiento parafoveal selectivo de la retina interna
Electrorretinografía multifocal	Hexágonos parafoveales aislados con amplitud disminuida comparados con los de su alrededor

Tabla 2. Detección temprana de la retinopatía por hidroxycloroquina. Pruebas utilizadas y hallazgos que indicarían la presencia de toxicidad incipiente

tección de la retinopatía por hidroxycloroquina, hay que mencionar que no siempre están disponibles en los centros hospitalarios y que los médicos no especialistas en oftalmología, que son los que habitualmente tratan a sus pacientes con hidroxycloroquina, aún no están suficientemente familiarizados con ellas. De las nuevas técnicas, la ERGmf es la menos extendida lo que limita su aplicación a pacientes con hallazgos dudosos o no concluyentes en otros exámenes. El uso de estos nuevos métodos no excluye la utilización de otras técnicas electrofisiológicas como el ERG patrón y los potenciales evocados visuales corticales que permiten evaluar los efectos del fármaco sobre la retina interna (44). Además, en el caso de los potenciales evocados visuales corticales, Herevian et al. (56) han mostrado una correlación entre el retraso en la latencia de la onda P100 y la duración del tratamiento y la dosis acumulada de hidroxycloroquina, sugiriendo la utilidad de esta técnica en la detección y evaluación de la retinopatía por hidroxycloroquina.

En resumen, las nuevas técnicas para el estudio morfológico y funcional de la retina nos permiten, en la actualidad, una mejor detección de la retinopatía por hidroxycloroquina. No obstante, y como se ha mencionado anteriormente, se presentan casos en los que es difícil realizar el diagnóstico con seguridad. En estos casos dudosos, en los que la sospecha de toxicidad no justifica la retirada de la administración de la hidroxycloroquina, se recomienda una reducción de la dosis diaria del fármaco y evaluar al paciente en intervalos de tiempo menores a los habituales (14, 52).

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La detección temprana de la toxicidad por hidroxycloroquina es un reto en la medicina actual. Aun cuando la perimetría 10-2 de Humphrey sigue siendo la primera opción, técnicas de imagen como la AF y la TCO-SD y de análisis funcional de la retina como la ERGmf están aportando datos objetivos que ayudan a su detección. De acuerdo con la AAO (3), recomendamos:

Utilizar el peso ideal para el cálculo de la dosis diaria de hidroxycloroquina, con la excepción de personas asténicas y jóvenes con gran desarrollo muscular para los que se debe usar el peso real.

La dosis diaria no debe superar los 6,5 mg/kg. En casos sospechosos, el umbral de riesgo se sitúa en los 6 mg/kg/día (52).

Antes de iniciar el tratamiento con hidroxycloroquina, se debe realizar una exploración consistente en una fundoscopia

con pupila dilatada, una perimetría 10-2 de Humphrey y una exploración con al menos dos de las nuevas técnicas, preferentemente la TCO-SD y la ERGmf.

En pacientes sin factores de riesgo, esta exploración debe ser repetida a los cinco años. A partir de este tiempo se realizará anualmente.

En pacientes con factores de riesgo (tabla 1), la exploración anterior se debe realizar anualmente.

De acuerdo con el RCO (2), aconsejamos a los médicos que llevan a estos pacientes que en cada visita anual indaguen sobre si tienen algún problema visual que no es corregido con lentes y le hagan una prueba de lectura con cada ojo utilizando un texto de 2-3 líneas con letra de tamaños 6-8 pt. Si el paciente no refiere problemas visuales y realiza la lectura adecuadamente, el tratamiento puede continuar y mantenerse el calendario de exploraciones anterior.

En caso de duda sobre la existencia de toxicidad, que no justifique el cese de la administración de la hidroxiclороquina, disminuir la dosis y realizar exploraciones con intervalos inferiores al año.

REFERENCIAS

1. Yam JCS, Kwok AKH. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Hong Kong Med J* 2006; 12: 294-304.
2. Royal College of Ophthalmologists. Hydroxychloroquine and ocular toxicity Recommendations on Screening. London. The College 2009.
3. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2011; 118: 415-422.
4. Elder M, Rahman AMA, McLay J. Early paracentral visual field loss in patients taking hydroxychloroquine. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1729-1733.
5. Mititelu M, Wong BJ, Brenner M, Bryar PJ, Jampol L, Fawzi AA. Progression of hydroxychloroquine toxic effects after drug therapy cessation. New evidence from multimodal imaging. *Arch Ophthalmol* 2013; 131: 1187-1197.
6. Yoon YH, Cho KS, Hwang JJ, Lee SJ, Choi JA, Koh JY. Induction of lysosomal dilatation, arrested autophagy, and cell death by chloroquine in cultured ARPE-19 cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 6030-6037.
7. Ramsey MS, Fine BS. Chloroquine toxicity in the human eye: Histopathologic observations by electron microscopy. *Am J Ophthalmol* 1972; 73: 229-235.
8. Bernstein HN, Ginsberg J. The pathology of chloroquine retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1964; 71: 238-45.
9. Rosenthal RA, Kolb H, Bergsma D, Huxsoll D, Hopkins JL. Chloroquine retinopathy in the rhesus monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978; 17: 1158-75.
10. Korah S, Kuriakose T. Optical coherence tomography in a patient with chloroquine-induced maculopathy. *Indian J Ophthalmol* 2008; 56: 511-513.
11. Marmor MF, Carr RE, Easterbook M, Farjo AA, William F, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2002; 109:1377-1382.
12. Levy GD, Munz SJ, Paschal J, Cohen HB, Pince KJ, Peterson T. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1,207 patients in a large multicenter outpatient practice. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1482-1486.
13. Mavrikakis I, Sfikakis PP, Mavrikakis E, Rougas K, Nikolaou A, Kostopoulos C et al. The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: a reappraisal. *Ophthalmology* 2003; 110: 1321-1326.
14. Browning DJ. Impact of the revised American Academy of Ophthalmology guidelines regarding hydroxychloroquine screening on actual practice. *American Journal of Ophthalmology* 2013; 155: 418-428.
15. Mackenzie AH. Dose refinements in long-term therapy of rheumatoid arthritis with antimalarials. *Am J Med* 1983; 75: 40-45.
16. Easterbrook M. Screening for antimalarial toxicity: current concepts. *Can J Ophthalmol* 2002; 37: 325-328.
17. Marmor MF. Comparison of screening procedures in hydroxychloroquine toxicity. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 461-469.
18. Johnson MW, Vine AK. Hydroxychloroquine therapy in massive total doses without retinal toxicity. *Am J Ophthalmol* 1987; 104: 139-144.
19. Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2010; 62: 775-784.
20. Bernstein HN. Ocular safety of hydroxychloroquine. *Ann Ophthalmol* 1991; 23: 292-296.
21. Tailor R, Elaraoud I, Good P, Hope-Ross M, Scott RAH. A Case of Severe Hydroxychloroquine-Induced Retinal Toxicity in a Patient with Recent Onset of Renal Impairment: A Review of the Literature on the Use of Hydroxychloroquine in Renal Impairment. *Case Reports in Ophthalmological Medicine* 2012; Article ID 182747, 3 pages doi:10.1155/2012/182747.
22. Falcone PM, Paolini L, Lou PL. Hydroxychloroquine toxicity despite normal dose therapy. *Ann Ophthalmol* 1993; 25: 385-388.
23. Farrell DF. Retinal toxicity to antimalarial drugs: chloroquine and hydroxychloroquine: a neurophysiologic study. *Clinical Ophthalmology* 2012; 6: 377-383.
24. Portnoy JZ, Callen JP. Ophthalmologic aspects of chloroquine and hydroxychloroquine therapy. *Int J Dermatol* 1983; 22:273-278.
25. Vu BL, Easterbrook M, Hovis JK. Detection of color vision defects in chloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 1999; 106: 1799-1804.
26. Michaelides M, Stover NB, Francis PJ, Weleber RG. Retinal toxicity associated with hydroxychloroquine and chloroquine: risk factors, screening, and progression despite cessation of therapy. *Arch Ophthalmol* 2011; 129: 30-39.
27. Reed H, Karlinsky W. Delayed onset of chloroquine retinopathy. *Can Med Assoc J* 1967; 97: 1408-1411.
28. Bernstein HN. Ophthalmologic considerations and testing in patients receiving long-term antimalarial therapy. *Am J Med* 1983; 75: 25-34.
29. Herman K, Leys A, Spileers W. (Hydroxyl)-chloroquine retinal toxicity: two case reports and safety guidelines. *Bull Soc Belge*

- Ophthalmol 2002; 284: 21-29.
30. Delori FC, Staurenghi G, Arend O, Dorey CK, Goger DG, Weiter JJ. In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995; 36: 718-729.
 31. Gorovoy IR, Gorovoy MS. Fundus Autofluorescence in Hydroxychloroquine Toxicity. JAMA Ophthalmol 2013; 131: 506.
 32. Sparrow JR, Boulton M. RPE lipofuscin and its role in retinal pathobiology. Exp Eye Res 2005; 80: 595-606.
 33. Holz FG, Bellmann C, Staudt S, Schutt F, Volcker HE. Fundus autofluorescence and development of geographic atrophy in age related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001; 42: 1051-1056.
 34. Kellner U, Renner AB, Tillack H. Fundus autofluorescence and mfERG for early detection of retinal alterations in patients using chloroquine/hydroxychloroquine. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006; 47: 3531-3538.
 35. Kelmenson AT, Brar VS, Murthy RK, Chalam KV. Fundus autofluorescence and spectral domain optical coherence tomography in early detection of Plaquenil maculopathy. Eur J Ophthalmol 2009; 20: 785-788.
 36. Seagle BL, Rezai KA, Kobori Y, Gasyna EM, Rezaei KA, Norris JR Jr. Melanin photoprotection in the human retinal pigment epithelium and its correlation with light induced cell apoptosis. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 8978-8983.
 37. Kellner U, Kellner S, Weinitz S. Chloroquine retinopathy: lipofuscin- and melanin-related fundus autofluorescence, optical coherence tomography and multifocal electroretinography. Doc Ophthalmol 2008; 116: 119-127.
 38. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W et al. Optical coherence tomography. Science 1991; 254:1178-1181.
 39. Rodriguez-Padilla JA, Hedges TR 3rd, Monson B, Srinivasan V, Wojtkowski M, Elias Reichel E et al. High-speed ultra-high-resolution optical coherence tomography findings in hydroxychloroquine retinopathy. Arch Ophthalmol. 2007; 125: 775-780.
 40. Stepien KE, Han DP, Schell J, Godara P, Rha J, Carroll J. Spectral domain optical coherence tomography and adaptive optics may detect hydroxychloroquine retinal toxicity before symptomatic vision loss. Trans Am Ophthalmol Soc 2009; 107: 28-33.
 41. Chen E, Brown DM, Benz MS, Fish RH, Wong TP, Kim RY et al. Spectral domain optical coherence tomography as an effective screening test for hydroxychloroquine retinopathy (the "flying saucer" sign). Clin Ophthalmol 2010; 4:1151-1158.
 42. Abazari A, Allam SS, Adamus G, Ghazi NG. Optical coherence tomography findings in autoimmune retinopathy. Am J Ophthalmol. 2012; 153: 750-756.
 43. Pasadhika S, Fishman GA. Effects of chronic exposure to hydroxychloroquine or chloroquine on inner retinal structures. Eye (Lond) 2010; 24: 340-346.
 44. Pasadhika S, Fishman GA, Choi D, Shahidi M. Selective thinning of the perifoveal inner retina as an early sign of hydroxychloroquine retinal toxicity. Eye (Lond) 2010; 24: 756-762.
 45. Omri S, Omri B, Savoldelli M, Jonet L, Thillaye-Goldenberg B, Thuret G et al. The outer limiting membrane (OLM) revisited: clinical implications. Clin Ophthalmol 2010; 4: 183-195.
 46. Sutter EE, Tran D. The field topography of ERG components in man-I: the photopic luminance response. Vision Res 1992; 32: 433-446.
 47. Sutter EE. Imaging visual function with the multifocal m-sequence technique. Vision Res 2001; 41: 1241-1255.
 48. Sáez Moreno JA, Gutiérrez Zúñiga R, Canaval Parra LF, Domínguez Hidalgo IC, Rodríguez-Ferrer JM. Localización mediante electrorretinografía multifocal de las áreas retinianas alteradas en la retinosis pigmentaria. Actual Med 2012; 97: 13-19.
 49. Rodríguez-Ferrer JM, Sáez JA. Electrophysiologic retinal alterations in patients with optic neuropathy revealed by mfERG. FENS Abstr 2014; 1: 636.
 50. Lyons JS, Severns ML. Using multifocal ERG ring ratios to detect and follow Plaquenil retinal toxicity: a review: Review of mfERG ring ratios in Plaquenil toxicity. Doc Ophthalmol 2009; 118: 29-36.
 51. Lai TY, Chan WM, Li H, Lai RY, Lam DS. Multifocal electroretinographic changes in patients receiving hydroxychloroquine therapy. Am J Ophthalmol 2005; 140: 794-807.
 52. Browning DJ, Lee C. Relative sensitivity and specificity of 10-2 visual fields, multifocal electroretinography, and spectral domain optical coherence tomography in detecting hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy. Clin Ophthalmol 2014; 8: 1389-1399.
 53. Sáez Moreno JA, Rodríguez-Ferrer JM. Detección temprana de la toxicidad retiniana por hidroxycloquina mediante técnicas de electrorretinografía multifocal. nuestra visión personal. C Autoim 2014; 7: 9-20.
 54. Raster M, Horn F, Junemann A, Rosa AAM, Souza GS, Gomes BD et al. Retinal disorders in northern Brazilian patients treated with chloroquine assessed by multifocal ERG. Doc Ophthalmol 2011; 122: 77-86.
 55. Rodríguez-Hurtado FJ, Sáez-Moreno JA, Rodríguez-Ferrer JM. Maculopathy in patient with systemic lupus erythematosus treated with hydroxychloroquine. Reumatol Clin 2012; 8: 280-283.
 56. Heravian J, Saghafi M, Shoeibi N, Hassanzadeh S, Shakeri MT, Sharepoor M. A comparative study of the usefulness of color vision, photostress recovery time, and visual evoked potential tests in early detection of ocular toxicity from hydroxychloroquine. Int Ophthalmol 2011; 31:283-289.

Revisión y puesta al día sobre patología odontológica y bifosfonatos en la práctica clínica diaria

Review and update on dental pathology and practical bisphosphonates in daily clinical

Elena Beatriz Bermúdez Bejarano
Licenciada en Odontología

Resumen

Objetivos: Describir una breve reseña sobre el diagnóstico, tratamiento y prevención de la osteonecrosis maxilar por bifosfonatos, además de revisar las recomendaciones que existen para tratar a estos pacientes en las distintas especialidades odontológicas.

Materiales y Métodos: Revisión bibliográfica sobre los bifosfonatos desde el año 1992 hasta 2013 en PubMed en revistas de impacto.

Resultados: Debido al mecanismo de acción que estos fármacos presentan, en 2003 se registró el primer caso de Osteonecrosis Maxilar ante un tratamiento dental quirúrgico; por esta circunstancia este fármaco es de interés clínico hoy en día.

Conclusiones: Los bifosfonatos son un grupo de fármacos, análogos estables de los pirofosfatos inorgánicos, que se utilizan en enfermedades que cursan con trastornos metabólicos óseos e hipercalcemias malignas, que debido a su mecanismo de acción tiene efectos adversos en el organismo, el más importante, la osteonecrosis maxilar.

Palabras clave: Bifosfonatos, Osteonecrosis, Recomendaciones, Diagnóstico, Prevención

Abstract

Objectives: To describe a summary of the diagnosis, treatment and prevention of bisphosphonate osteonecrosis jaw, in addition to reviewing the recommendations exist for treating these patients in various dental specialties.

Materials and Methods: To review the literature on bisphosphonates from 1992 to 2013 in PubMed impact journals.

Results: Due to the mechanism of action of these drugs have, in 2003 the first case of Jaw Osteonecrosis was recorded before a dental surgical treatment, for that fact this drug is clinically relevant today.

Conclusions: Bisphosphonates are a group of drugs, stable analogues of inorganic pirofosfatos, used in diseases involving bone metabolic disorders and malignant hypercalcemia, due to its mechanism of action has adverse effects on the body, the most important, maxillary osteonecrosis.

Keywords: Bisphosphonates, Osteonecrosis, Recommendations, Diagnosis, Prevention

INTRODUCCIÓN

Los bifosfonatos, o difosfonatos tal y como se conocían tradicionalmente, son un grupo de fármacos, análogos estables de los pirofosfatos inorgánicos, que se utilizaron inicialmente en la escintigrafía esquelética y como agentes antiplaca en las pastas dentales. Su mecanismo de acción, basado en el desequilibrio de la reabsorción ósea provocando la inhibición osteoclástica, ha permitido su indicación en disrupciones óseas (osteoporosis, osteogénesis imperfecta, enfermedad de Paget,...) e hipercalcemias malignas (cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de cabeza y cuello,...). (1, 2, 3)

Los bifosfonatos pueden clasificarse según su estructura química y vía de administración:

- Estructura química: Si la cadena lateral está unido a nitrógeno (aminobifosfonatos) o no (bifosfonatos no nitrogenados). Los nitrogenados son los más poderosos y los que inhiben la invasión tumoral y angiogénesis.

- Administración: bifosfonatos orales y/o intravenosos.

Los bifosfonatos orales son más comúnmente utilizados en osteoporosis, enfermedad de Paget, enfermedad de Gaucher, osteopenia y osteogénesis imperfecta.

Los bifosfonatos intravenosos suelen usarse en cáncer (pulmón, mama, cabeza, cuello, próstata, mieloma múltiple), hipercalcemia maligna y metástasis óseas. (4, 5, 6, 7, 8, 9)

Tras la utilización de estos fármacos para las indicaciones que conocemos actualmente, se registró en 2003 por Marx y Wang, el primer caso de Osteonecrosis Maxilar ante un tratamiento dental quirúrgico. Es por ello que tenemos que prestar una atención adecuada, para evitar este tipo de complicaciones. (10, 11)

Su epidemiología está más asociada con la administración de bifosfonatos intravenosos 0,8-1,2%, unida a un antecedente quirúrgico en un 70 % de las veces, que a bifosfonatos orales (0,01-0,04 %) unida a cirugía previa (12)

La etiopatogenia de la ONM (Osteonecrosis Maxilar) se desconoce, pero existen factores de riesgo relacionados que la AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) clasificó en el 2009 de la siguiente manera:

1) Relacionados con el tipo de bifosfonatos: los bifosfonatos intravenosos multiplican por 7 la aparición de ONM, teniendo en cuenta que a mayor duración, potencia y dosificación, más probabilidades de desarrollar ONM.

2) Factores locales: trauma por prótesis, infecciones, torus, mala higiene oral y someterse a acto quirúrgico.

3) Factores sistémicos: medicación coadyuvante con corticoides o inmunosupresores y padecer algún tipo de enfermedad sistémica (diabetes mellitus, inmunodeficiencia,...) (7, 13)

La sintomatología suele acompañarse de disestesia en la mandíbula, dolor y pudiendo coexistir infección del hueso expuesto. (12, 14)

Existen dos situaciones clínicas con respecto al desarrollo o no de ONM en pacientes que están recibiendo bifosfonatos:

- Que no tengan ONM, con lo que habrá que seguir pautas de recomendaciones antes, durante y después del tratamiento para que no se establezca (según AAOMS).

BIFOSFONATOS INTRAVENOSOS	BIFOSFONATOS ORALES
Antes y durante 3 meses del tratamiento: instrucciones y motivación en la higiene oral, realizar tratamiento conservador y exodonciar piezas con pronóstico incierto.	Antes del tratamiento: realizar cualquier tratamiento dental.
Durante el tratamiento: cuidado bucodental para evitar focos infecciosos. Tratamiento conservador y endodóntico. Evitar cirugías.	Durante el tratamiento: instrucciones y motivación en la higiene oral. Tratamiento conservador y endodóntico. Cirugía no contraindicada, explicar consentimiento informado.
Después del tratamiento: igual al apartado anterior.	Después del tratamiento: igual al apartado anterior. Cirugía selectiva.

Tabla 1. Aspectos a tener en cuenta en relación con el tratamiento con bifosfonatos por vía oral o intravenosa.

- Que tenga instaurada ONM, con lo que habrá que regirse por los estadios y el correspondiente tratamiento de la SECOM y AAOMS. (Estadio 0,1, 2 y 3 de ONM). (15, 16, 17)

ESTADIOS ONM	TRATAMIENTO
Estadio 0: no existe hueso necrótico expuesto pero hay hallazgos clínicos y síntomas inespecíficos	Tratamiento sintomático: analgésicos y antibióticos.
Estadio 1: hueso necrótico expuesto, clínica asintomática y sin evidencia de infección.	<p>Tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sintomático: Analgésico y antibióticos - Enjuagues de clorhexidina 0,12% cada 12 h/15 días - No indicación de tratamiento quirúrgico. - Seguimiento clínico del paciente - Si a los 15 días ha disminuido o resuelto: volver a instaurar el bifosfonato, sino pasar a estadio 2.
Estadio 2: hueso expuesto necrótico, sintomático (dolor) y evidencia de infección.	<p>Tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sintomático: analgésicos y antibióticos (Amoxicilina/Ac Clavulánico 2000/125 mgr cada 12h/15 días y en alérgicos, Levofloxacino 500 mgr/24 h/15 d) - Enjuagues de clorhexidina 0,12% cada 12 h/15 días. - Desbridamiento superficial si existe una irritación evidente de los tejidos blandos. - Suspender bifosfonato si las condiciones sistémicas lo permiten. - Seguimiento clínico del paciente. - Si a los 15 días ha disminuido o resuelto: volver a instaurar el bifosfonato, sino pasar a estadio 3.
Estadio 3: hueso expuesto y necrótico con dolor e infección y una o más de las siguientes patologías: fracturas patológicas, fistulas extraorales y osteolisis que se extiende al borde inferior.	<p>Tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sintomático: analgésicos y antibióticos (Amoxicilina/Ac Clavulánico 2000/125 mgr cada 12h/15 días y en alérgicos, Levofloxacino 500 mgr/24 h/15 d) - Enjuagues de clorhexidina 0,12% cada 12 h/15 días. - Desbridamiento profundo eliminando secuestros óseos (resección) y dientes implicados. - Suspender bifosfonato si las condiciones sistémicas lo permiten. - Seguimiento clínico del paciente. - Si mejora en 15 días: pasar a estadio 2, sino plantearse hemisección mandibular.

Tabla 2. Estadios y tratamiento de la osteonecrosis maxilar.

El radiodiagnóstico se realiza mediante OPG (ortopantomografía), TAC (tomografía axial computerizada) y RNM (resonancia magnética) siendo estas dos últimas las que detecten la enfermedad, ya que aportan información diagnóstica a la hora de detectar ONM, aunque no existe una correlación entre ellas, en la extensibilidad de la misma, por lo que se necesitan más estudios que se centren en investigar el grado de las lesiones de ONM con mayor precisión. (17)

El estudio de CTx o telopéptido carboxi terminal de colágeno tipo I, es un marcador de la remodelación ósea que indica el riesgo de padecer osteonecrosis, que según investigó Marx en 2007 cuando su valor está por encima de 150 pg/ml existe un riesgo bajo y puede realizarse cirugía; si su valor está entre 110-150 pg/ml existe riesgo medio y si su valor está por debajo de 110 pg/ml existe un riesgo alto y no puede practicarse la cirugía. Estudios posteriores para corroborar este marcador han sido llevados por la ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research) en 2008 y SEIOMM (Sociedad Española de Investigación Ósea y de Metabolismo Mineral) en 2009, sin llegar a un consenso sobre la validez del marcador. Actualmente hay especialistas que se rigen por los valores del CTx y otros que prefieren seguir simplemente las pautas de tratamiento que se indican según el estadio que tenga el paciente. Por lo que no existe un consenso claro sobre éste biomarcador necesitándose más estudios a largo plazo y con unas muestras mayores de pacientes. (18)

Por todo lo comentado anteriormente, este tipo de pacientes suelen ser un reto para el especialista, con lo que se tendrá que enfatizar el cuidado bucodental y la motivación en la higiene oral. La prevención odontológica será de vital importancia, siendo la llave para evitar complicaciones futuras, es por ello que existen una serie de recomendaciones en cada especialidad odontológica (restauradora, prótesis, endodoncia, periodoncia y cirugía) para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica en PubMed y en las distintas revistas de impacto en el mundo de la Cirugía Bucal, desde el año 1992 hasta 2013.

RECOMENDACIONES EN LAS DISTINTAS ESPECIALIDADES ODONTOLÓGICAS

En pacientes sometidos a terapia con bifosfonatos, es imprescindible una atención dental especializada, existiendo una serie de recomendaciones consensuadas por las distintas especialidades odontológicas; y son las siguientes:

Tratamiento conservador y endodoncia: la primera opción antes de extraer un diente no restaurable y con pronóstico incierto. Evitando sobreinstrumentación, sobreobturbación y cirugía endodóntica. (19, 20, 21)

Prótesis: Será conveniente asegurar el ajuste, estabilidad y oclusión adecuada tanto en prótesis removible como en totales, evitando áreas de presión excesiva y aristas agudas que puedan producir ulceraciones posteriores que acarrearían un agravamiento del problema y una posible exposición ósea en un futuro con cierta inclinación al desarrollo y padecimiento de la osteonecrosis. (22)

Ortodoncia: no existen estudios que hablen de la osteonecrosis como efecto secundario de la ortodoncia, pero si de que los pacientes que están en terapia con bifosfonatos pueden presentar inhibición en los movimientos dentarios, efectos en la reabsorción radicular, efectos en la sutura media palatina y efectos en la distancia osteogénica mandibular, con lo que deberán ser avisados de estas posibles complicaciones. (23)

Periodoncia: la enfermedad periodontal supone una colonización de comunidades bacterianas o biofilm que produce infección e inflamación de los tejidos y pérdida de hueso circundante caracterizada por la respuesta inflamatoria del huésped a

la microbiota de la placa y sus productos. Dicha respuesta inflamatoria se verá disminuida por la administración de estos fármacos, es por ello que habrá que establecer correctos índices gingivales e índices periodontales, a través de la motivación en la higiene oral y su correspondiente mantenimiento. (24, 25)

Cirugía oral: como la regeneración ósea, implantes, cirugía periodontal,... Constituye el apartado de máxima cautela, ya que el inherente trauma quirúrgico está altamente relacionado con la osteonecrosis maxilar. Si es absolutamente necesario realizar la cirugía, suele regirse por las recomendaciones de la AAOMS 2009. (17, 26, 27, 28, 29, 30, 31).

Independientemente de la patología oral a tratar, siempre se tendrá en cuenta, el tipo de bifosfonato, potencia y duración de la terapia, puesto que estará asociado con un mayor riesgo de ONM. Teniendo mayor asociación con ONM, los bifosfonatos intravenosos.

A continuación, la tabla siguiente resume las recomendaciones en las diferentes especialidades odontológicas:

ÁREAS ODONTOLÓGICAS	RECOMENDACIONES
TRATAMIENTO CONSERVADOR Y ENDODONCIA	<p>- Bifosfonatos orales: tratamiento restaurador y endodóntico (evitar sobreinstrumentación y sobreobturbación). El tratamiento endodóntico quirúrgico podrá realizarse, pero no su uso continuado por el riesgo de ONM.</p> <p>- Bifosfonatos intravenosos: tratamiento restaurador y endodóntico (evitar sobreinstrumentación y sobreobturbación). Evitar cirugía endodóntica.</p>
PRÓTESIS	Tanto en pacientes con bifosfonatos orales como en intravenosos, evitar prótesis sobrecontorneadas o subcontorneadas, que favorecerían la retención de placa bacteriana, evitar áreas de presión excesiva y aristas agudas que puedan producir úlceras. Perseguir el buen ajuste, estabilidad y oclusión.
ORTODONCIA	Los dos tipos de bifosfonatos, pueden retrasar el recambio óseo y disminuir el movimiento ortodóntico, por lo que la terapia será más larga en estos pacientes. Además de producir efectos en la reabsorción radicular, expansión maxilar y en la sutura palatina.
PERIODONCIA	<p>-Bifosfonatos orales: Profilaxis y RAR*, revisión cada 4-6 meses para el buen mantenimiento periodontal. Cirugía periodontal con cautela y explicando la posibilidad de padecer ONM*</p> <p>-Bifosfonatos intravenosos: Profilaxis y RAR, mantenimiento periodontal cada 4-6 meses. Evitar cirugía periodontal.</p> <p>- Existe una asociación 7 veces mayor, de desarrollar ONM en pacientes con enfermedad periodontal, por eso evitar su instauración.</p>
CIRUGÍA ORAL	<p>-Bifosfonatos orales asociados con disrupciones óseas: profilaxis antibiótica previa al procedimiento y enjuagues de clorhexidina.</p> <p>a) Menos de 3 años de administración: discontinuación del fármaco 3 meses antes y 3 meses después de la cirugía.</p> <p>b) Más/ menos de 3 años de administración y en conjunción con corticoides: similar al apartado anterior, pero con más posibilidades de padecer ONM.</p> <p>Actualmente no existen estudios suficientes para sugerir que la cirugía oral, deba suspenderse en usuarios de bifosfonatos orales, teniendo bajo riesgo de ONM.</p> <p>- Bifosfonatos intravenosos asociados con hipercalcemias malignas: totalmente contraindicada cualquier cirugía oral, por mayor asociación con ONM</p>

Tabla 3. Recomendaciones a tener en cuenta en diferentes procedimientos odontológicos en pacientes en tratamiento con bifosfonatos.

* RAR: Raspado Alisado Radicular

* Riesgo de ONM:

Bifosfonatos orales a bajo riesgo ONM en procedimientos dentales.

Bifosfonatos intravenosos a alto riesgo ONM en procedimientos dentales.

CONCLUSIONES

En un paciente en terapia con bifosfonatos es fundamental la prevención como arma, siendo básica una exhaustiva historia clínica y un adecuado conocimiento de este tipo de fármacos, para evitar así, futuras complicaciones.

REFERENCIAS

1. Licata AA. Discovery, Clinical Development and Therapeutic uses of the Bisphosphonates. *Annals of Pharmacotherapy*. Abr 2005; 39 (4): 668-677.
2. Matthew T. Drake, MD, PhD, Bart L. Clarke, MD, and Sundeep Khosla, MD. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc*. September 2008; 83(9): 1032-1045.
3. Jaimes, M.; Chaves Netto, H. D. M.; Olate, S.; Chaves, M. M. G. A. & Barbosa, A. J. R. Biphosphonate and Jans osteonecrosis. Considerations about of treatment. *Int. J. Morphol*. 2008; 26(3):681-688.
4. Migliorati, C.; Casiglia, J.; Epstein, J.; Jacobsen, P.; Siegel, M; Woo, Sook-Bin. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis An American Academy of Oral Medicine position paper. *JADA*. December 2005; Vol. 136.
5. Khosla, S.; Burr, D.; Cauley, J. Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2007; 22:1479-1491.
6. Bagán José.V. Blade, J.; Cozar, JM. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007; 12:E336-40.
7. Junquera, LM.; Acero, J.; Burgueño, M. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. Recomendaciones de la sociedad española de cirugía oral y maxilofacial (SECOM). *Cient Dent*. 2008; 5;3:229-237
8. Yamashita, J.; Mc Cauley, L.; Van Poznak, C. Updates on Osteonecrosis of the Jaw. *Curr Opin Support Palliat Care*. September 2010 ; 4(3): 200-206.
9. Ensaldo, E; Prado, N.;Prado, J. Manejo estomatológico del paciente en terapia con bifosfonatos .Una Guía de Manejo para el profesional de la salud. *Revista ADM*. 2011/VOL .LXVIII . No.1. pp. 8-16
10. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003; 61:1104-7.
11. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a

growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.

12. Sook-Bin Woo.; Kalmar, J.; Hellstein, J. Systematic Review: Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. *Annals of Internal Medicine*. 2006 ; Volume 144 ; Number 10
13. Diniz-Freitas, M.; López-Cedrún, JL.; Fernández-Sanromán, J. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Clinical characteristics of a series of 20 cases in Spain. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. Sep 2012; 1;17 (5):e751-8.
14. Sosa Henríquez M. Gómez de Tejada Romero MJ.; Bagán Sebastián, JV. Osteonecrosis de los maxilares: Documento de consenso. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2009; 1;1:41-51.
15. Ruggiero, S.; Mehrota, B.; Rosenberg, T.; Engroff, S. Osteonecrosis of the Jaws Associated With the Use of Bisphosphonates: A Review of 63 Cases. *J Oral Maxillofac Surg*, 2004; 62:527-534.
16. Ruggiero, S.; Fanatasia, J.; Carlson, E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and Management. *OOOE*. 2006. Vol. 102 No. 4.
17. Ruggiero, S. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—2009 Update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 67:2-12, 2009, Suppl 1
18. Flichy-Fernández, AJ. ; Alegre-Domingo, T.; González-Lemonnier, S. Study of serum CTX in 50 oral surgical patients treated with oral bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. May 2012; 1;17(3):e367-70.
19. American Association Endodontics. Position Statement. Endodontic Implications of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws. *American Association of Endodontists*. 2006; 211 E.
20. Edwards, B.; Hellstein, J.; Jacobsen, P.. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy An advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *JADA* 2008 ;139(12):1674-1677.
21. Jayalakshmi K.; Ravikumar, H.; Archana, P. Bisphosphonates in Oral Diseases: Updates of its implications in Dental Management. *JIOH* 2012; Volume 4; Issue 2.
22. Marunick, M.; Gordon, S. Prosthodontic treatment during active osteonecrosis related to radiation and bisphosphonate therapy: A clinical report. *J Prosthet Dent* 2006; 96:7-12.
23. Iglesias-Linares, A.; Yáñez-Vico, RM.; Solano- Reina, E. Influence of bisphosphonates in orthodontic therapy: Systematic review. *Journal of Dentistry*. 2010 ; 603-611.
24. Giannobile. Host-Response Therapeutics for Periodontal Diseases. *J Periodontol*. August 2008 ; 79(8 Suppl): 1592-1600.
25. Mawardi, h.; Kjiya, M.; Gino, G. A Role of Oral Bacteria in Bisphosphonate-induced Osteonecrosis of the Jaw. *J Dent Res*. 2011; 90(11):1339-1345.
26. Flichy-Fernández, AJ.; Balanguier- Martínez, J.; Peñarrocha-Diogo, M. Bisphosphonates and dental implants: Current problems. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. Jul 2009; 1;14 (7):E355-60.

Crisis convulsiva en hemodiálisis con compromiso de la vía aérea

Convulsion in hemodialysis with commitment airway

Baca Morilla, Yolanda¹; Soriano Pérez, Ángela María²; Galindo de Blas, Beatriz²; Millán Bueno, María del Pilar²; Martín Ortiz, Magdalena²; Béjar Palma, María Paz²

¹F.E.A Anestesiología del Hospital Comarcal de Baza

²F.E.A Anestesiología Complejo Hospitalario de Jaén

Resumen

La aparición de crisis convulsivas en los pacientes sometidos a hemodiálisis son más frecuentes que en la población general y son debidas por diversas causas siendo las metabólicas las más frecuentes. Estos pacientes tienen mayor incidencia de coagulopatías y junto al uso de heparina durante la hemodiálisis pueden desarrollar hemorragias cerebrales que a su vez pueden ser la causa de crisis convulsivas. Ante una crisis convulsiva es imprescindible mantener una vía aérea permeable y una buena hemodinámica del paciente. El abordaje y manejo de la vía aérea (VA) en situación de urgencia supone un reto continuo para los Facultativos Especialistas. Una causa común de morbilidad y mortalidad atribuida, es el desconocimiento de la ventilación, oxigenación o la realización de la técnica de intubación. La capacitación, formación y una práctica adecuadas de los diferentes métodos de ventilación e intubación del personal Facultativo Especialista en Área, puede hacer superar en primera estancia situaciones de emergencia respiratoria.

Palabras clave: Crisis convulsiva, hemodiálisis, vía aérea, macroglosia, intubación

Abstract

The approach and management of the airway (VA) in emergency situations is an ongoing challenge for medical specialists. A common cause of morbidity and mortality attributed, is the lack of ventilation, oxygenation or performance of the technique of intubation. The training, proper training and practice of different methods of ventilation and intubation Medical Specialist staff in area, you can overcome first stay in respiratory emergencies.

Keywords: Macroglossia, intubation

INTRODUCCIÓN

Las crisis comiciales son más frecuentes en enfermos en diálisis que en la población general y son en relación con la sesión de diálisis por la hipoxia, la hipotensión y la alcalosis. La frecuencia de presentación de crisis comiciales en hemodiálisis varía según las series revisadas, la media de aparición es de 4-7% (1).

Las causas más frecuentes de crisis comiciales, son por el síndrome del desequilibrio de diálisis, encefalopatía hipertensiva, isquemia multiinfarto, alteraciones metabólicas como la hipoglucemia, hemorragias intracraneales, fármacos como Eritropoyetina, antibióticos como penicilinas y cefalosporinas e infecciones (1). Las más frecuentes son por encefalopatía hipertensiva, y en segundo lugar las debidas a lesión cerebral por isquemia multiinfarto en pacientes con arteriosclerosis grave. Suelen coincidir a veces con hipotensión intradiálisis o posdiálisis. La hipocalcemia como factor desencadenante, sobre todo coincidiendo con la corrección brusca de la acidosis que se produce durante la diálisis con bicarbonato, o la hipoglucemia

intradiálisis, especialmente cuando se usan líquidos de diálisis sin glucosa. La posible rotura de un aneurisma debe tenerse en cuenta en pacientes con poliquistosis renal. En cuanto a las infecciones que pueden afectar al sistema nervioso central, hay que tener en cuenta a los pacientes con catéteres centrales que puedan desarrollar abscesos cerebrales (2).

Los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen una incidencia aumentada de ictus isquémicos y hemorrágicos (3) por la elevada frecuencia y el sinergismo de múltiples factores de riesgo vascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, malnutrición, disfunción plaquetaria, tratamiento con eritropoyetina). La incidencia es máxima en las fases avanzadas en programa de hemodiálisis (HD) (hasta 13 ictus/1.000 pacientes-año) (4,5) con aumento relativo de la proporción de hemorragias cerebrales. La HD, aplicada a pacientes de edad cada vez más avanzada y con gran comorbilidad, aumenta el riesgo ya de por sí elevado de hemorragias cerebrales en nefrópatas, según se describe en series prospectivas de países con tasas bajas de trasplante (Japón, Estados Unidos). Esta observación se atribuye al empleo de anticoagulantes, las fluc-

tuaciones de la volemia y el aumento del edema perilesional por los cambios osmóticos durante el procedimiento (4-6). Se trata de hematomas cerebrales con elevada probabilidad de resangrado (5-10 veces mayor) y mortalidad precoz (el 80% el primer mes, el doble que la población general)⁵. El bajo nivel de conciencia al ingreso, el gran tamaño y la irregularidad del hematoma, la hipertensión (sobre todo, diastólica), la diabetes mellitus, el aumento de fibrinógeno y del tiempo de protrombina se han considerado factores de mal pronóstico.

En una crisis convulsiva tónico-clónica en estos pacientes, es imprescindible un manejo adecuado de la vía aérea (VA), que en la mayoría de las situaciones, por la mordida de la lengua, la contracción mantenida de maseteros, podríamos considerarla como vía aérea difícil (VAD). Se define la VAD como "aquella situación clínica en la que un médico entrenado experimenta dificultades para la ventilación con mascarilla, para la intubación traqueal o ambas, estimándose una incidencia de 1-4 % de la población general" (7). Las dificultades de manejo de la VA son una causa importante de morbilidad y mortalidad. La formación en este campo para conseguir solventar la situación emergente es considerada de importancia. Entre los medios que deben ser conocidos y manejados por todo el personal sanitario incluyen la ventilación con mascarilla facial y cánula orofaríngea, uso de dispositivos supraglóticos (mascarillas laríngeas) para mantener una ventilación eficaz hasta la llegada de un equipo con experiencia en el manejo de la VAD. La intubación endotraqueal con fibroscopio (FB) es útil en gran número de situaciones y se considera una de las técnicas de elección en situaciones en que la laringoscopia es peligrosa, inadecuada o imposible, ya que permite practicar, bajo visión directa, una rápida y atraumática intubación, incluso en los casos con importantes alteraciones anatómicas, pero se deja para personal experimentado en su uso (8).

El caso en el que nos centramos fue una situación de presencia de VAD por macroglosia en el contexto de una crisis comicial tónico-clónica generalizada intradialísis en situación de urgencia con signos y síntomas de hipoxia ya que la clínica de dificultad respiratoria iba en aumento.

CASO CLÍNICO

Paciente de 36 años, con insuficiencia renal crónica terminal de 17 años de evolución secundaria a nefropatía por reflujo e hipertensión arterial. Transplantada en dos ocasiones sufriendo en el primer injerto un rechazo hiperagudo vascular y una nefropatía crónica en el segundo trasplante. Entre los antecedentes presentaba hiperreactividad bronquial con crisis de broncoespasmo ocasionales, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial, anemia crónica, taquicardias paroxísticas supraventriculares, neumonías de repetición, peritonitis bacteriana secundaria a tubaritis, shock hemorrágico por laceración de la vena yugular externa y carótida derecha y taponamiento pericárdico con necesidad de pericardiocentesis. Tras una sesión de hemodiálisis, sufrió una crisis tónico clónica generalizada con un valor en la escala Glasgow de 7 y mordida continua de la lengua por trismus de varios minutos de duración. En esta situación comienza con desaturación arterial de oxígeno por obstrucción de la VA. Ante la imposibilidad de desobstrucción mediante cánula orofaríngea, con la consiguiente imposibilidad de ventilación mediante dispositivo Ambú, se solicitó un dispositivo supraglótico (Mascarilla Laríngea), siendo dificultosa su colocación pero suficiente inicialmente para mantener la oxigenación de la paciente. En un segundo tiempo, ya en manos expertas, se intentó la intubación traqueal mediante FB a través del dispositivo supraglótico. Debido a la desestructuración de la vía aérea superior por la macroglosia (figura 1), la colocación del dispositivo no fue adecuada siendo imposible la intubación a ciegas a través del dispositivo ni bajo visión directa con el FB. Los signos de obstrucción fueron en aumento junto con desaturación (medida por pulsioximetría de SatO₂ 88%), estridor y disnea.



Figura 1. Imagen directa de la macroglosia que evidencia la dificultad de manejo de la vía aérea

Como última opción fue usado de FB vía nasal, valorando la posibilidad de un abordaje quirúrgico y teniendo preparado el set de cricotiroidotomía en caso de que fuera necesario. Esta decisión fue tomada después de valorar a la enferma y considerando que, a pesar de ser una situación de urgencia e inestabilidad de la misma, la enferma era capaz de mantener saturaciones que nos permitían un tiempo de manejo de la vía aérea de algunos minutos. Con la paciente debidamente monitorizada y tras la comprobación del estado del FB, el abordaje de elección es la vía nasal por la imposibilidad de introducirlo vía oral. La paciente fue diagnosticada posteriormente de hemorragia de ganglios basales, precisando ventilación mecánica, con mala evolución de la paciente, siendo exitus a los pocos días del cuadro clínico.

CONCLUSIONES

Ante una crisis convulsiva en hemodiálisis se debe realizar una actuación rápida y efectiva. En primer lugar es imprescindible retornar la volemia y terminar la sesión de hemodiálisis, a la vez que se protege la vía aérea. Es necesario tratar la complicación de base que ha provocado la crisis convulsiva y corregir la hipotensión y los episodios de arritmias. Si la crisis es mantenida se debe administrar Diacepam en bolo iv y Fenitoína (2).

La hemorragia intracraneal es más frecuente tras una elevación brusca de presión arterial o por la administración de heparina durante la diálisis. El sangrado más típico es la hemorragia subdural de modo espontáneo, pero no es raro tampoco la hemorragia subaracnoidea o intracraneal. Para evitarlas es necesario controlar la presión arterial y en pacientes con riesgo de sangrado hacer hemodiálisis sin heparina (5).

El reconocimiento de una vía aérea potencialmente difícil es el primer paso para su control. Es responsabilidad del Facultativo Especialista reconocer la posible obstrucción de la VA y decidir la técnica más adecuada para su abordaje garantizando una correcta oxigenación del paciente. Es importante saber emplear recursos y alternativas que puedan superar las dificultades técnicas de su manejo. La A.S.A. (3) publicó en 1993 una guía clínica de manejo de la vía aérea difícil con el objetivo de disminuir la frecuencia de esas complicaciones que fue actualizada en Octubre del 2002 basándose en una nueva revisión

bibliográfica. Cuando existen dudas en el control seguro de la ventilación u oxigenación, es importante el mantenimiento de la ventilación espontánea y del tono de los esfínteres esofágicos del paciente ya que conseguimos la reducción del posible reflujo y broncoaspiración. Nuestra paciente, a pesar de su situación, mantiene la respiración espontánea siendo esta cada vez más dificultosa. La primera decisión debe ser mantener la VA permeable, liberar la causa de la obstrucción. La cánula orofaríngea es un dispositivo diseñado para este fin, por lo que su uso inicialmente está claramente indicado. El primer dispositivo supraglótico fue la mascarilla laríngea que su aparición supuso una revolución el manejo de la vía aérea en varios ámbitos tanto a nivel intra como extrahospitalario, convirtiéndose en un dispositivo útil para la asistencia respiratoria y siendo una alternativa eficaz a la intubación endotraqueal. La fibroscopia es la solución más versátil para lidiar con un paciente despierto o inconsciente que es difícil de intubar, como es el caso ya presentado. Como toda técnica presenta un margen de error describiéndose como causas más frecuentes la reducción de la luz laringotraqueal, sedación profunda, presencia de sangre y secreciones e inexperiencia.

El FB ha sido uno de los progresos más importantes en el abordaje de la VAD y se ha consolidado como una de las técnicas más seguras y resolutivas. Presenta la enorme ventaja de la visualización directa y es una técnica poco traumática y bien tolerada por el paciente si se realiza de forma adecuada evitando en muchos casos el abordaje quirúrgico que sería la única solución en situaciones de obstrucción de la vía aérea como el mostrado anteriormente. Pero para asegurarnos un buen resultado debe practicarse de forma periódica y no solamente en situaciones de urgencia ya que la experiencia y habilidad del facultativo va a ser trascendental en los resultados.

En el caso clínico que nosotros presentamos, podemos extraer varias conclusiones: Es necesario la actuación conjunta de personal hospitalario para un buen manejo en un paciente que sufre una crisis convulsiva en hemodiálisis. Debemos conseguir mantener la VA permeable y la ventilación espontánea de la paciente siendo útil tanto la cánula orofaríngea como dispositivos supraglóticos. Debemos conseguir una ventilación eficaz en estos pacientes cuando existe obstrucción de la vía aérea y para ello debemos avisar a personal entrenado para ello. La macroglosia presenta complicaciones y dificultades en el manejo de la vía aérea que deben ser valoradas en el momento de la elección de la técnica ventilación.

REFERENCIAS

1. Tratamiento sustitutivo de la insuficiencia renal crónica. Guías SEN. Otras complicaciones en órganos y sistemas en hemodiálisis. Coordinador: F. Valderrábano Quintana
2. Nicholls AJ. Nervous system. En: Daurgidas JT, Ing TS, eds. Handbook of dialysis. Little Brown: ed. Boston, 1994; 673-686.
3. Seliger SL, Gillen DL, Tirschwell D, Wasse H, Kestenbaum BR, Stehman-Breen CO. Risk factors for incident stroke among patients with end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol. 2003;14:2623-31.
4. Toyoda K, Fujii K, Fujimi S, Kumai Y, Tsuchimochi H, Ibayashi S, et al. Stroke in patients on maintenance hemodialysis: a 22-year single-center study. Am J Kidney Dis. 2005;45:1058-66.
5. Iseki K, Fukiyama K. Predictors of stroke in patients receiving chronic hemodialysis. Kidney Int. 1996;50:1672-5.
6. Kawamura M, Fijimoto S, Hisanaga S, Yamamoto Y, Eto T. Incidence, outcome and risk factors of cerebrovascular events in patients undergoing maintenance hemodialysis. Am J Kidney Dis 1998; 31:991-996
7. Difficult airway society guidelines for management unanticipated 2004. Default strategy for intubation including failed direct laryngoscopy. American Society of anesthesiologists task force on management of the difficult airway.
8. Shaw RJ, McNaughton GW. Emergency airway management in a case of lingual haematoma. Emerg Med 2001; 18:408-409.
9. Henderson JJ, Popat MT, Latto IP and Pearce AC. Difficult airway society guidelines for management of the unanticipated difficult intubation. Anaesthesia 2004; 59:675-94.
10. Botana M, Fernández A, Leiro V, Represas C, Méndez A, Piñeiro L. Intubación traqueal guiada por fibrobroncoscopio en pacientes con vía aérea difícil. Factores predictores del resultado. Med intensiva 2009; 33 (2) 68-73.

Localización atípica del Schwannoma en el seno Maxilar

Atypical location of Schwannoma in Maxilla sinus

Javier Gómez-Hervás*, Juan M Palomeque Vera**, José L Vargas Fernández***, Manuel Sainz Quevedo***

*Servicio de Otorrinolaringología del Bloque Quirúrgico del Hospital Universitario La Inmaculada de Huerca-Overa. España

**Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Costal del Sol, Marbella. España

***Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario San Cecilio de Granada. España

Resumen

El schwannoma es tumor de que se localiza en cabeza y cuello en la mitad de los casos. La localización más frecuente es el VIII par craneal generando hipoacusia y vértigo. El tratamiento consiste en la exéresis quirúrgica. A continuación exponemos una localización rara de este tumor, el seno maxilar. La clínica consiste en cefalea e insuficiencia respiratoria nasal. No existe consenso sobre la vía de abordaje para la cirugía. En nuestro caso nos decantamos por una vía combinada: cirugía endoscópica nasosinusal (CENS) con cirugía abierta mediante antrostomía de Cadwel-Luc.

Abstract

Schwannoma is a tumor located in the head and neck in the middle of cases. The most frequent location is the eighth cranial nerve causing hearing loss and tinnitus. The treatment is surgical excision. Below are a rare location for this tumor, maxillary sinus. Causes of headache and nasal respiratory failure. There is no consensus on the approach to surgery. We opted for combined surgery: endoscopic sinus surgery (FESS) by external surgery of Cadwel-Luc antrostomy.

Palabras clave: Schwannoma, seno maxilar, Cadwel-Luc, CENS

Keywords: Schwannoma, maxillary sinus, FESS, Cadwel-Luc

INTRODUCCIÓN

Los tumores más frecuentes que asientan en los senos paranasales son los pólipos y los mucocelos, siendo el schwannoma un tumor raro en esta localización. El schwannoma es un tumor originado en las células de Schwann que comienzan su crecimiento a partir de las vainas de mielina de los nervios periféricos motores, sensoriales, simpáticos e incluso de los pares craneales (1). La mitad de los casos se presenta en cabeza y el cuello, siendo su localización más frecuente el VIII par craneal. Sin embargo su presencia en la cavidad nasal es rara, ocupa tan sólo el 4% de los casos (2).

de unos 35 x 35 x 60 mm que ocupa gran parte de seno maxilar derecho, sobre todo porciones superior e interna con oclusión del complejo ostiomeatal correspondiente y destrucción parcial de lámina ósea de pared medial (fig. 1). Se decide tratamiento quirúrgico con abordaje combinado por Caldwell-Luc y CENS para poder extraer la lesión. Durante la intervención observamos la lesión posicionada en el techo ocupando casi completamente la totalidad del seno maxilar, de forma bilobulada y asentada en su pared posterior y superior. Mandamos la muestra a anatomía patológica que informa como schwannoma.

DISCUSIÓN

El schwannoma desarrolla un comportamiento habitualmente benigno, y crecimiento lento, con un índice de malignidad del 1% (3). Las celdillas etmoidales supone la localización nasal más frecuente, seguido del seno maxilar, cavidad nasal y seno esfenoidal. Se originan principalmente en la rama oftálmica o la maxilar del nervio trigémino, pero también puede haberlo en las fibras simpáticas del plexo carotídeo y las fibras parasimpáticas del ganglio esfenopalatino que inervan la mucosa nasal (4) (5).

CASO CLÍNICO

Varón de 17 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que acude derivado de atención primaria por cuadro de cefaleas y veladura del seno maxilar derecho en una radiografía con proyección de Waters. En la exploración endoscópica es compatible con la normalidad pero en la TC se observa lesión bien delimitada con densidad de partes blandas

Javier Gómez Hervás
javiergomezervas@yahoo.es



Figura 1: Imagen de TC sin contraste de fosas: se observa la lesión descrita en el seno maxilar derecho con ocupación del complejo osteomeatal derecho y mínimo engrosamiento del suelo del seno maxilar izquierdo.



Figura 2. Izquierda: imagen de la lesión obtenida a través de la antrostomía maxilar. Se puede observar la lesión a la izquierda de la imagen y el ostium de drenaje del seno maxilar a la derecha. Derecha: lesión una vez extraída, observamos forma bilobulada de la misma.

Desde el punto de vista clínico el síntoma dominante es la insuficiencia respiratoria nasal unilateral pero también puede presentar epistaxis, rinorrea, dolor y anosmia. La exploración del paciente se realiza con endoscopia nasal y mediante métodos de imagen(1) (5). Es importante realizar un buen diagnóstico diferencial especialmente con tumoraciones de origen maligno como el neurofibroma nasal (6).

El tratamiento de esta lesión es fundamentalmente quirúrgico, no existiendo consenso sobre la vía de abordaje. La elección de las mismas depende de la localización y del tamaño de la lesión (2) (1). Las recurrencias son raras si la excisión es completa y el tumor está limitado a la fosa nasal (5) (2) (1). En nuestro caso decidimos practicar un abordaje combinado de cirugía endoscópica y antrostomía abierta por Cadwell-Luc para poder extraer la lesión debido a su tamaño. (figura 2). A los 15 meses de tratamiento el paciente se encuentra libre de enfermedad

REFERENCIAS

1. Rodríguez-Paradinas M, Rivera T. Nasosinusal schwannoma. Acta Otorrinolaringol Esp. 2010; 61(4): 321-3.
2. Sánchez R, Fernández M, Esparza A, Dibildox J, Oros O, Reyes F. Schwannoma del tabique nasal: comunicación de un caso. An Orl Mex. 2007; 52(2)
3. Chibbaro S, Herman P, Povlika M, George. Malignant trigeminal schwannoma extending into the anterior skull base. Acta

Neurochir (Wien). 2008; 150(6): 599-604.

4. Guzzo M, Ferraro L, Ibba T, Quattrone P, Bianchi R, Rezzonico S, Scaramellini G. Schwannoma in the parotid gland. Experience at our institute and review of the literature. J Exp Clin Oncol. 2009; 95: 846-51.
5. Minhas R, Thakur J, Sharma D. Primary schwannoma of maxillary sinus masquerading as malignant tumour. BMJ Case Rep. 2013; 16: 2013.
6. Braunschweig F, Kramer M, Assmann G, Arbogast S, Leunig A. Schwannoma of the nasal cavity: a case report. HNO. 2007; 55(13): 1013-6.

Hipertermia iatrogénica por manta térmica en paciente sometido a exenteración pélvica total

Hyperthermia iatrogenic with thermal blanket for patient under total pelvic exenteration

Ángela. M. Soriano, Almudena Morales, Enrique García, Sonia Gutiérrez, Yolanda Baca, Rafael Mora

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor del Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén. Jaén. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Resumen

Exponemos un caso clínico con el objetivo de mostrar como puede presentarse un cuadro de hipertermia con consecuencias hemodinámicas graves, así como destacar que un diagnóstico (clínico y mediante sistemas de monitorización mínimamente invasivos) y tratamiento precoces son imprescindibles para conseguir una adecuada evolución del paciente.

Es un caso de hipertermia iatrogénica en un hombre de 59 años sometido a exenteración pélvica total. Mostramos cómo la hipertermia puede presentarse con repercusión clínica importante y grave, en forma de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica, que puede poner en peligro la vida del paciente, y como su diagnóstico y tratamiento precoz (mediante la monitorización con el sistema VIGILEO) puede ser clave para que la evolución del cuadro sea adecuada.

La conclusión a la cual queremos llegar es que la hipertermia puede presentarse como un SRIS y que la monitorización hemodinámica y de la temperatura corporal puede ayudarnos en su diagnóstico y tratamiento.

Abstract

We report a case in order to show how you can present with symptoms of hyperthermia with severe hemodynamic consequences and noted that a diagnosis (clinically and by systems of minimally invasive monitoring) and early treatment are essential for adequate patient outcome.

It's a case of iatrogenic hyperthermia in a man of 59 years underwent total pelvic exenteration. We show how hyperthermia can present with significant and serious clinical consequences, as syndrome systemic inflammatory response, which may endanger the patient's life, as early diagnosis and treatment (by monitoring the Vigileo system) can be key to the evolution of the condition is appropriate.

The conclusion at which we arrive is that hyperthermia may occur as a SIRS and hemodynamic and body temperature monitoring may help in diagnosis and treatment.

Palabras clave: Hipertermia, Exenteración pélvica total, Vigileo, SRIS (Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica)

Keywords: Hyperthermia, total pelvic exenteration, Vigileo, SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)

INTRODUCCIÓN

La hipertermia se define como el trastorno de la regulación de la temperatura corporal caracterizado por una elevación de la temperatura central superior a $36.8 + 0.5^{\circ}\text{C}$. Cursa con una serie de alteraciones a todos los niveles, siendo una de las más importantes a nivel cardiovascular, pudiendo comportarse como un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS). Cuando dicha situación se presenta en el intra o postoperatorio debemos identificarla de forma precoz así como conocer la forma de abordarla (1,2). Con los avances tecnológicos de los últimos años, en lo que a la monitorización hemodinámica se refiere, encontramos

un campo muy amplio y de gran utilidad para diagnosticar diversas situaciones, como puede ser el caso que vamos a mostrar. Nuestro objetivo al presentar dicho caso clínico es precisamente mostrar una posible forma de presentación con repercusión hemodinámica importante, diagnosticarla y su tratamiento inicial (3,4).

CASO CLÍNICO

Presentamos un paciente, varón, de 59 años con antece-

dentales personales de hipertensión arterial y Diabetes Mellitus no insulino dependiente con tratamiento habitual con antidiabéticos orales y ARAII/Diurético. Es diagnosticado de un adenocarcinoma de recto de tercio medio estadio T4N2M0 (Estadio IIIC) infiltrante de fascia mesorrectal, vejiga, próstata y vesículas seminales. El adenocarcinoma es el cáncer colorrectal más frecuente (90%), presenta una serie de factores predisponentes como puede ser la dieta rica en grasas y pobre en frutas y verduras, presencia de pólipos, enfermedades inflamatorias intestinales, antecedentes de cáncer colorrectal o factores genéticos. Su diagnóstico se basa en la historia clínica, exploración física, analítica y marcadores tumorales inicialmente. Posteriormente el paciente se debe de someter a una colonoscopia y exploraciones radiológicas que nos dará datos de la extensión del mismo. La clasificación más empleada es el TNM, en el caso de nuestro paciente presenta un T4 (tumor invade directamente o se adhiere a otro órgano o estructuras) N2 (metástasis de ganglio linfáticos regionales) y M0 (no hay metástasis a distancia).

La elección del tratamiento más adecuado debe de tener en cuenta factores del paciente, del tumor y factores dependientes del mismo tratamiento. En los casos de peor pronóstico, como es el caso que nos ocupa, el tratamiento requiere un "enfoque multidisciplinar". En lo que se refiere al abordaje quirúrgico, la extirpación de órganos vecinos, va a depender de lo que se evidencie en el estudio radiológico, estado general del paciente, grado de extensión y posibles complicaciones esperadas.

Nuestro paciente se propone para tratamiento quirúrgico, Exenteración Pélvica Total (cirugía pélvica de mayor alcance). Dicha cirugía consiste en extracción de la vejiga, próstata, vesículas seminales y recto, requiriendo derivaciones a piel tanto para la eliminación de la orina y de la materia fecal (ureterosomías y colostomías).

Es una cirugía de gran embergadura por lo que precisó un estudio preoperatorio previo en el que se realizó una historia clínica completa, exploración física, se revisaron las pruebas necesarias de cara a la cirugía así como la reserva de concentrados de hemáties, sustitutos del plasma y plaquetas. En la exploración por sistemas no presenta ningún hallazgo importante.

La intervención se realiza bajo Anestesia General Balanceada-Combinada.

Iniciamos el proceso anestésico con la colocación de un catéter epidural torácico bajo (T8) sin complicaciones, el cual se considera básico y necesario para el manejo intraoperatorio y sobretodo postoperatorio del control adecuado de la analgesia. En este caso utilizamos levobupivacaina 0,0125% en perfusión durante toda la cirugía.

Procedemos a la inducción – intubación, manteniendo el paciente estabilidad en todo momento. Dicha secuencia se realiza preoxigenando al paciente adecuadamente y posteriormente administrando midazolam (0,05 mg/kg) y ranitidina 50 mg como premedicación, seguido de fentanilo (3 mcg/kg), propofol (2,5 mg/kg), rocuronio (0,6 mg/kg) y lidocaina 1mg/kg). Se realiza la intubación orotraqueal sin complicaciones (ya presentaba una valoración de la vía aérea sin hallazgos llamativos). El mantenimiento inicial se realiza con oxígeno más aire al 50%, sevoflurano 1,5% y perfusiones continuas variables de remifentanilo y rocuronio.

Antes del inicio de la cirugía y, debido a la técnica agresiva a la que va a someterse, se decide un control hemodinámico más exhaustivo por lo que se procede a la canalización una vía central (subclavia derecha) y arterial (radial); todo ello nos va a permitir la monitorización invasiva, disponer de vías adecuadas y extracciones para el control durante el mantenimiento. Debemos destacar que el sistema de monitorización utilizado (Vigileo- Flotrac) va a ser pieza importante en el diagnóstico in situ de la clínica que presentará el paciente. Dicho monitor nos aportará datos de precarga, contractibilidad y postcarga. Añadimos a la monitoriza-

ción ya descrita el sondaje vesical, monitor de Índice Bispectral (BIS), neuroestimulador y pulsioximetría así como control de la hipotermia usando calentador de sueros y manta de calor.

Tras 3 horas de cirugía con estabilidad hemodinámica y respiratoria el paciente presenta un cuadro mantenido de hipotensión (RVS= resistencias vasculares sistémicas y VVS= variación de volumen sistólico bajos) y taquicardia que precisa el uso de vasoactivos (fenilefrina) así como la optimización de la precarga mientras descartamos la posible hipovolemia por sangrado. Dicha situación empeora añadiendo a los datos previamente expuestos un Índice Cardíaco (IC) y Saturación Venosa Central (SvC) altos, así como IVS (Índice de volumen sistólico) bajo. Tras descartar el sangrado y siendo la situación del enfermo cada vez más complicada instauramos tratamiento con dobutamina y noradrenalina junto con optimización de precarga que ya habíamos empezado previamente.

Tras realizar diagnóstico diferencial que nos oriente a un cuadro de inicio brusco con repercusión hemodinámica que justifique los datos recogidos llegamos a la conclusión de que el paciente sufre un cuadro de SRIS (Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica): IC, VVS y SvC altos y cifras disminuidas de RVS, IVS y PVC. Pero ¿qué nos justifica este cuadro en un intraoperatorio?. Uno de los cuadros a considerar es la hipertermia intraoperatoria y no podemos olvidar que dicho cuadro lo podemos provocar de forma iatrogénica. En nuestro caso se produjo por el uso de la manta térmica que provocó en el enfermo una hipertermia mantenida de 39,5 °C.

Tras el diagnóstico el manejo es fácil ya que cede en pocas horas con la retirada del calor externo, medidas físicas, y antitérmicos (Paracetamol 1g/6h). El paciente se estabiliza, normalizándose los parámetros hemodinámicos de precarga, contractibilidad y postcarga así como la taquicardia y la SvC pudiendo retirar el soporte farmacológico totalmente. Esto junto con datos analíticos y gasométricos adecuados nos permitió la extubación del enfermo a las 2 horas de estancia en Reanimación (previamente no fue posible por la situación expuesta).

DISCUSIÓN

La hipertermia es trastorno de la regulación de la temperatura corporal que puede ser producida de forma iatrogénica. Tiene repercusión clínica a diferentes niveles, destacando el hemodinámico, pudiendo presentarse como un SRIS. El SRIS es la respuesta clínica generalizada a una gran variedad de agresiones graves y que deben de cumplir dos o más criterios de los siguientes: temperatura central mayor a 38° o menor a 36°, frecuencia cardíaca mayor a 90 ppm, frecuencia respiratoria mayor a 20 rpm o PaCO₂ menor a 32 mmHg, leucocitos mayores de 12.000 o menores a 4.000 cels/mm³. Cursa como un cuadro de hipermetabolismo con datos de precarga y postcarga disminuidos junto con taquicardia e índice cardíaco (IC) elevados (4-6). Presenta un cuadro clínico de hipotensión, vasodilatación severa e hipertermia y puede ser causado por diversas causas no sépticas como pancreatitis agudas graves, grandes quemados, politraumatismos, postoperatorios de cirugía mayor, Síndrome postcirugía cardíaca con circulación extracorpórea, vasculitis sistémicas, enfermedades autoinmunes o Síndrome antifosfolípido primario(7-8).

Tras la exposición del caso clínico debemos enfatizar en el uso de la temperatura como parámetro de monitorización básica en el intraoperatorio y destacar que los sistemas de monitorización mínimamente invasiva como el Vigileo-Flotrac nos pueden orientar al diagnóstico de un cuadro de hipermetabolismo (SRIS) y un abordaje precoz del mismo.

El tratamiento de la hipertermia causada por una fuente externa es la retirada de la misma, antitérmicos, medidas físicas y tratar el cuadro hemodinámico según los datos que nos aporte la monitorización usada(9-10).

REFERENCIAS

1. Freiermuth D, Poblete B, Singer M, Konrad CJ . Difficult diagnosis of malignant hyperthermia during laparoscopic surgery. *Eur J Anaesthesiol* Jun 2013.
2. O'Neill SS. Malignant hyperthermia presenting during laparoscopic adrenalectomy. *Anaesthesia* May 2008; 63(5):540-3
3. Devendra Gupta, Ramakant, and Prabhat K Singh. Postoperative hyperpyrexia: Retracing malignant hyperthermia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2012 Jul-Sep; 28(3): 405406.
4. J. Duarte Mote, R. F. Espinosa López, E. Graciela Sánchez Rojas, J. De Santiago Leños, S. Díaz Meza, V. E. Lee Eng Castro. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Aspectos fisiopatológicos. *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva* Vol. XXIII, Núm. 4; Oct.-Dic. 2009.
5. P. J. Bujdoso. Blanket Warming: Comfort and Safety. *Aorn Journal*. April 2009, Vol 89, No 4.
6. L.T. Sutton, F. S. Baker, N.J. Faile, A. Tavakoli. A Quasi-Experimental Study Examining the Safety Profile and Comfort Provided by Two Different Blanket Temperatures. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*, Vol 27, No 3 (June), 2012: pp 181-192
7. E. Pikus, V.D. Hooper. Postoperative Rewarming: Are There Alternatives to Warm Hospital Blankets. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*, Vol 25, No 1 (February), 2010: pp 11-23
8. A. Fanelli, G. Danelli, D. Ghisi, A. Ortu, E. Moschini, G. Fanelli. The Efficacy of a Resistive Heating Under-Patient Blanket Versus a Forced-Air Warming System: A Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg* 2009;108:199-201
9. J. R. Ortiz Gómez. Anestesia en la hipertermia maligna. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim*. 2008; 55: 165-174.
10. G. Bannura C, A. Barrera E, C. Melo L, J. Contreras P, D. Soto C. Exenteración pélvica total: Indicaciones, técnica y resultados. *Rev. Chilena de Cirugía*. Vol 56-Nº 4, Junio 2004; pags. 362-369.

Diagnóstico diferencial del lupus eritematoso sistémico: Aspectos claves del día a día *

Differential diagnosis of systemic lupus erythematosus: Key aspects of day-to-day

Juan Jiménez-Alonso**¹, Fernando Jaén-Águila², Carlos Santiago-Díaz¹, José Luis Ramos-Cortés², José Antonio Vargas-Hitos¹, Nuria Navarrete-Navarrete¹, Mónica Zamora-Pasadas¹, José Mario Sabio¹, Laura Jáimez-Gámiz³

¹ Unidad de enfermedades autoinmunes sistémicas, Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario "Virgen de las Nieves". Granada

² Unidad de Consultas externas, Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario "Virgen de las Nieves"

³ Laboratorio de Autoinmunidad. Servicio de Análisis Clínicos e Inmunología. Hospital Universitario "Virgen de las Nieves". Granada

* Homenaje, en su jubilación, al Dr. Antonio Gil Aguado, insigne médico internista y pionero de las enfermedades autoinmunes en España, con nuestra admiración y afecto

**Coordinador de la Línea Lupus del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

Palabras clave: Diagnóstico en Medicina, medicina interna, lupus eritematoso sistémico, diagnóstico diferencial del lupus eritematoso sistémico, enfermedades autoinmunes

Keywords: Diagnosis in Medicine, internal medicine, systemic lupus erythematosus, differential diagnosis of systemic lupus erythematosus, autoimmune diseases

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico diferencial (DD) es un *ejercicio* de suma importancia en la práctica de la Medicina (1), ya que una buena elaboración del mismo conlleva un manejo más eficiente del proceso patológico del enfermo. El desarrollo y la redacción del DD deberían quedar incluidos en el documento que recoge la historia clínica, examen físico y resumen de los datos del paciente. Se debe realizar de forma ordenada, y agrupar, dependiendo de las características clínicas del enfermo, bien por enfermedades por órganos y aparatos, o bien, de forma más general, atendiendo a causas infecciosas, neoplásicas, inflamatorias y mixta. Este orden permite que no se olviden diagnósticos posibles del paciente, contemplando de forma preferente las patologías más prevalentes, sin olvidar la posibilidad de introducir cambios dependiendo de la evolución clínica del enfermo (tabla 1). La petición de pruebas complementarias, uno de los apartados más complejos e importantes del acto médico en la actualidad, se debe basar en ese conjunto de posibilidades diagnósticas, y siempre eligiendo las que tienen mejores evidencias clínicas y rentabilidad, seleccionándolas a su vez, de menor a mayor agresividad y carestía. Los especialistas en Medicina Interna estamos muy familiarizados con el concepto de DD, dada la singularidad de nuestros enfermos y el recibir pacientes con cualquier tipo de síntomas, signos o síndromes, por lo que debemos ser expertos en el manejo del DD.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el paradigma de enfermedad autoinmune sistémica, de causa desconocida, que puede manifestarse con síntomas y signos muy variados y que suele cursar con un número significativo de alteraciones analíticas, muchas de ellas realizadas de forma bastante habitual en atención primaria (2). Por ello, esta enfermedad, no infrecuente, se contempla en numerosas ocasiones en el DD de enfermos con síntomas agudos o crónicos, constitucionales, cutáneos, osteo-

musculares, cardiopulmonares, digestivos, neurológicos, psicopatológicos, etc., y también en caso de alteraciones en hemograma, analítica urinaria u otros parámetros (tabla 2). Por otra parte, son muy numerosas las enfermedades que se pueden confundir con LES, y en este sentido es crucial hacer una exhaustiva anamnesis por órganos y aparatos, apartado de la historia clínica que tantas veces es definitivo a la hora de sugerir el diagnóstico de un paciente complicado y/o indicar una determinada prueba complementaria (tabla 3)

- 1.- Elaboración sobre una buena historia clínica y examen físico detallado.
- 2.- Ordenado por órganos y aparatos, o en los apartados más generales de:
 - a. enfermedades infecciosas
 - b. enfermedades neoplásicas
 - c. enfermedades inflamatorias
 - d. mixta
- 3.- Consistencia lógica/pericia clínica.
- 4.- Priorizar las enfermedades más prevalentes.
- 5.- Flexible con introducción de los cambios pertinentes, según evolución del paciente.
- 6.- Útil para la selección de pruebas complementarias, basadas en las mejores evidencias y rentabilidad, y programadas de menor a mayor agresividad y carestía.

Tabla 1. Características del diagnóstico diferencial en Medicina Interna.

Fiebre, astenia, adelgazamiento.
Signos mucocutáneos: eritemas, fotosensibilidad, aftas orales, alopecia, púrpura, Raynaud.
Síntomas osteomusculares: artralgias, artritis.
Síntomas cardiopulmonares: dolor torácico, disnea.
Síndrome nefrótico o nefrítico.
Síntomas neurológicos: convulsiones, psicosis, disfunción cognitiva.
Flebitis, trombosis, abortos de repetición.
Hepatoesplenomegalia, adenopatías.
Anemia, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia.
Elevación de VSG.
Proteinuria.
Hipergammaglobulinemia policlonal.
Elevación de transaminasas.
Positividad de ANA, antiDNA, anti-Sm, anti-Ro (SSA), otros autoanticuerpos.

Tabla 2. Manifestaciones generales clínico-analíticas más frecuentes en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

1.- Enfermedades autoinmunes y reumáticas: artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, síndrome antifosfolípido, enfermedad mixta del tejido conectivo, enfermedad de Still, dermatomiositis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca.
2.- Enfermedades dermatológicas: rosácea, urticaria, tiña.
3.- Enfermedades hematológicas: PTI*, PTT**, linfoma, leucemias.
4.- Enfermedades neuropsiquiátricas: epilepsia, esclerosis múltiple, AVC, migraña, esquizofrenia, ansiedad, depresión.
5.- Enfermedades infecciosas: endocarditis, tuberculosis, VIH.
6.- Enfermedades neoplásicas.
*PTI: Púrpura Trombocitopénica Idiopática. **PTT: Púrpura Trombocitopénica Trombótica.

Tabla 3. Diagnóstico diferencial del lupus eritematoso sistémico.

El objetivo de este artículo es comentar una serie de aspectos en el DD del LES en el día a día de nuestra práctica, basados en nuestra experiencia asistencial y docente.

LES EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Tanto en la actividad docente como en la asistencial, en áreas de consultas, hospitalización o en urgencias, el LES es protagonista con mucha frecuencia.

EN LA ACTIVIDAD DOCENTE

En un estudio que realizamos en 1994 sobre la actividad docente programada en nuestro Servicio, analizamos 497 sesiones clínicas presentadas entre 1985 y 1993 y valoramos cuándo se incluía al LES en el DD por parte de los ponentes. En el 20% de los casos, el ponente incluyó el LES como un posible diagnóstico y en el 2.5% fue el diagnóstico definitivo. No hubo diferencias significativas cuando analizamos las sesiones clínicas presentadas por residentes de Medicina Interna o médicos adjuntos (3).

Recientemente hemos analizado 61 actividades docentes consecutivas de ejercicio de DD realizadas por los residentes de nuestro Servicio durante el periodo comprendido entre febrero de 2008 y enero de 2013. El 41% de los pacientes eran mujeres (edad media de 59 años) y el 59% varones (edad media de 60 años). La presentación clínica más frecuente de los enfermos fue el síndrome constitucional (34%), fiebre (32%), dolor abdominal (14%), desorientación y síndrome confusional, anemia, edemas y tos (6% cada una), lumbalgia, artritis y hemoptisis (5% cada una). Por órganos y aparatos, el sistema más afectado fue el digestivo (el 21% de los pacientes tenían síntomas de cualquier tipo referidos a dicha localización anatómica), seguido del aparato respiratorio y osteomuscular (15%), sistema nervioso (11%), cardíaco (8%) y hematológico (6%). Los diagnósticos finales fueron enfermedades oncológicas (44%) (tumores sólidos 33% y hematológicos 11%), infecciones (23%), enfermedades del aparato digestivo, hematológicas y reumatológicas (5% cada una de ellas), enfermedades sistémicas y endocrinometabólicas (3% cada una) y enfermedades del aparato respiratorio, nefrourológicas y neurológicas. Con respecto al LES, la inclusión del mismo en el DD se hizo en el 30% de los casos, si bien sólo en uno de los casos fue el diagnóstico final (1.6%). En los pacientes en que el diagnóstico de LES se planteó había más proporción de mujeres, síndrome constitucional y fiebre (en un 28% de los mismos), síntomas osteomusculares, neurológicos, hematológicos y adenopatías (11% cada uno) y, en 1 caso, afectación cutánea. La mayoría de los diagnósticos finales, cuando se planteó el LES en el DD, fueron procesos oncológicos o infecciosos (33% cada uno), enfermedad cardíaca, hematológica, endocrinometabólica u otras sistémicas (5% cada uno). El enfermo con diagnóstico final de LES debutó con artralgias y febrícula, presentaba fenómeno de Raynaud y tenía adenopatías, y en las pruebas complementarias tenía VSG elevada, anemia, anticuerpos antinucleares (ANAs) y anticuerpos antiADN nativo positivos.

EN LA ACTIVIDAD ASISTENCIAL

Hemos estudiado un total de 100 pacientes atendidos consecutivamente en consultas de Medicina Interna; se evaluó el motivo de consulta y si se consideró el LES en el DD inicial. El 62.5% fueron mujeres (44 años de edad media y un 37.5% varones (edad media de 53 años). Los motivos de consulta fueron síntomas del aparato digestivo (25%), síndrome constitucional (23.5%), síntomas osteomusculares (18%), cutáneos (15%), oftalmológicos (13.8%), alteraciones hematológicas y del área ORL (9.7%), adenopatías (8.3%), fiebre (7%), síntomas vasculares (7%), ANAs positivos (5.5%), síntomas genitourinarios y cardíacos (4.1%, cada uno), síntomas obstétricos, infecciosos, neurológicos, nefrológicos, endocrinometabólicos y del aparato respiratorio (1.3%, cada uno).

El diagnóstico inicial de LES se hizo en 33 pacientes (33%), predominando las mujeres (79%). La edad media de los pacientes en que se planteó este diagnóstico fue de 39.5 años, algo menor que la del total de pacientes analizados. Los motivos por los que estos pacientes fueron derivados a las consultas de Medicina Interna también fueron diferentes. Observamos mayor proporción de síntomas oftalmológicos (37.5% de los pacientes en que se sospechó LES), cutáneos (33.3%), sintomatología del área ORL y osteomusculares (21%), síntomas vasculares y la detección de ANAs en análisis previos a la derivación a Medicina Interna (16.6%), adenopatías (12.5%), síndrome constitucional, síntomas

digestivos y fiebre (8.3%), síntomas neurológicos, genitourinarios, obstétricos y las alteraciones hematológicas (4.1%). Finalmente dos pacientes se diagnosticaron de LES (2%)

COMENTARIOS FINALES

El DD es un ejercicio de suma importancia en la práctica de la Medicina y los internistas debemos ser unos expertos en su realización. El LES puede manifestarse con síntomas, signos y alteraciones analíticas muy variados, por lo que se debe contemplar en numerosas ocasiones en el DD de enfermos, principalmente mujeres, con síntomas agudos o crónicos como fiebre, astenia, pérdida de peso, síntomas cutáneos, osteomusculares, cardiopulmonares, digestivos, neuropsiquiátricos, oftalmológicos, adeno-patías, etc, y en presencia de citopenias, alteraciones en el sedimento urinario y ANAs positivos. En nuestra experiencia, tanto asistencial como docente, el LES se incluyó en el DD entre el 20 y el 33% de las ocasiones en que se presentaron sesiones clínicas o se atendieron enfermos nuevos en las consultas externas, siendo el diagnóstico final entre el 1.6% y 2.5% de los casos.

Agradecimientos: A los médicos del Servicio de Medicina Interna del HU “Virgen de las Nieves” de Granada, los antiguos, muchos ya jubilados, y los actuales, algunos de ellos alumnos míos desde la Facultad de Medicina, por haberme enriquecido, de una u otra forma, y por compartir tantas experiencias en el diagnóstico diferencial de los enfermos desde 1985. Al Profesor Pérez Jiménez, amigo y compañero de la Facultad de Medicina de Córdoba y del HU “Reina Sofía” de Córdoba, con el que viví tantos casos clínicos y con el que compartí el concepto de internista como experto en el diagnóstico diferencial.

REFERENCIAS

1. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. The practice of Medicine. Harrison's Principles of Internal Medicine. Mc Graw Hill. 18th edición. 2012.
2. Jiménez-Alonso J, Hidalgo-Tenorio C, Sabio JM, et al. Guías clínicas de enfermedades autoinmunes sistémicas. Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS). Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Lupus Eritematoso Sistémico. 2011.
3. Jiménez-Alonso J, Herranz MT, Benítez MD, et al. El lupus eritematoso sistémico (LES) en la actividad de un servicio de medicina interna. An Med Int (supl. 1) 1994; 11:123.

Identificación del paciente en el centro de salud

Patient identification at the Primary Healthcare Center

Isabel M^a Rojas Bruno

Unidad de Gestión Clínica Algeciras-Sur "Saladillo". Área de Gestión Sanitaria Campo de Gibraltar. Algeciras. (Cádiz)

Estimado editor:

En los centros de salud y hospitales de Andalucía es necesario presentar la tarjeta sanitaria para ser atendido, e imprescindible para acceder a la información sanitaria del usuario.

La tarjeta sanitaria[1] se encuentra regulada en la orden de 07 de noviembre de 2011, que establece el procedimiento de expedición y activación.

Es un documento individual que debe solicitar cualquier persona que resida en Andalucía. Su adquisición no asegura la asistencia sanitaria, ya que es el Instituto Nacional de la Seguridad Social (I.N.S.S.)[2] quien reconoce este derecho, cuando procede.

Para estudiar los principales perfiles de los usuarios, el análisis se dividió en los estratos de nacionalidades, géneros, intervalos por edades, y comportamientos o conductas de los pacientes, cuando al solicitarles la tarjeta no disponen de ella. La investigación no incluyó a los desplazados[3], aunque contaban con asistencia sanitaria. El estudio no se enfocó hacia usuarios sin asistencia. La nacionalidad agrupó a las dos colectividades mayoritarias en la zona de Algeciras-Sur, la española y la marroquí. La muestra unificada de las franjas muestreadas se basó en 2800 trámites con tarjetas sanitarias.

En la **unidad administrativa**. Existieron 375 gestiones, el 100%, que reflejaron la no presentación de la tarjeta sanitaria en el centro de salud.

Por nacionalidades, 175 españoles, el 47%; y 75 marroquíes, el 20%, no presentaron la tarjeta cuando fue solicitada por el profesional que les atendió. El resto de la muestra, el 33% englobó a usuarios de otras naciones no muestreadas.

Por géneros, 100 hombres, el 27%; 94 mujeres, el 25%; y 181 niños/as, el 48%, no mostraron el documento requerido.

Por edades:

De 18 a 35 años, 143 usuarios no presentaron la tarjeta sanitaria, el 38%.

De 36 a 53 años, 113 pacientes, un 30%.

De 54 a 75 años, el 17%, 64 pacientes no tenían la identificación.

Más de 76 años, 55 pacientes, el 15% dice no tener la tarjeta sanitaria en el momento del trámite.

Por lo general los usuarios muestreados mostraron los siguientes comportamientos, el 25%, 94 usuarios revelaron una conducta de "comprensión" ante el apercibimiento del profesional sobre la necesidad de aportar la tarjeta sanitaria para los trámites o gestiones en el centro de salud. En cambio 225 pacientes, el 60% se "quejó" ante el administrativo que les atendió, y además 56, el 15%, presentó una actuación "agresiva", violenta.

En el **punto de información**. No presentaron la tarjeta sanitaria 800 usuarios, en los siguientes estratos muestreados:

Por nacionalidades, con un 43%, 344 usuarios españoles, el 32%, 256 marroquíes, y el resto, un 25% se encuentra repartido entre las naciones no muestreadas existentes en la zona estudiada.

Por géneros, el 29%, 232 hombres, el 22%, 176 mujeres, y el 49%, 392 niños/as no tenían la tarjeta sanitaria en el momento de realizar un trámite.

Por edades:

De 18 a 35 años, 328 usuarios, el 41% no presentaron la tarjeta sanitaria.

De 36 a 53 años, 280 pacientes, el 35%.

De 54 a 75, el 15%, 120 pacientes no tenían la identificación.

Más de 76 años, 72 pacientes, el 9%, expresan no tener la tarjeta sanitaria en el momento del trámite.

La totalidad de los usuarios muestreados, mostraron los siguientes comportamientos:

"Comprensión", el 21%, 168 usuarios evidenciaron esta conducta ante el aviso del profesional sobre la necesidad de aportar la tarjeta sanitaria para los trámites, en cambio 560 pacientes, el

70% se “quejó”, y por último 72 pacientes, el 9%, ejerció una conducta “agresiva” y violenta.

La similitud en los resultados (**Tabla**) de ambos sectores estudiados, se basaron en organización y unidad del centro de salud de atención primaria[4].

Se aprecian diferencias en cuanto al volumen de trámites, mayor en el punto de información, teniendo en cuenta que habitualmente las gestiones son más rápidas, y también el horario al público más amplio para el usuario[5], que en la unidad administrativa.

La respuesta ante la negativa del profesional para realizar el proceso sin tarjeta o documentación anexa se dispara porcentualmente en la “queja”, quedando la “compresión” y la “agresividad” bastante disminuidos e igualados en los porcentajes.

Es muy interesante resaltar las diferencias por nacionalidades, ya que ante el mismo número de usuarios muestreados, los marroquíes aportan la tarjeta en la mayoría de las ocasiones, por el contrario, los españoles lo hacen en menor medida. Es apreciable la preocupación de los extranjeros por estar identificados mediante la tarjeta sanitaria, mientras los españoles no lo hacen habitualmente como deberían.

Los niños/as resultaron ser los colectivos estudiados en el apartado géneros que en mayor número no aportaban la tarjeta, al tratarse de recién nacidos que aún no han recibido este documento, o bien padres que ante una situación de alarma acuden al centro de salud sin apenas documentación, de cualquier forma quedó pendiente para otro estudio.

A mayor edad en el tramo muestreado, mayor porcentaje en la presentación de la tarjeta sanitaria, explicando este hecho que en edades avanzadas aumenta la responsabilidad de contar con la tarjeta, y presentarla.

No entregar la tarjeta no significa que no se posea, el análisis recoge sólo la no aportación para la identificación del usuario en el momento de ser solicitada en el centro de salud para realizar trámites, quedando pendiente si en realidad la tiene, para otro estudio.

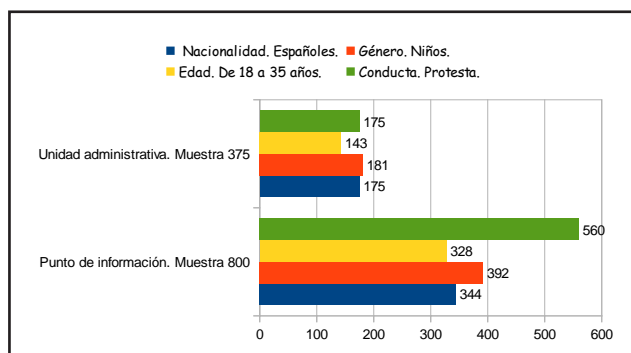


Tabla. Comparativa entre las dos zonas estudiadas. Se contrastaron los estratos que no presentaron la tarjeta en un mayor número de trámites.

REFERENCIAS

- Orden de 07 de noviembre de 2011 por la que se establece el procedimiento de expedición y activación de la tarjeta sanitaria de Andalucía a los andaluces y andaluzas en el exterior. Boletín Oficial de la Junta de Andalucía 2011; 229: 9-11 URL: <http://www.juntadeandalucia.es/boja/2011/229/boletin.229.pdf>
- Real Decreto 2583/1996, de 13 de diciembre, de estructura orgánica y funciones del Instituto Nacional de la Seguridad Social y de modificación parcial de las correspondientes a la Tesorería General de la Seguridad Social. Boletín Oficial del Estado 1996; 86: 107-111. URL: <http://www.boe.es/boe/dias/1997/01/03/pdfs/A00107-00111.pdf>
- Ley General de Sanidad 14/1986 de 25 de Abril. Boletín Oficial del Estado 1986; 102: 15207-25. URL: <http://www.juntadeandalucia.es/boja/1998/74/d1.pdf>
- Decreto 197/2007 de 3 de julio que regula la estructura, organización y funcionamiento de los servicios de atención primaria. Boletín Oficial de la Junta de Andalucía 2007; 140:10-18. URL: <http://www.juntadeandalucia.es/boja/2007/140/boletin.140.pdf>
- Decreto 262/1988, de 2 de agosto, por el que se establece el Libro de Sugerencias y Reclamaciones. Boletín Oficial de la Junta de Andalucía 1988; 73: 4016-17 URL: <http://www.juntadeandalucia.es/boja/1988/73/d4.pdf>

Trastornos de Déficit de Atención e Hiperactividad en adultos, un gran desconocido

Attention Deficit Hyperactivity Disorder in primary care in adults, the great unknown

M^a Ángeles Moreno Fontiveros¹, M^a Victoria Rodríguez Acosta², M^a José Martínez Vera³, Inmaculada Vázquez Cruz¹

¹ Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. AGS Osuna (Sevilla)

² Hospital Regional Universitario de Málaga

³ Médico de Atención Primaria. AGS Osuna (Sevilla)

Estimado editor:

El Trastorno del déficit de atención con/sin hiperactividad (TDAH) es la patología neuropsiquiátrica crónica más prevalente en pediatría. El TDAH es un trastorno que evoluciona a lo largo de la vida del paciente, una gran parte de los pacientes diagnosticados en edades tempranas seguirán presentando sintomatología durante la adolescencia y edad adulta. La prevalencia de TDAH en niños es del 4-12 %; de éstos, dos tercios continuaran con sintomatología en la edad adulta (un 50 % lo hará en remisión parcial)(1).

Desde Atención Primaria tendremos que responder a las necesidades de estos pacientes cuando llegan a nuestras consultas tras finalizar el periodo de atención por pediatría y detectar nuevos casos. En la práctica clínica habitual, el TDAH en adultos está infradiagnosticado, y por tanto, incorrectamente tratado, a pesar de que se ha demostrado que este trastorno genera un alto coste social y personal(2,3). Este problema responde a diversos motivos(4), de los que podemos destacar que la clínica del TDAH en el adulto es más larvada que en el paciente pediátrico, disminuyendo la hiperactividad y la impulsividad, aunque la inatención se mantiene a lo largo de la vida(3). Por otro lado, existen en el colectivo sanitario una serie de ideas preconcebidas sobre la enfermedad, como por ejemplo, que el TDAH es un trastorno infantil que remite en la adolescencia, que no se dispone de instrumentos clínicos para evaluar el TDAH en adultos, o que el TDAH en adulto no es tan grave como otros trastornos psiquiátricos,... todos ellos erróneos. Existe poca formación sobre esta patología dirigida al médico de Atención Primaria; aspectos como el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes en edad adulta, deben ser conocidos, dada la alta prevalencia estimada y el aumento de su diagnóstico en la edad pediátrica. También es necesario señalar que los adolescentes y adultos con TDAH tienen dificultades para mantener la adherencia al tratamiento, dado las características propias del trastorno, especialmente aquellos con comorbilidades, y los cambios emocionales propios de la adolescencia.

La alta frecuencia de este diagnóstico en la edad pediátrica en los países occidentales plantea el dilema de si se está sobrediagnosticando y sobremedicando a la población. No obstante, la eficacia general de los tratamientos actuales (farmacológicos y conductuales) y las graves repercusiones que genera la ausencia de diagnóstico y el abandono del seguimiento y tratamiento de estos pacientes, no ofrece duda sobre la necesidad de realizar un abordaje correcto; y para ello es imprescindible el papel del médico de Atención Primaria.

REFERENCIAS

1. Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med.* 2006;36:159-65.
2. Campayo J, Santed MA, Cerdan C, Alda M. Tratamiento del trastorno por déficit de atención. *Aten Primaria* 2007;39(12):671-4.
3. Martin A. The hard work of growing up with ADHD. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1575-7.
4. Wilens TE, Dodson W. A clinical perspective of attention-deficit/hyperactivity disorder into adulthood. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1301-11

Presentación atípica de síndrome coronario agudo en paciente joven

Atypical presentation of acute coronary syndrome in young patient

María Sierra Girón Prieto¹, Gema García Prieto², Margarita Martínez-Zaldivar Moreno³

¹ Médico de Familia. C.S Atarfe. Distrito Metropolitano-Granada

² Grado en Enfermería

³ Médico de Familia. C.S Atarfe. Distrito Metropolitano-Granada

Estimado editor:

En el Síndrome Coronario Agudo (SCA) el síntoma cardinal es el dolor torácico opresivo, retroesternal, irradiado a cuello, mandíbula o miembro superior izquierdo y/o asociado a náuseas o vómitos pero en ocasiones tiene presentaciones atípicas (localizado en epigastrio, carácter punzante, características pleuríticas o dolor en brazos). El caso clínico que se presenta enfatiza la necesidad de no obviar las presentaciones atípicas para realizar un diagnóstico precoz y un correcto abordaje de la patología (1).

Paciente de 28 años de edad que consulta de madrugada en el servicio de urgencias extrahospitalarias por dolor intenso desde la noche anterior en ambos tríceps que no cedía a analgesia con antiinflamatorios no esteroideos. Como antecedentes personales destacan obesidad tipo I, hipertensión arterial en tratamiento con enalapril con buen control y fumadora 1 paquete al día. El día anterior había estado realizando sobre-esfuerzo en domicilio. A la exploración presentaba miembros superiores con dolor a la palpación de ambos tríceps y ambos trapecios sin apreciarse contractura muscular y exploración neurovascular distal normal. Resto de la exploración neuro-

lógica, cardiorespiratoria, abdominal y miembros inferiores normal. Presentaba las siguientes constantes: tensión arterial: 150/100, frecuencia cardíaca: 84, saturación de Oxígeno: 99%, glucemia: 124. Durante la exploración clínica comienza con labilidad emocional, incremento del dolor y empeoramiento del estado general con náuseas y vómitos y sensación de opresión torácica. En este momento se canaliza vía venosa periférica con analgesia (paracetamol, dexketoprofeno, metoclopramida y tramadol subcutáneo) además de captopril 25 y nitroglicerina 0.4 sublingual y se realiza electrocardiograma (figura 1) objetivándose ritmo sinusal, 70 latidos por minuto sin alteraciones agudas de la repolarización. Se realizan electrocardiogramas seriados sin evidenciarse cambios en los mismos con dolor y sin dolor referido por la paciente.

El diagnóstico diferencial debe incluir principalmente en esta paciente dolor osteomuscular, dolor torácico, Síndrome Coronario Agudo Sin Elevación del ST (SCASEST), disección aórtica y pericarditis. Se procede a su traslado hospitalario para estudio con pruebas complementarias siendo ingresada en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) tras presentar elevación de marcadores cardíacos (troponina I y mioglobina) estableciéndose diagnóstico

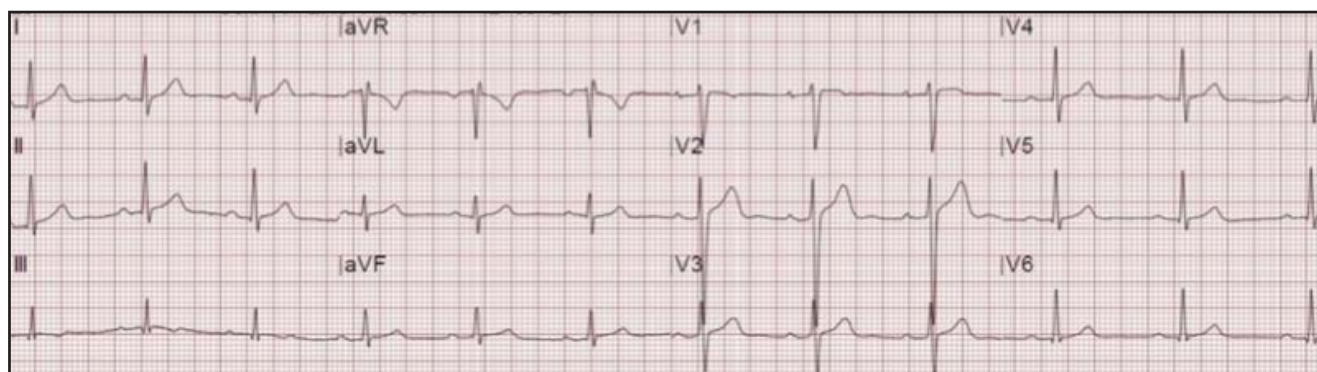


Figura 1

de SCASEST. Permanece allí durante 3 días y posteriormente fue estudiada por Cardiología y por Hematología para descartar trastornos hematológicos subyacentes con posterior seguimiento en Atención Primaria para control de Factores de Riesgo Cardiovascular (FRCV).

Las manifestaciones clínicas atípicas en los pacientes con Síndrome Coronario Agudo (SCA) se explican por una estimulación nerviosa de fibras simpáticas y parasimpáticas asociadas a la isquemia cardiaca. Cuando el Síndrome Coronario Agudo (SCA) cursa con este tipo manifestaciones como el caso presentado u otros publicados en la literatura con otalgia bilateral y odinofagia (1) supone un reto diagnóstico para el médico. Además recientemente se ha descrito una mayor dificultad para el manejo clínico de mujeres jóvenes con SCA en ausencia de dolor precordial y que cursa con ansiedad (2).

Hay que valorar al paciente en su conjunto para detectar presentaciones atípicas de patologías frecuentes como este caso (SCASEST) y sin cuyo manejo integral y rápido diagnóstico hubiera dificultado la buena evolución del mismo. A pesar de tratarse de una paciente joven, los FRCV y la clínica que presentaba debían ser tenidos en cuenta en la evaluación diagnóstica (3).

REFERENCIAS

1. Ocak U, Avşaroğulları L, Kaya MG, Özmen Y, Taşlıdere B, Güldeste EA, Yakar Ş. Acute coronary syndrome presenting with earache and sore throat. *Am J Emerg Med*. 2014 May;32(5):487.e5-6
2. Pelletier R, Humphries KH, Shimony A, Bacon SL, Lavoie KL, Rabi D, Karp I, Tsadok MA, Pilote L; GENESIS-PRAXY Investigators. Sex-related differences in access to care among patients with premature acute coronary syndrome. *CMAJ*. 2014 Apr 15;186(7):497-504.
3. Shaw LJ. Why global risk scores fail to detect at-risk young women and men with acute coronary syndromes. *Can J Cardiol*. 2014 Jan;30(1):12-3.

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES DE ACTUALIDAD MÉDICA

NORMAS GENERALES

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

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

ENVÍO DE MANUSCRITOS

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

NORMAS ESPECÍFICAS PARA CADA TIPO DE ARTÍCULO

ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

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

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

6. Una figura podrá estar a su vez formada por una composición de varias.

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

ARTÍCULO ORIGINAL DE DOCENCIA

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

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

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

ARTÍCULO DE REVISIÓN

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

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

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

CASOS CLÍNICOS

Se permitirá la elaboración y envío de casos clínicos interesantes y que tengan un mensaje que transmitir al lector. No se con-

templarán casos clínicos habituales sin interés para la comunidad científica. La longitud máxima de los casos será de 1500 palabras distribuidas en una Introducción, Caso Clínico y Discusión. El resumen tendrá una extensión máxima de 150 palabras y no necesitará ser estructurado. Se permitirá un máximo de 3 figuras o tablas. El número máximo de referencias bibliográficas será de 10.

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

CARTAS AL EDITOR

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

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

CRÍTICA DE LIBROS

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

CARACTERÍSTICAS FORMALES EN LA REDACCIÓN DEL MANUSCRITO

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

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

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

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

- Indicar las Instituciones en las que Trabajan o proceden los autores
 - Incluir el nombre completo, dirección, e-mail y teléfono del Autor para la Correspondencia
 - Título breve: Sin superar los 50 caracteres
 - Añadir el número de palabras sin incluir el abstracts y el número de tablas y figuras si procede
 - Segunda página o Página de Resumen y palabras clave
- Se deberá incluir un Resumen si procede según el tipo de manuscrito elegido, en el que deberá incluirse unos Objetivos (indicar el propósito del estudio de forma clara y breve), Métodos (indicando el diseño del estudio, pruebas realizadas, tipo de estudio, selección de pacientes y estudio estadístico), Resultados (los más significativos con su estudio estadístico correspondiente) y Conclusiones (énfasis en lo más importante de lo obtenido en el estudio).
- A continuación se incluirán de 3 a 6 palabras clave.
- Tercer página o Página de Resumen y palabras clave en Inglés
- Siguiendo las mismas recomendaciones anteriormente descritas pero en Inglés.
- Texto y Cuerpo del manuscritos con sus diferentes apartados
 - Introducción: Se incluirán los antecedentes más importantes, así como los objetivos del estudio a realizar.
 - Material y Métodos: Es la parte fundamental y más crítica del manuscrito. Es conveniente especificar el período de estudio, el tipo de población, el diseño del estudio, los procedimientos e instrumentos utilizados en el estudio, así como especificar los criterios de inclusión y de exclusión en el estudio. Deberá incluirse el tipo de estudio estadístico realizado según las características de las variables analizadas y estudiadas. Además se añadirá si cumple con los requisitos éticos del comité del centro donde se ha llevado a cabo el estudio.
 - Resultados: Deben ser claros, concisos y bien explicados. Se intentará resumir parte de ellos en tablas para evitar confusión durante su lectura. Se recomienda no repetir información de las tablas o gráficos en el texto.
 - Discusión: Deberán discutirse los resultados obtenidos con respecto a los datos existentes en la literatura de una forma clara y científicamente adecuada. Se evitará repetir comentarios o datos contemplados en los apartados anteriores en la medida de lo posible.
 - Conclusiones: Se deberán destacar los aspectos más importantes de los datos obtenidos de forma breve y con mensajes directos.
 - Agradecimientos
 - Referencias o Bibliografía: Se incluirán las citas que el autor o autores hayan utilizado en la elaboración del manuscrito y quede constancia de ellas en el texto. Deberán ser ordenadas según su aparición en el texto y ser incluidas dentro del mismo entre paréntesis y con números arábigos. En general, se deberán referenciar siguiendo las normas Vancouver. Se expresan diferentes ejemplos a continuación para facilitar la labor de los autores. En caso de que su tipo de cita no aparezca entre los ejemplos le rogamos revise las normas Vancouver.
 - Artículo: Deberán incluirse todos, a menos que haya más de 6, en cuyo caso se pondrán los tres primeros y et al. Ej: Nisengard R, Bascones A. Invasión bacteriana en la enfermedad periodontal. Av odontotoestomatol. 1987; 3: 119-33
 - Suplemento de un volumen: Shen HM, Zhang KF. Risk assesment

- 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

of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect.* 1994; 102 Supl 1: 275-82.

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

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

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

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

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

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

- Tablas

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

- Figuras

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

RESPONSABILIDADES Y PRINCIPIOS ÉTICOS

TRABAJOS CON PERSONAS Y ANIMALES

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

PERMISOS

En el caso de que el autor o autores de un trabajo quieran presentar algún gráfico, tabla o dato de publicaciones ya presentadas deberán obtener por ellos mismos el permiso correspondiente para poder hacerlo. Dicho permiso tendrá que quedar reflejado por escrito y puesto en conocimiento del Editor de la revista ACTUALIDAD MÉDICA.

En el caso de que una institución o patrocinador haya participado en el estudio se requiere de forma explícita su permiso para la publicación de los resultados de la investigación. En el caso que se presente información relativa a un paciente cuya identidad pueda verse afectada por la publicación de diversos datos, se requerirá por escrito el consentimiento del mismo.

DUPLICACIÓN DE MATERIAL

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

CONSENTIMIENTO INFORMADO

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

CONFLICTO DE INTERESES

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

AUTORÍA

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

DERECHOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL Y PROCESO EDITORIAL

COPYRIGHT

La Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental como propietaria de la revista ACTUALIDAD MÉDICA se encargará de salvaguardar los derechos de la autoría del manuscrito. Se leerán a los autores los derechos de autoría y de cesión de los mismos a la revista ACTUALIDAD MÉDICA, mediante la cumplimentación del correspondiente documento (ver documento). El autor de correspondencia estará obligado a declarar si se trata de un trabajador para el gobierno

de Reino Unido, Canadá, Australia o Estados Unidos o algún tipo de relación contractual con estas instituciones. En el caso de ser empleado en los Estados Unidos deberá especificarse el número de contrato, y si la investigación ha recibido fondos de los EEUU o algún autor pertenece al Howard Hughes Medical Institute deberá especificarse obligatoriamente.

La firma y aprobación del copyright incluirá:

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

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

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

PROCESO EDITORIAL Y DE REVISIÓN

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

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

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

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

En el caso extremo en el que los autores quieran realizar cambios no permitidos antes de la publicación definitiva del artículo o

vulneren los principios anteriormente comentados, el Comité Editorial de ACTUALIDAD MÉDICA tendrá la potestad para no publicar el artículo.

AGRADECIMIENTO Y LISTADO DE REVISORES

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

POLÍTICA EDITORIAL Y PUBLICIDAD

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

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

El Comité Editorial.

Diciembre de 2012.

VII PREMIO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN ONCOLÓGICA MARÍA JULIA CASTILLO CONVOCATORIA 2014

OBJETIVOS

Promover la investigación
oncológica

Apoyar su desarrollo científico

Reconocer la labor realizada
por los investigadores

EL PREMIO

Cuya dotación es de **6000 €**,
se concederá al mejor trabajo
publicado por investigadores
españoles, en revistas nacionales
o extranjeras, en el ámbito de la
oncología básica o clínica en el
año 2014

Bases de la convocatoria
en la página web de la fundación
www.fundacionanticancer.es

CONVOCA



FUNDACIÓN BENÉFICA ANTICÁNCER
San Francisco Javier y Santa Cándida
Gran Cruz de Beneficencia, Distrito Blanco

COLABORAN



Facultad de Medicina
Universidad de Granada



Real Academia de Medicina y Cirugía
de Andalucía Oriental
Granada

ACTUALIDAD M É D I C A

www.actualidadmedica.es



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