

RELACIÓN ENTRE VITAMINA D Y FACTORES DE RIESGO VASCULAR



La Real Academia de Medicina, la balneoterapia y el proyecto Termadomo

Prevalencia de los Trastornos del Sueño en Universitarios

Estudio de factores litogénicos en hombres y mujeres con litiasis urinaria recidivante en el área norte de Almería

Estudio de eficacia del producto factor de crecimiento epidérmico + ácido hialurónico fórmula

Estudio piloto para la implantación del estudio metabólico en pacientes con litiasis urinaria en un hospital comarcal siguiendo recomendaciones del proceso asistencial urolitiasis

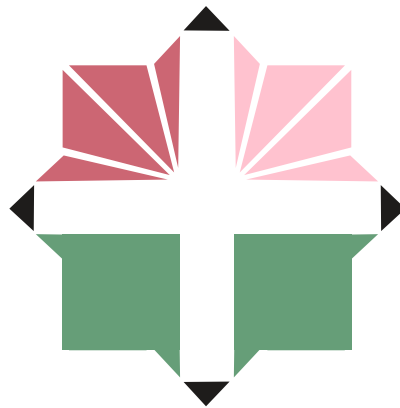
Varón de 62 años con fenómeno de Raynaud *

La terapia con células madre en la degeneración del epitelio pigmentario de la retina

Diagnostico desde atención primaria de un adolescente con trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH)

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

Comité editorial

Editor

Salvador Arias Santiago
Complejo Hospitalario de Granada. España

Editores adjuntos

Miguel González Andrades
Harvard Medical School, Boston, MA. EEUU

Miguel Ángel Arrabal Polo
Hospital de Huerzal Overa (Almería). España

Juan Jiménez Jaimez
Complejo Hospitalario de Granada. España

Miguel Ángel Martín Piedra
Facultad de Medicina de Granada

Comité científico y asesor

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

Jorge Alvar Ezquerro
OMS
Ginebra, Suiza

Juan Rodés Teixidor
Hospital Clinic
Barcelona, España

Pasquale Quattrone
Istituto Nazionale dei Tumori
Milán, Italia

Comité de redacción

Luis Javier Aróstegui Plaza
M. Nieves Gallardo Collado
Cristina Chinchilla Martínez
Alonso Gómez Torres
Álvaro Yus Fernández

Publicación cuatrimestral
(3 números al año)

© 2015. 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.

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. Miguel Guirao Piñeyro
Presidente de la Asociación
de Antiguos Alumnos de la Facultad
de Medicina de la Universidad de Granada

José María Segovia de Arana
Real Academia Nacional de Medicina
Madrid, España

Antonio Rendas
Universidade Nova de Lisboa
Portugal

Andrés Castell
Universidad Nacional Autónoma de
México. México DF, México

Duarte Nuno Vieira
Universidade de Coimbra,
Coimbra, Portugal

Alice Warley
King's College
Londres, Reino Unido

Robert Brown
University College
Londres, Reino Unido

Sebastián San Martín
Universidad de Valparaíso
Valparaíso, Chile

Antonio Alcaraz Asensio
Hospital Clinic
Barcelona, España

Diseño y maquetación

ARP Producciones

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

Imprenta

Gráficas Alhambra

Revista editada por:



Real Academia de Medicina y Cirugía
de Andalucía Oriental
Granada



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

© 2015. Actual. Med. Todos los derechos reservados

Actualidad Médica incluida en Latindex, IME y Google Scholar

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

EDITORIAL

- 65** La Real Academia de Medicina, la balneoterapia y el proyecto Termadomo
The Royal Academy of Medicine, balneotherapy and the Termadomo Project

ORIGINAL

- 66** Prevalencia de los Trastornos del Sueño en Universitarios
Prevalence of sleeping disorders in college students
Nadia Tuyani Solimán et al
- 71** Estudio de factores litogénicos en hombres y mujeres con litiasis urinaria recidivante en el área norte de Almería
Study of lithogenic factors in men and women with recurrent nephrolithiasis in the north area of Almería
Maria del Carmen Cano-García et al
- 76** Estudio de eficacia del producto factor de crecimiento epidérmico + ácido hialurónico fórmula
Study Of The Efficacy Of Epidermal Growth Factor + Hyaluronic Acid Formulated Product
Inmaculada Vivó Sesé et al
- 81** Estudio piloto para la implantación del estudio metabólico en pacientes con litiasis urinaria en un hospital comarcal siguiendo recomendaciones del proceso asistencial urolitiasis
Pilot study for the implementation of metabolic study in patients with urinary stones in a local hospital following recommendations of urolithiasis asistencial process
Miguel Ángel Arrabal-Polo et al
- 84** Relación entre vitamina D y factores de riesgo cardiovascular
Relation between vitamin D and cardiovascular risk factors
María del Mar Díaz Alcázar et al

REVISIÓN

- 88** La terapia con células madre en la degeneración del epitelio pigmentario de la retina
Stem cell therapy in degeneration of the retinal pigment epithelium
María Jesús Chaves-Samaniego et al

CASO CLÍNICO

- 94** Diagnostico desde atención primaria de un adolescente con trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH)
Diagnosis of attention deficit disorder with hyperactivity (adhd) in primary care
María Angeles Moreno Fontiveros et al
- 98** Varón de 62 años con fenómeno de Raynaud
A 62-year-old male with Raynaud's phenomenon
Pablo Conde-Baena et al

CARTAS AL EDITOR

- 101** Ictiosis adquirida: un signo de malignidad
Acquired ichthyosis: a sign of malignancy
Cintia Arjona-Aguilera et al
- 103** Utilidad de MALDITOF-MS para identificación de uropatógenos desde muestra directa
Use of MALDITOF-MS for direct identification from urine
María de la Paz Casas-Hidalgo et al
- 105** Real decreto 477/2014, la excepción hospitalaria en terapia avanzada
Royal decree 477/2014, the hospital exemption for advanced therapy
Jose María IPamo-Larrauri et al

La Real Academia de Medicina, la balneoterapia y el proyecto Termadomo

The Royal Academy of Medicine, balneotherapy and the Termadomo Project

El termalismo desde su práctica en la antigüedad clásica hasta su progresiva incardinación en la medicina científica ha generado una importante documentación generalmente dispersa que desde el siglo XVIII ha sido recopilada y depositada en las Reales Academias de Medicina y, en su caso, en algunos departamentos y bibliotecas universitarias.

La documentación que sobre la medicina balnearia poseen las Reales Academias territoriales es, por tanto, única en España al recoger no solo las indicaciones terapéuticas utilizadas en su día y las bases científicas que las sustentaban sino las características geográficas, naturales y sociales vinculadas a los establecimientos balnearios en los que se aplicaba dicha medicina. La información existente constituye un patrimonio documental de primera magnitud que lamentablemente no está, en general, digitalizado y cuya pérdida sería por completo irrecuperable.

La Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental posee en este sentido una rica documentación sobre la medicina balnearia, con datos geográficos, geológicos, naturales, físico-químicos, clínicos, terapéuticos y etnográficos, vinculados a los numerosos establecimientos balnearios existentes en su ámbito territorial, en concreto a los centros termales que se localizan en las provincias de Almería, Granada, Jaén y Málaga. Dicha documentación es necesario no solo preservarla sino ponerla, además, al servicio de la sociedad tanto para investigar como para difundir con verdadero rigor histórico este ámbito de la medicina

En el curso de los dos últimos años la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental ha comenzado, en el marco del proyecto europeo MAS-MED TERMADOMO, financiado con fondos FEDER y gestionado por la Diputación Provincial de Granada, a desarrollar dos acciones destinadas al cumplimiento de los objetivos arriba enunciados. Por un lado la recopilación, con las nuevas tecnologías digitales, de la documentación balnearia histórica existente en la Real Academia y su catalogación e indexación para su acceso público y gratuito a través del Archivo histórico digital de la Real Academia. El Archivo Digital es un sistema de gestión de documentos electrónicos y sus metadatos que son guardados con criterios de archivo, y gestionables mediante un servicio que estará vinculado a la página web de la Academia. La colaboración de la Academia con el proyecto TERMADOMO tiene también por

objetivo elaborar, en el marco de dicho proyecto, cuadernos audiovisuales de divulgación con la información científica actualizada de los balnearios existentes en la provincia de Granada. Dichos cuadernos serán también accesibles a través del Aula Audiovisual de difusión del conocimiento que la Academia dispone en su página web.

Aunque se ha podido digitalizar gran parte de los documentos relacionados con los balnearios de Granada es necesario hacer lo propio con los pertenecientes a las provincias de Almería, Jaén y Málaga para lo cual es imprescindible que, en tal sentido, la Real Academia pueda establecer algún tipo de colaboración semejante con instituciones de dichas provincias para hacer asimismo accesible la rica documentación histórica que sobre los balnearios existentes en las mismas se conservan en sus archivos.

Actualidad Médica considera que este tipo de actividades, la mayor parte de las veces desconocidas por nuestra sociedad, contribuyen a enriquecer a la misma con un patrimonio médico cultural que, custodiado en este caso por la Academia, pertenece a la propia sociedad al haber sido generado por ella en el curso de los años. Al hacerse visible y accesible dicha documentación la sociedad toma también conciencia, como sucede en otras muchas ocasiones, de la rica tradición médica que durante los dos últimos siglos se ha ido desarrollado y acumulando en España en paralelo con lo que ha ocurrido en el resto de los países europeos. Con el objeto de facilitar la difusión de la documentación existente en los Archivos de la Academia nuestra Revista colaborará en promover y divulgar dichos documentos digitales incorporando los enlaces correspondientes en sus distintos números. Asimismo, y con el objetivo de potenciar la difusión de los mismos, procurará estimular y acoger artículos que, con todas las garantías de rigor y calidad que exige la revista, canalicen la investigación desarrollada a partir de la documentación existente en dichos archivos.

En síntesis la colaboración de la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental con el proyecto TERMADOMO, que la Actualidad Médica valora muy positivamente, ha permitido y debe seguir permitiendo en el futuro que a través de la red llegue a nuestra sociedad un valioso e histórico material archivístico que hasta el presente había estado solo disponible en papel con las posibilidades y las limitaciones que ello necesariamente implica.

Prevalencia de los Trastornos del Sueño en Universitarios

Prevalence of sleeping disorders in college students

Tuyani Solimán, Nadia¹; Román Gálvez, María Rosario²; Olmedo Requena, Rocío¹; Amezcua Prieto, Carmen¹

¹Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Granada.

²Área de Gestión Sanitaria Sur de Granada. Unidad de Gestión Clínica Motril-Centro.

Resumen

Introducción: El sueño es fundamental para alcanzar un óptimo funcionamiento tanto físico como mental. En estudiantes universitarios, los problemas relacionados con el sueño repercuten sobre la actividad diurna, pudiendo incluso afectar a su rendimiento académico. Los objetivos de nuestro estudio son analizar la prevalencia de insomnio en una población universitaria y los posibles factores asociados a dicho insomnio.

Métodos: Se trata de un estudio transversal, con una muestra de 196 estudiantes universitarios, fundamentalmente de la Universidad de Granada. Como instrumento de medida se utilizó la Escala Atenas de Insomnio (EAI) constituida por 8 ítems, considerando como insomnes aquellos sujetos que alcanzaban una puntuación igual o superior a 8, oscilando el rango entre 0 y 24.

Resultados: La prevalencia de insomnio en la muestra fue de un 18,4% (IC 95% 12,90%-23,84%). Se pudo demostrar la asociación inversa entre el nivel de actividad física y el insomnio, de manera que cuando aumenta el nivel de actividad física disminuye la prevalencia de insomnio.

Conclusión: Los problemas de sueño en la población estudiada se encuentran relacionados con la duración total del mismo y no tanto con la calidad, traduciéndose esto en una somnolencia diurna que conlleva una afectación del bienestar. Los resultados sugieren que la prevalencia de insomnio puede estar relacionada con otros hábitos de vida.

Abstract

Introduction: Sleeping is essential for optimal physical and mental functioning. In college students, the problems related to sleeping impact on daily activity can even affect their academic performance. The aims of our study were to analyze the prevalence of insomnia in a university population and the possible factors associated with this insomnia.

Methods: It's a cross-sectional study with a sample of 196 college students, mainly from the University of Granada. As a measuring instrument we used the Athens Insomnia Scale (EAI) consisting of 8 items, considering insomniac subjects who achieved a score equal to or greater than 8, varying the range between 0 and 24.

Results: The prevalence of insomnia in the sample was 18.4% (95% CI 12.90% -23.84%). Inverse association between physical activity level and insomnia could be demonstrated.

Conclusion: Sleeping problems in this population are related to the total duration and not so much the quality, translating this into a daytime sleepiness that entails a welfare involvement. The results suggest that the prevalence of insomnia may be related to other lifestyle habits.

Palabras clave: sueño, universitarios, factores asociados, insomnio, nivel de actividad física

Keywords: dream, university, associated factors, insomnia, physical activity level

INTRODUCCIÓN

El sueño es fundamental para mantener una adecuada salud tanto física como mental. A pesar de ello, tal y como recoge Smith et al. en un metaanálisis llevado a cabo en Estados Unidos, tan sólo un tercio de los pacientes con insomnio consulta este problema con su médico, y únicamente un 5% busca tratamiento (1).

El insomnio es definido como la dificultad para conciliar o

mantener el sueño, o una mala calidad del mismo, que se presenta como mínimo tres veces por semana durante al menos un mes. Esta dificultad para dormir genera una excesiva preocupación en el sujeto que la sufre, contribuyendo a perpetuar el problema (2).

Para el estudio del insomnio utilizamos la Escala Atenas de Insomnio de 8 ítems (EAI-8) desarrollada por Soldatos y cols. (3) basada en la definición de insomnio del CIE-10 (2), y validada al español por Nenclares y Jiménez (4).

Una revisión sobre la Epidemiología del insomnio publicada en 2002 recoge que la prevalencia de insomnio varía entre un 5% y un 50% en función de los criterios diagnósticos utilizados (5). Así, Ohayon recoge que si se define como insomnio únicamente la presencia de síntomas nocturnos, la prevalencia se sitúa entre el 30% y el 48%; si además tenemos en cuenta las repercusiones diurnas, la prevalencia disminuye al 9%-15%, muy similar a lo que ocurre si tenemos en cuenta la insatisfacción con la cantidad y calidad (8%-18%). Si por el contrario, consideramos para el diagnóstico de insomnio los criterios del DSM IV (6), la prevalencia disminuye al 6% (5).

Al igual que ocurre en población general, en población universitaria la frecuencia de insomnio varía atendiendo al criterio diagnóstico utilizado. Así, en estudiantes universitarios de Texas la prevalencia de insomnio crónico fue del 9,5% (7) utilizando los criterios del DSM V (8). Sin embargo, un estudio llevado a cabo en Hong Kong (9) reportó una prevalencia del 68,6% utilizando el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh (10).

Con frecuencia, la mala higiene del sueño es la responsable de los problemas de insomnio en universitarios (11), caracterizada por una peor calidad del sueño, mayor latencia, mayor número de perturbaciones y mayor disfunción diurna entre los consumidores de cafeína, alcohol y tabaco (12). Además se ha demostrado que la ausencia de sueño adecuado podría llegar a afectar el rendimiento académico (13) y se ha relacionado con una mayor probabilidad de presentar complicaciones como la obesidad (14, 15, 16), ansiedad, estrés, depresión y mayor consumo de hipnóticos y estimulantes. (7, 9).

Asimismo, se ha destacado el importante papel que podría tener la actividad física sobre el sueño, tanto en la prevención de trastornos como en el tratamiento de problemas relacionados con el mismo. (11, 17-20).

Por todo lo anteriormente mencionado, dado que la etapa universitaria es un momento en el que se consolidan estilos de vida, creemos importante el estudio del insomnio en población universitaria, considerando los siguientes objetivos: estudiar la prevalencia de insomnio y sus síntomas en una muestra de universitarios y analizar los posibles factores asociados a dicho insomnio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio transversal en estudiantes, fundamentalmente de la Universidad de Granada. Los participantes fueron invitados a participar en el estudio mediante el envío a su correo electrónico y/o redes sociales de una encuesta diseñada *ad hoc* a través de la aplicación *limesurvey*, sugiriéndoles al mismo tiempo que invitaran a sus contactos. Esta forma de captación de la muestra y el carácter voluntario de la participación podrían haber dado lugar a un sesgo de selección. Las características de la muestra se detallan en los resultados.

Como único criterio de inclusión para considerar los datos se exigió que se estuviera cursando alguna titulación universitaria o postgrado.

Como fuente de información para valorar la variable principal del estudio, la falta de sueño en los universitarios, además del resto de variables recogidas, se empleó un cuestionario online anónimo <https://test.ugr.es/limesurvey/index.php?sid=11826&newtest=Y&lang=es>, constituido por la versión en español de la Escala Atenas de Insomnio (EAI-8) (4), y otras variables de interés.

Variables recogidas:

Escala Atenas de insomnio:

– Variables que evalúan las dificultades para dormir desde un punto de vista cuantitativo:

1. Inducción retrasada del sueño
2. Despertares durante la noche
3. Despertar final antes de lo deseado
4. Duración insuficiente del sueño

– Variables que evalúan las dificultades para dormir desde un punto de vista cualitativo:

1. Calidad general del sueño

– Variables que evalúan el impacto diurno:

1. Sensación de bienestar durante el día
2. Funcionamiento físico y mental durante el día
3. Somnolencia durante el día

Todos estos ítems se contestan en una escala de 0 a 3 puntos, donde 0 es la ausencia de problema y 3 el mayor grado de severidad; toda la información se recogió haciendo referencia a la última semana, sin indicar una frecuencia mínima en la que debieran aparecer dichas manifestaciones. La puntuación total de la EAI se obtiene de la suma de las puntuaciones de cada ítem, que como resultado arrojaría un valor que podría ser como mínimo de 0 y como máximo de 24. Consideramos como insomnes aquellos sujetos que obtuvieron una puntuación igual o superior a ocho en la EAI (21,22).

Otras variables: a) Sexo (hombre, mujer), b) fecha de nacimiento, c) estudios que cursa (Medicina y Ciencias de la Salud, ciencias experimentales, ciencias de la vida, ingeniería y arquitectura, ciencias sociales, ciencias jurídicas, ciencias económicas y empresariales, humanidades, otros), d) curso que estudia (primero de grado, segundo de grado, tercero de grado, cuarto de grado, quinto de licenciatura o ingeniería o arquitectura, sexto de licenciatura o ingeniería o arquitectura, máster oficial, doctorado, otros), e) nivel de actividad física (se pide a los encuestados que se clasifiquen en alguna de las siguientes categorías: totalmente sedentaria, ligeramente activa, moderadamente activa, muy activa), f) peso corporal percibido en relación a la estatura (bastante mayor de lo normal, algo mayor de lo normal, normal, por debajo de lo normal).

En cuanto al análisis de datos, la información registrada se volcó en una base de datos excel y posteriormente fue analizada en el paquete estadístico SPSS en su versión 20.0. Se calcularon el rango, media y desviación estándar para las variables continuas, así como la distribución porcentual de las respuestas para las variables categóricas. Finalmente, para valorar la asociación entre el insomnio y el resto de variables estudiadas se construyeron modelos de regresión logística que permitieron obtener OR crudas y ajustadas, así como sus intervalos de confianza al 95%.

RESULTADOS

La muestra inicial estuvo compuesta por 222 sujetos, de los cuales 26 fueron descartados del estudio, bien por tratarse de personas que ya habían finalizado su formación universitaria, o bien porque no indicaron a qué se dedicaban en el momento de la participación. Por tanto, la muestra final estuvo constituida por 196 universitarios, de edad comprendida entre 18 y 58 años, con una edad media de 22,4, desconociéndose la edad del 3,5% de la muestra. En la Tabla 1 se detallan las características de la muestra.

VARIABLE	CATEGORÍA	FRECUENCIA (%)
Sexo	Mujeres	80,6
	Hombres	19,4
Edad	<25	83,2
	>=25	13,3
Área de conocimiento	Medicina y CS	87,8
	Otras titulaciones	12,2
Peso corporal percibido	Bastante mayor de lo normal	3,1
	Algo mayor de lo normal	19,4
	Normal	70,4
	Menor de lo normal	7,1
Nivel de actividad física	Totalmente sedentaria	13,8
	Ligeramente activa	40,3
	Moderadamente activa	35,7
	Muy activa	10,2

Tabla 1. Distribución de la muestra en función del sexo, la edad, el área de conocimiento, peso corporal percibido y nivel de actividad física.

En la tabla 2 se muestra la prevalencia de los distintos síntomas de insomnio en función de la gravedad en el total de universitarios (N=196). En ella se observa que las quejas de insomnio más prevalentes corresponden a la somnolencia (el 80,6% de los universitarios dicen que la sufren), seguida de una duración insuficiente del sueño (el 57,7% dice no dormir lo suficiente), la inducción retrasada del sueño (el 56,6% de los universitarios dice que tarda en quedarse dormido) y los despertares nocturnos (el 53,6% refiere despertarse durante la noche).

La prevalencia global de insomnio en la muestra de universitarios fue del 18,4% con un IC (95% 12,90%-23,84%). La puntuación media obtenida en la Escala Atenas de Insomnio fue de 4,82 puntos, con una puntuación mínima de 0 y una máxima de 16 puntos. La Tabla 3 refleja la prevalencia de insomnio en función de las variables sexo, edad, área de conocimiento, peso corporal percibido y nivel de actividad física. Es destacable la prevalencia de insomnio en función del nivel de actividad física, ya que, como se puede observar, a medida que aumenta el nivel de actividad física, disminuye la prevalencia de insomnio, con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,009$). Por otro lado, el insomnio parece ser más prevalente en universitarios de otras titulaciones que en Medicina y Ciencias de la Salud, aunque no encontramos diferencias significativas en este caso ($p=0,370$).

En la Tabla 4 se muestra el estudio de la asociación entre el insomnio y las variables mencionadas, tanto el análisis crudo como el ajustado. No se ha detectado asociación entre el insomnio y las variables sexo, edad, área de conocimiento y peso corporal percibido. Sin embargo, sí encontramos una asociación estadísticamente significativa entre el insomnio y el nivel de actividad física, de manera que a medida que aumenta el nivel de actividad física, disminuye el insomnio, con independencia del sexo, edad, peso corporal percibido y área de conocimiento.

CATEGORÍAS DE LOS REACTIVOS	FRECUENCIA (%)	IC (95%)
Inducción del sueño		
Ningún problema	43,4	36,37-50,37
Problema menor	39,3	32,39-46,18
Moderado	16,3	11,11-21,55
Intenso	1,0	-0,40-2,44
Despertares durante la noche		
Ningún problema	46,4	39,38-53,47
Problema menor	45,4	38,38-52,44
Moderado	7,7	3,90-11,41
Intenso	0,5	-0,50-1,52
Despertar final antes de lo deseado		
Ningún problema	59,2	52,24-66,13
Problema menor	33,7	27,00-40,35
Moderado	7,1	3,51-10,78
Intenso	0	0
Duración total del dormir		
Ningún problema	42,3	35,37-49,33
Problema menor	47,0	39,90-53,99
Moderado	10,7	6,35-15,10
Intenso	0	0
Calidad general del sueño		
Ningún problema	60,2	53,30-67,12
Problema menor	33,7	27,00-40,35
Moderado	6,1	2,74-9,51
Intenso	0	0
Sensación de bienestar durante el día		
Ningún problema	54,1	47,04-61,12
Problema menor	40,8	33,87-47,76
Moderado	4,6	1,64-7,55
Intenso	0,5	-0,5-1,51
Funcionamiento físico y mental		
Ningún problema	68,8	62,34-75,42
Problema menor	27,6	21,24-33,86
Moderado	3,6	0,95-6,20
Intenso	0	0
Somnolencia durante el día		
Ningún problema	19,4	13,80-25,00
Problema menor	65,8	59,12-72,52
Moderado	13,8	8,91-18,64
Intenso	1,0	-0,40-2,44

Tabla 2. Prevalencias de las manifestaciones (N=196)

VARIABLE	CATEGORÍA	FREC. %	IC 95 %
Sexo	Mujeres	18,4	12,25-24,46
	Hombres	18,4	5,51-31,33
Edad	<25	18,4	12,40- 24,42
	>=25	19,2	3,00- 35,46
Área de conocimiento	Medicina y CS	17,4	11,71- 23,17
	Otras titulaciones	25	6,32- 43,68
Peso corporal percibido	Por encima de lo normal	23,7	9,52- 37,85
	Normal	17,4	11,00- 23,80
	Menor de lo normal	21,4	-3,20- 46,01
Nivel de actividad física	Totalmente sedentaria	40,7	20,93- 60,55
	Ligeramente activa	16,5	8,1- 24,81
	Moderadamente activa	14,3	6,0- 22,70
	Muy activa	10	-4,40- 24,41
TOTAL (N=196)		18,4%	12,90- 23,84

Tabla 3. Prevalencia de insomnio en función del sexo, la edad, el área de conocimiento, el peso corporal percibido y el nivel de actividad física (N=196).

VARIABLE	CATEGORÍAS	ORc	I.C (95%)	ORa	IC (95%)
Sexo ^b	Mujeres	0,99	0,40- 2,48	1,16	0,43- 3,16
Edad ^d	>=25 años	1,56	0,40- 3,02	1,00	0,92- 1,07
Área de conocimiento ^e	Otras titulaciones	1,57	0,60- 4,31	1,62	0,53-5,00
Peso corporal percibido ^f	Normal	0,82	0,35-1,92	1,00	0,40- 2,56
	Menor de lo normal	1,06	0,24- 4,62	1,17	0,23- 6,02
Nivel de actividad física ^g	Ligeramente activos	0,28	0,11- 0,76	0,30	0,11- 0,81
	Moderadamente activos	0,24	0,08- 0,67	0,23	0,08- 0,68
	Muy activos	0,16	0,03- 0,84	0,17	0,03- 0,92
a OR ajustada por sexo, edad, peso corporal percibido b categoría de referencia "hombres" c OR crudas d categoría de referencia "<25 años" e categoría de referencia "Medicina y Ciencias de la Salud" f categoría de referencia "Peso mayor de lo normal" g Categoría de referencia "Totalmente sedentario"					

Tabla 4. Asociación del insomnio con el sexo, la edad, área de conocimiento, peso corporal percibido, actividad física (OR crudas y ajustadas).

DISCUSIÓN

La prevalencia de insomnio varía ampliamente en función de los criterios utilizados (5). En universitarios, algunos estudios alcanzan prevalencias del 68,6% en Hong Kong (9) empleando el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburg (10), mientras que otros obtienen prevalencias del 9,5% en Texas (7) utilizando como criterios diagnósticos los recogidos en el DSM V (8).

Utilizando la EAI, que considera el insomnio no sólo como la presencia de manifestaciones nocturnas y diurnas sino también el nivel de insatisfacción percibida con la cantidad y calidad del sueño, el 18,4% de los universitarios padecieron insomnio, similar a las prevalencias que recoge Ohayon, entre un 9-15% si se considera como insomnio la presencia de manifestaciones nocturnas y diurnas, y entre 8-18% si se tiene en cuenta la insatisfacción con la cantidad y la calidad del sueño (5). No obstante, el carácter voluntario de la participación podría haber dado lugar a una sobreestimación de la prevalencia de insomnio, ya que aquellos sujetos con problemas de sueño podrían haberse visto más motivados para contestar el cuestionario.

En cuanto a los síntomas de insomnio, el retraso en el inicio del sueño es una queja muy característica de sujetos jóvenes (12, 23). Entre los universitarios estudiados, la somnolencia, seguida de la duración insuficiente del sueño y la dificultad para iniciar el sueño, fueron las quejas más frecuentes.

El hecho de que los universitarios duerman en total pocas horas, podría explicarse por la dificultad para iniciar el sueño, dificultad para mantenerlo o despertar final más temprano de lo habitual, aunque también podría estar vinculado con lo hallado por Fernández-Mendoza et al., y es que los universitarios que duermen pocas horas (universitarios con queja de insomnio) justifican que necesitan dormir menos horas entre semana y tienden a alargar la hora a la que se acuestan (23). Otro estudio reveló que una frecuencia elevada de estudiantes tienen preferencias horarias nocturnas, y duermen poco durante la semana, intentando compensar esa falta de sueño durante el fin de semana. Estas preferencias horarias nocturnas y la irregularidad en el horario de sueño podrían aumentar el riesgo sobre el rendimiento académico (13). Según concluyen Adan et al. (24) los sujetos con una preferencia horaria nocturna tienen menos conocimientos en higiene del sueño, y ello podría contribuir a la irregularidad en los hábitos de sueño, constituyendo un círculo vicioso que acaba dando lugar a la perpetuación del insomnio.

En cuanto a la asociación del insomnio con el sexo, estudios llevados a cabo en adultos en población general demuestran que las mujeres padecen insomnio con mayor frecuencia que los hombres, con independencia de la edad (25). En universitarios, algunos estudios han demostrado tendencias superiores en mujeres (7), y otros no han encontrado diferencias en función del sexo (9). En nuestro caso, no encontramos diferencias entre hombres y mujeres, probablemente porque a estas edades aún no ha dado tiempo a que se produzcan dichas diferencias. Tampoco encontramos diferencias en función de la edad, al contrario de lo que ocurre en población general (25), o el área de conocimiento. Estos resultados podrían deberse a la necesidad de un tamaño de muestra mayor para poder estudiar las posibles diferencias existentes en función del sexo, la edad o el área de conocimiento con una mayor exactitud. Estudios llevados a cabo en adolescentes y adultos han encontrado relación entre la corta duración del sueño y el peso fuera de lo normal (14, 15, 16). En nuestro caso no encontramos asociación entre el insomnio y el peso corporal percibido.

Sin embargo, encontramos asociación entre el insomnio y el nivel de actividad física, con independencia del sexo, la edad, el peso corporal percibido y el área de conocimiento, de manera que a medida que aumenta el nivel de actividad física, disminuye el insomnio. Hallazgos similares son consistentes con nuestros resultados. Un estudio llevado a cabo en universitarios de México demostró que la actividad física se encuentra disminuida en el insomnio de tipo psicofisiológico (11). Por otro lado, otro estudio llevado a cabo en población en edad de trabajar reveló que el tratamiento basado en luz y actividad física tiene un efecto beneficioso sobre los problemas del sueño (17). En adolescentes coreanos se ha comprobado que la actividad física se encuentra asociada a una gran satisfacción del sueño, menor nivel

de estrés percibido y menor riesgo de uso problemático de internet (18). Asimismo, y también en adolescentes, se ha demostrado que la actividad física por encima del umbral recomendado se asocia con un sueño más favorable (19) mientras que otros avalan que una intervención de corta duración, como puede ser correr 30 minutos por las mañanas durante tres semanas mejora el sueño, proponiendo la promoción del ejercicio físico moderado pero regular, como remedio y prevención de los problemas relacionados con el sueño y el funcionamiento psicológico (20).

CONCLUSIÓN

Uno de cada cinco universitarios padece insomnio. Sus quejas de insomnio se encuentran relacionadas fundamentalmente con la cantidad, y no tanto con la calidad del sueño. Esto se traduce en un alto porcentaje de universitarios que padecen somnolencia diurna, la cual podría repercutir sobre las actividades de la vida diaria.

Aunque no podemos establecer relaciones de causalidad, encontramos una asociación inversa entre el nivel de actividad física y el insomnio, por lo que podría constituir un recurso terapéutico en aquellos sujetos con alteraciones del sueño, y una importante estrategia preventiva en sujetos sanos.

Por tanto, es importante alentar a los universitarios a seguir una adecuada higiene del sueño y a practicar actividad física con regularidad, en primer lugar porque se trata de una etapa en la cual se consolidan los estilos de vida que condicionarán la salud en el futuro, y en segundo lugar, porque la actividad física es uno de los determinantes más importantes de salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Smith MT, Perlis ML, Park A et al. Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia. *Am J Psychol*. 2002; 159:5-11.
- World Health Organization. The icd-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization, 1992.
- Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. Athens Insomnia Scale: Validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *J Psychosom Res*. 2000;48:555-560.
- Nenclares Portocarrero A, Jiménez-Genchi A. Estudio de validación de la traducción al español de la Escala Atenas de Insomnio. *Salud Ment*. 2005; 28:34-39.
- Maurice M Ohayon. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev*. 2002; 6:97-111.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
- Taylor DJ, Bramoweth AD, Grieser EA, Tatum JJ, Roane BM. Epidemiology of Insomnia in College Students: Relationship With Mental Health, Quality of Life, and Substance Use Difficulties. *Behavior Therapy*. 2013;44:339-348.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th Ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
- Sing CY, Wong WS. Prevalence of Insomnia and Its Psychosocial Correlates Among College Students in Hong Kong. *J Am Coll Health*. 2011; 59:174-182.
- Tsai P, Wang S, Wang M, et al. Psychometric evaluation of the Chinese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (CP-SQI) in primary insomnia and control subjects. *Qual Life Res*. 2005;14:1943-1952.
- J Moo Estrella, C Rosado Narvaez, A Yañez oría, M Valencia Flores. Types of insomnia and physical activity in college students. *Sleep Med. Rev*. 2013; 14 Supl1: e 117.
- Carlos Sierra, Juan, Jiménez-Navarro, Carmen, Martín-Ortiz, Juan Domingo. Calidad del sueño en estudiantes universitarios: Importancia de la higiene del sueño. *Salud Ment*. 2002;25:35-43.
- Gaultney J. The Prevalence of Sleep Disorders in College Students: Impact on Academic Performance. *J Am Coll Health*. 2010;59:91-97.
- Sivertsen B, Pallesen S, Sand L, Hysing M. Sleep and body mass index in adolescence: Results from a large population-based study of Norwegian adolescents aged 16 to 19 years. *BMC Pediatrics* 2014;14:204.
- Nishiura C, Hashimoto H. A 4-Year Study of the Association between Short Sleep Duration and Change in Body Mass Index in Japanese Male Workers. *J Epidemiol*. 2010;20:385-390.
- Watanabe M, Kikuchi H, Tanaka K, Takahashi, M. Association of short sleep duration with weight gain and obesity at 1-year follow-up: a large-scale prospective study. *Sleep*. 2010;33:161-167.
- Leppämäki, S, Haukka, J, Lönnqvist, J, Partonen, T. Drop-out and mood improvement: a randomised controlled trial with light exposure and physical exercise [ISRCTN36478292]. *BMC Psychiatry*. 2004;4: 22.
- Park S. Associations of physical activity with sleep satisfaction, perceived stress, and problematic Internet use in Korean adolescents. *BMC Public Health*. 2014;14:1143.
- Christin Lang, Serge Brand, Anne Karina Feldmeth, Edith Holsboer-Trachsler, Uwe Pühse, Markus Gerber. Increased self-reported and objectively assessed physical activity predict sleep quality among adolescents. *Physiol Behav*. 2013;120:46-53.
- Kalak, N, Gerber, M, Kirov, R. Daily Morning Running for 3 Weeks Improved Sleep and Psychological Functioning in Healthy Adolescents Compared With Controls. *J Adolescent Health*. 2012;51:615-622.
- Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. The diagnostic validity of the Athens Insomnia Scale. *J Psychosom Res*. 2003 ;55:263-267.
- Sánchez-Rodríguez MA, Zacarías-Flores M, Arronte-Rosales A, Correa-Muñoz E, Mendoza-Núñez VM. Menopause as risk factor for oxidative stress. *Menopause*. 2012;19:361-367.
- Fernández-Mendoza J, Vela-Bueno A, Vgontzas, AN. Nighttime sleep and daytime functioning correlates of the insomnia complaint in young adults. *J Adolesc*. 2009;32:1059-1074.
- Adan A, Fabbri M, Natale V, Prat G. Sleep Beliefs Scale (SBS) and circadian typology. *J Sleep Res*. 2006;15:125-132.
- Leger D, Guilleminault C, Dreyfus JP, Delahaye C, Paillard M. Prevalence of insomnia in a survey of 12 778 adults in France. *J Sleep Res*. 2000;9:35-42.

Estudio de factores litogénicos en hombres y mujeres con litiasis urinaria recidivante en el área norte de Almería

Study of lithogenic factors in men and women with recurrent nephrolithiasis in the north area of Almeria

María del Carmen Cano-García¹, Luis Óscar Roletto-Salmo¹, Guillermo Hidalgo-Agulló¹

¹UGC Urología intercentros. Hospital La Inmaculada. Huércal-Overa. Almería. Instituto IBS Granada.

Resumen

Objetivos: Estudiar los principales factores litogénicos en hombres y mujeres con litiasis urinaria recidivante en un área geográfica concreta.

Material y Métodos: Estudio transversal que incluye 94 pacientes con litiasis urinaria recidivante desde junio 2014-enero 2015, en los que se realiza evaluación metabólica en sangre, orina ayunas y orina de 24 horas. Se comparan resultados medios de los parámetros estudiados según sexos y porcentaje de los principales factores de riesgo litogénicos. Estudio estadístico con SPSS 20.0, considerando significación estadística $p \leq 0.05$.

Resultados: De los 94 pacientes incluidos, 60 fueron hombres y 34 mujeres, con edades medias de 49 y 51 años respectivamente, sin diferencias significativas. Los hombres presentan mayor excreción urinaria de calcio, úrico, oxalato y sodio que las mujeres y un mayor porcentaje de hiperuricosuria (>750 mg/24h) respecto a las mujeres. En las mujeres destaca en relación a los hombres un mayor porcentaje de hipovitaminosis D (<20 ng/ml). La excreción de sodio se relaciona con la excreción de diferentes factores de riesgo litógeno, entre ellos el calcio. Los pacientes con pH en rango 5.5-7 presentan niveles de citrato más bajos que pacientes con $pH < 5.5$.

Conclusión: El estudio de factores litogénicos con evaluación metabólica tiene interés por los cambios que se producen según las regiones estudiadas y según otros factores como el sexo y el pH urinario.

Palabras clave: Sexo; Evaluación metabólica; Litiasis urinaria; Factores litogénicos

Abstract

Objectives: To study the main lithogenic factors in men and women with recurrent nephrolithiasis in a particular geographical area.

Material and Methods: Cross-sectional study including 94 patients with recurrent nephrolithiasis from June 2014 to January 2015, in which metabolic evaluation is performed on blood, fasting urine and 24 hours urine. Average results of the parameters studied by sex and percentage of the main lithogenic risk factors are compared. Statistical analysis with SPSS 20.0, considering statistical significance $p \leq 0.05$.

Results: Of the 94 patients enrolled, 60 were men and 34 women, with mean ages of 49 and 51 years respectively, without significant difference. Men have higher urinary excretion of calcium, uric, sodium and oxalate respect women and men presented a higher percentage of hyperuricosuria (> 750 mg / 24 h) compared to women. In women, respect men, presented higher percentage of hypovitaminosis D (<20 ng / ml). Urinary sodium excretion is related to different lithiasis risk factors, including calcium. Patients with pH range 5.5-7 presented lower levels of citrate than patients with $pH < 5.5$.

Conclusion: The study of lithogenic factors with metabolic evaluation is interested in the changes that occur as the regions studied and according to other factors such as sex and urinary pH.

Keywords: Clinical management, clinical management unit, healthcare quality assurance, patient safety, thoracic surgery

INTRODUCCIÓN

La litiasis urinaria es una enfermedad frecuente con una incidencia media del 0.5-1% y una prevalencia anual entre 4-5% con un pico de incidencia entre la tercera y cuarta década de la vida. En la litiasis urinaria existen diferentes factores anató-

micos, fisiológicos, metabólicos y endocrinológicos que pueden jugar un papel importante en su formación (1). La fisiopatología de la formación de la litiasis puede desarrollarse a través de 3 vías, como son la formación de litiasis papilar a partir de una placa de Randall, formación en conductos de Bellini y formación libre en cavidad (2). La presencia de litiasis urinaria requiere

de una evaluación metabólica en un porcentaje importante de pacientes para tratar de identificar la existencia de factores de riesgo litogénicos y factores endocrino-metabólicos que puedan ser modificados mediante tratamiento dietético-médico (3,4). Los factores litogénicos en sangre y orina no son iguales según grupos de edad, sexo o región geográfica, así como si se trata de primer episodio de litiasis o de litiasis recidivante (5,6), por lo que resulta interesante el estudio metabólico para tratar de identificar dichos factores. El estudio metabólico en pacientes con litiasis urinaria consiste, además de en el análisis de la litiasis por espectrometría de infrarrojos (7) cuando se consigue recoger el cálculo, en el análisis de diferentes parámetros en sangre y orina de 24 horas (8,9), que incluye entre otros medición de calciuria, fosfaturia, oxaluria, citraturia, natriuria, uricosuria y magnesuria, además de estudio en orina de ayunas para valoración del pH y el cociente calcio/creatinina (1). Aunque la hipercalciuria es la alteración metabólica encontrada con más frecuencia en los pacientes con litiasis urinaria (1), las modificaciones dietéticas, geográficas y ambientales están produciendo un cambio en estos factores y el aumento de otros, fundamentalmente la hiperuricosuria que se relaciona con el síndrome metabólico (10).

El objetivo de este estudio es comparar los factores de riesgo litogénicos en sangre y orina entre hombres y mujeres con litiasis urinaria recidivante en un área de salud concreta y tratar de analizar las diferencias existentes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal que incluye 94 pacientes desde Junio 2014 a Enero 2015 con litiasis urinaria recidivante sin estudio metabólico previo, pertenecientes al Área de Salud Norte de Almería y valorados en la Unidad de Gestión Clínica intercentros de Urología del Hospital La Inmaculada (Huércal Overa), Almería.

· Criterios de inclusión: Hombres y mujeres entre 18-70 años con litiasis urinaria recidivante.

· Criterios de exclusión: Pacientes en tratamiento con calcio o vitamina D, tiacidas, citrato potásico, bifosfonatos o fármacos menos habituales con potencial litogénico.

· Variables analizadas: En sangre se analiza creatinina, sodio, potasio, cloro, ácido úrico, calcio, fósforo, TSH, PTH intacta y 25-OH-Vitamina D; En orina de 24 horas se analiza aclaramiento de creatinina, uricosuria, calciuria, fosfaturia, natriuria, citraturia, oxaluria y magnesuria; Mientras que en orina de ayunas se analiza pH y calcio/creatinina.

· Instrucciones al paciente: Previamente a la recogida de la orina de 24 horas y de la extracción sanguínea y urinaria de ayunas se explica detenidamente al paciente cómo debe recoger la orina de 24 horas y que debe realizar la extracción y entrega de las muestras de orina en el Hospital para evitar alteraciones de las mismas durante el traslado desde Centros de Salud.

· Estudio estadístico: Se realiza estudio estadístico para comparación de variables cualitativas-cuantitativas mediante t-student, para variables cualitativas-cualitativas o estudio de proporciones con chi-cuadrado. Análisis de correlación lineal entre variables cuantitativas mediante Correlación de Pearson. Análisis multivariante mediante regresión logística binaria indicando OR, IC 95% para variables con significación estadística. Se utiliza el programa estadístico SPSS 20.0, considerando significación estadística $p \leq 0.05$.

· Consideraciones éticas: Es un estudio con baja carga ética, puesto que se solicita estudio metabólico según práctica clínica habitual a pacientes con litiasis recidivante. Se le explica al paciente la realización del estudio y dan su consentimiento a participar en él.

· Limitaciones del estudio: Es un estudio con limitaciones en relación al número de pacientes y que participa únicamente

un hospital y tratarse de un estudio transversal, sin embargo es apropiado para el estudio de las características litogénicas en los pacientes de nuestra área de salud.

	HOMBRES (N=60)	MUJERES (N=34)	P
PARÁMETROS SÉRICOS			
Creatina (mg/dl)	1.01 ± 0.24	0.81 ± 0.24	0.001
Sodio (mmol/L)	141.83 ± 1.75	140.94 ± 2.81	0.06
Potasio (mmol/L)	4.71 ± 0.37	4.47 ± 0.42	0.007
Cloro (mmol/L)	101.45 ± 2.42	101.44 ± 2.54	0.98
Ácido úrico (mg/dl)	5.87 ± 1.16	5.05 ± 1.49	0.004
Calcio (mg/dl)	9.65 ± 0.49	9.59 ± 0.28	0.49
Fósforo (mg/dl)	2.96 ± 0.44	3.22 ± 0.51	0.01
TSH (μUI/ml)	2.04 ± 1.28	2.91 ± 1.83	0.009
PTHi (pg/ml)	47.85 ± 31.57	51.12 ± 13.69	0.58
25-OH-Vitamina D (ng/ml)	26.29 ± 8.84	26.77 ± 12.63	0.85
PARÁMETROS URINARIOS 24 HORAS			
Uricosuria (mg)	634.81 ± 225.89	472.17 ± 112.89	0.0001
Calciuria (mg)	221.23 ± 121.89	167.83 ± 93.75	0.03
Aclaramiento creatinina (ml/min)	118.76 ± 44.15	105.01 ± 25.06	0.10
Fosfaturia (g)	0.94 ± 0.32	0.66 ± 0.19	0.0001
Natriuria (mg)	210.46 ± 70.08	159.70 ± 45.51	0.0001
Citraturia (mg)	544.48 ± 320.87	528.01 ± 179.89	0.80
Oxaluria (mg)	30.06 ± 13.99	22.71 ± 12.45	0.02
Magnesuria (mg)	90.37 ± 53.86	85.84 ± 38.59	0.71
PARÁMETROS URINARIOS AYUNAS			
Calcio/Creatinina (mg/mg)	0.13 ± 0.08	0.14 ± 0.09	0.42
pH	5.91 ± 0.72	6.11 ± 0.84	0.22

Tabla 1. Principales parámetros y metabolitos analizados en la evaluación metabólica según sexos en la serie de pacientes estudiados.

	Hombre (n=60)	Mujeres (n=34)	p
Hipercalciuria (>260 mg/24 h)	33.3% (n=20)	23.5% (n=8)	0.31
Hiperuricosuria (>750 mg/24 h)	40% (n=24)	5.9% (n=2)	0.0001
Hiperoxaluria (> 40 mg/24 h)	36.7% (n=22)	29.4% (n=10)	0.47
Hipocitraturia (< 320 mg/24 h)	16.7% (n=10)	11.8% (n=4)	0.52
Hipomagnesuria (<35 mg/24 h)	20% (n=12)	5.9% (n=2)	0.06
Hipovitaminosis D (< 20 ng/ml)	13.3% (n=8)	29.4% (n=10)	0.05

Tabla 2. Estudio de los porcentajes de los principales factores litogénicos estudiados según sexos.

	pH < 5.5 (n=44)	pH 5.5-7 (n=28)	pH > 7 (n=22)	p
Uricosuria (mg/24h)	602.36 ± 179.99	585.42 ± 219.96	511.18 ± 237.06	0.23
Calciuria (mg/24h)	199.28 ± 115.32	230.12 ± 133.99	171.29 ± 78.28	0.19
Fosfaturia (g/24h)	0.86 ± 0.29	0.87 ± 0.34	0.76 ± 0.31	0.41
Natriuria (mg/24h)	190.59 ± 60.09	198.51 ± 81.21	187.01 ± 61.28	0.81
Citraturia (mg/24h)	602.11 ± 348.55	429.15 ± 170.92	573.38 ± 176.09	0.04
Oxaluria (mg/24h)	30.02 ± 16.03	25.26 ± 11.24	25.41 ± 11.83	0.33
Magnesuria (mg/24h)	101.89 ± 46.28	86.09 ± 45.85	61.98 ± 52.49	0.03

Tabla 3. Análisis de los principales factores litogénicos según pH urinario en los pacientes incluidos en el estudio.

	Uricosuria	Calciuria	Fosfaturia	Natriuria	Citraturia	Oxaluria	Magnesuria	pH	Calcio/ creatinina ayunas
Uricosuria		R=0.57; p=0.0001	R=0.76; p=0.00001	R=0.64; p=0.0001	R=0.31; p=0.005	R=0.62; p=0.0001	R=0.61; p=0.0001	R=-0.37; p=0.0001	R=-0.07; p=0.4
Calciuria	R=0.57; p=0.0001		R=0.68; p=0.0001	R=0.47; p=0.0001	R=0.17; p=0.13	R=0.10; p=0.38	R=0.33; p=0.004	R=-0.126; p=0.23	R=0.543 ; p=0.0001
Fosfaturia	R=0.76; p=0.00001	R=0.68; p=0.0001		R=0.63; p=0.0001	R=0.38; p=0.001	R=0.34; p=0.002	R= 0.36; p=0.002	R=-0.24; p=0.01	R=0.07; p=0.52
Natriuria	R=0.64; p=0.0001	R=0.47; p=0.0001	R=0.63; p=0.0001		R=0.26; p=0.01	R=0.55; p=0.0001	R=0.09; p=0.43	R=-0.08; p=0.43	R=0.15; p=0.16
Citraturia	R=0.31; p=0.005	R=0.17; p=0.13	R=0.38; p=0.001	R=0.26; p=0.01		R=0.44; p=0.0001	R=0.26; p=0.02	R=-0.12; p=0.30	R=-0.69; p=0.56
Oxaluria	R=0.62; p=0.0001	R=0.10; p=0.38	R=0.34; p=0.002	R=0.55; p=0.0001	R=0.44; p=0.0001		R=0.38; p=0.001	R=-0.24; p=0.04	R=-0.21; p=0.08
Magnesuria	R=0.61; p=0.0001	R=0.33; p=0.004	R= 0.36; p=0.002	R=0.09; p=0.43	R=0.26; p=0.02	R=0.38; p=0.001		R=-0.41; p=0.0001	R=-0.30; p=0.01
pH	R=-0.37; p=0.0001	R=-0.12; p=0.23	R=-0.24; p=0.01	R=-0.08; p=0.43	R=-0.12; p=0.30	R=-0.24; p=0.04	R=-0.41; p=0.0001		R=0.24; p=0.02
Calcio/ creatinina ayunas	R=-0.07; p=0.4	R=0.543 ; p=0.0001	R=0.07; p=0.52	R=0.15; p=0.16	R=-0.69; p=0.56	R=-0.21; p=0.08	R=-0.30; p=0.01	R=0.24; p=0.02	

Tabla 4. Estudio de correlación lineal mediante test Pearson entre los principales parámetros urinarios analizados.

RESULTADOS

De los 94 pacientes incluidos en el estudio, 60 son hombres y 34 mujeres, sin que existan diferencias significativas en la edad según sexos. La edad media de los hombres fue de 49.07 ± 15.34 años y la de las mujeres 51.41 ± 12.23 años ($p=0.44$). En el análisis univariante comparando las medias de las variables estudiadas se observa que los hombres presentan mayores niveles en sangre de creatinina, potasio y ácido úrico y niveles más bajos de fósforo y TSH respecto a las mujeres (Tabla 1). En relación a los parámetros en orina de 24 h se observa en los hombres una mayor excreción de úrico, calcio, sodio y oxalato, sin diferencias en el resto (Tabla 1).

Tras diferenciar los factores de riesgo litogénicos recogidos en la tabla 2, observamos en los hombres un mayor porcentaje de hiperuricosuria que en las mujeres, y en las mujeres un mayor porcentaje de hipovitaminosis D (tabla 2). Se clasifican a los pacientes en función del pH urinario según queda recogido en la tabla 3, observando que los pacientes con $\text{pH} < 5.5$ tienen niveles más elevados de citrato y magnesio en orina respecto a pacientes con pH entre 5.5 y 7 y pacientes con pH superior a 7. En el análisis multivariante de regresión logística binaria se incluyen los factores litogénicos en orina entre los que había diferencias significativas en el univariante entre hombres y mujeres (uricosuria, calciuria, fosfaturia, natriuria y oxaluria), observando que únicamente la natriuria es un factor independiente relacionado [OR: 0.97, IC 95% (0.96-0.98); $p=0.0001$]. En la tabla 4 se recoge el estudio de correlación lineal mediante test de Pearson en el que se observan múltiples relaciones lineales positivas y negativas estadísticamente significativas, destacando fundamentalmente la relación entre natriuria-calciuria, uricosuria-calciuria y calcio/creatinina ayunas-calciuria.

DISCUSIÓN

La evaluación metabólica en pacientes con litiasis urinaria es fundamental para la identificación de factores litogénicos corregibles con el fin de evitar las recidivas o el crecimiento de litiasis residual. La sobresaturación urinaria de diferentes metabolitos como el calcio, oxalato y úrico influye de manera positiva en la litogénesis, mientras que el aumento en orina de citrato y magnesio disminuye el riesgo de formación de litiasis al actuar como inhibidores de la precipitación cristalina (11,12,13). Aunque la composición de la litiasis tiene en cierta manera que ver y se relaciona con las alteraciones metabólicas urinarias (7,14), es cierto que el análisis de los factores en sangre y orina es básico a la hora de establecer medidas profilácticas y preventivas. Dentro de los factores metabólicos, aunque la hipercalcemia es el más frecuentemente observado (9), en otras poblaciones la hiperoxaluria es la alteración metabólica más frecuente (15), por lo que el estudio por regiones y por sexo es interesante desde el punto de vista clínico y epidemiológico. En el grupo de pacientes analizados en nuestro estudio tras dividirlos por sexos, observamos que en los hombres existe una mayor excreción media en orina de calcio, úrico y oxalato, tres de los principales factores de riesgo litogénico, sin embargo cuando analizamos los porcentajes de hipercalcemia ($>260 \text{ mg/24h}$), hiperoxaluria ($>40 \text{ mg/24 h}$), hiperuricosuria ($>750 \text{ mg/24 h}$), hipocitraturia ($<320 \text{ mg/24h}$) e hipomagnesuria ($<35 \text{ mg/24h}$), únicamente observamos diferencias significativas según sexos en la hiperuricosuria, que está presente en el 40% de los hombres y en el 5.9% de las mujeres. La hiperuricosuria se convierte en este estudio en el factor de riesgo litogénico más predominante en los hombres, presente en un 40%, seguido de la hiperoxaluria (36.7%), hipercalcemia (33.3%), hipomagnesuria (20%) e hipocitraturia (16.7%). Es posible que la uricosuria tan elevada en la zona tenga un factor dietético como principal responsable. Sin embargo, en las mujeres el perfil litogénico es diferente, siendo la hiperoxaluria la alteración más frecuente (29.4%) seguida de la hipercalcemia (23.5%), hipocitraturia (11.8%), hiperuricosuria (5.9%) e hipomagnesuria (5.9%). Sin embargo, la excreción urinaria de sodio es el único factor independiente relacionado tras el análisis multivariante, y sus niveles se relacionan de forma lineal y positiva con los niveles de calciuria, oxaluria y urico-

suria. Como hemos apreciado del estudio de factores litogénicos en orina, en los hombres se produce un aumento en el porcentaje de hiperuricosuria, que se convierte en el factor más prevalente, mientras que en las mujeres lo es la hiperoxaluria. En ninguno de los dos casos según sexos, la hipercalcemia es el factor más prevalente. Estos factores contrastan y son diferentes a los obtenidos en otras regiones y países del mundo en donde la hipocitraturia es el factor más prevalente (16,17), o bien la hiperoxaluria (18), o la hipercalcemia (19,20). En relación al análisis de los factores de riesgo según el pH urinario, coincidimos con otro estudio (21), en que los pacientes con pH de orina en rango 5.5-7 presentan unos niveles de citrato más bajos, y por tanto más riesgo litogénico en relación a este factor metabólico. Tras el análisis de correlación lineal que observamos en la tabla 4, vemos que existen múltiples relaciones significativas, quizá la más interesante es la relación lineal positiva y significativa entre los niveles de sodio y de calcio en orina, lo que indica que a mayor excreción en orina de sodio, aumenta la calciuria, resultados que corroboran lo ya observado en otros estudios que indican que la mayor ingesta de sal aumenta el riesgo de hipercalcemia (22). Otro aspecto destacable del estudio es que las mujeres, aunque presentan menores factores de riesgo litogénico en orina, tienen un mayor porcentaje de hipovitaminosis D con respecto a los hombres, estando este factor de forma global más presente en pacientes formadores habituales de litiasis (23,24), aunque no se ha aclarado todavía cuál es su papel real en la fisiopatología de la litiasis urinaria. No obstante, este déficit de vitamina D podría inducir de forma secundaria un hiperparatiroidismo que sería el responsable del aumento de calcio en orina y la mayor incidencia de litiasis.

Como conclusión a este estudio, observamos que los factores de riesgo litogénico en orina están más presentes en los hombres, siendo el más frecuente la hiperuricosuria, y en las mujeres la hiperoxaluria, donde también destaca un porcentaje importante de hipovitaminosis D. Se confirma que la excreción renal de sodio se relaciona con entre otros factores litogénicos con la excreción renal de calcio y que el pH puede influir en los niveles de citrato en orina fundamentalmente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arrabal Martín M, Fernández Rodríguez A, Arrabal Polo MA, Ruiz García MJ, Zuluaga Gómez A. Study of the physical-chemical factors in patients with renal lithiasis. Arch Esp Urol. 2006; 59: 583-94.
2. Evan AP. Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract. Pediatr Nephrol. 2010; 25: 831-41.
3. Vitale C, Croppi E, Marangella M. Biochemical evaluation in renal stone disease. Clin Cases Miner Bone Metab. 2008; 5: 127-30.
4. Hesse A, Straub M. Rational evaluation of urinary stone disease. Urol Res. 2006; 34: 126-30.
5. Oguz U, Resorlu B, Unsal A. Metabolic evaluation of patients with urinary system stone disease: a research of pediatric and adult patients. Int Urol Nephrol. 2014; 46: 329-34.
6. Kang HW, Seo SP, Kwon WA, Woo SH, Kim WT et al. Distinct metabolic characteristics and risk of stone recurrence in patients with multiple stones at the first time presentation. Urology. 2014; 84: 274-8.
7. Millán F, Gracia S, Sánchez-Martín FM, Angerri O, Rousaud F et al. Un nuevo enfoque en el análisis de la litiasis urinaria en función de la combinación de sus componentes: experiencia con 7.949 casos. Actas Urol Esp. 2011; 35: 138-43.
8. Milose JC, Kaufman SR, Hollenbeck BK, Wolf JS Jr, Hollingsworth JM. Prevalence of 24-hour urine collection in high risk stone formers. J Urol. 2014; 191: 376-80.

9. Skolarikos A, Straub M, Knoll T, Sarica K, Seitz C et al. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU Guidelines. *Eur Urol*. 2014. doi:10.1016/j.eururo.2014.10.029.
10. Amaro CR, Goldberg J, Damasio PC, Leitao VA, Turney B et al. An update on metabolic assessment in patients with urinary lithiasis. *World J Urol*. 2015; 33: 125-9.
11. Maalouf N. Approach to the adult kidney stone former. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2012; 10: 38-49.
12. Areses Trapote R, Urbiet Garagorri MA, Ubetagoyena Arrieta M, Mingo Monge T, Arruebarrena Lizarraga D. Evaluation of renal stone disease: metabolic study. *An Pediatr (Barc)*. 2004; 61: 418-27.
13. Heilberg IP, Schor N. Renal stone disease: causes, evaluation and medical treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006; 50: 823-31.
14. Bibilash BS, Vijay A, Fazil Marickar YM. Stone composition and metabolic status. *Urol Res*. 2010; 38: 211-3.
15. Parvin M, Shakhssalim N, Basiri A, Miladipour AH, Golestan B et al. The most important metabolic risk factors in recurrent urinary stone formers. *Urol J*. 2011; 8: 99-106.
16. Stitchantrakul W, Kochakarn W, Ruangraksa C, Domrongkitchaiporn S. Urinary risk factors for recurrent calcium stone formation in Thai stone formers. *J Med Assoc Thai*. 2007; 90: 688-98.
17. Wu W, Yang D, Tiselius HG, Ou L, Liang Y et al. The characteristics of the stone and urine composition in Chinese stone formers: primary report of a single-center results. *Urology*. 2014; 83: 732-7.
18. Hong YH, Dublin N, Razack AH, Mohd MA, Husain R. Urinary metabolic evaluation of stone formers-a Malaysian perspective. *Urology*. 2012; 80: 529-34.
19. Rodgers A, Allie-Hamdulay S, Pinnock D, Baretta G, Trinchieri A. Risk factors for renal calcium stone formation in South African and European young adults. *Arch Ital Urol Androl*. 2009; 81: 171-4.
20. Karabacak OR, Ipek B, Ozturk U, Demirel F, Saltas H et al. Metabolic evaluation in stone disease metabolic differences between the pediatric and adult patients with stone disease. *Urology*. 2010; 76: 238-41.
21. Strohmaier WL, Seilnacht J, Schubert G. Urinary stone formers with hypocitraturia and normal urinary pH are at high risk for recurrence. *Urol Int*. 2012; 88: 294-7.
22. Damasio PC, Amaro CR, Cunha NB, Pichutte AC, Goldberg J et al. The role of salt abuse on risk for hypercalciuria. *Nutr J*. 2011; 10: 3.
23. Tang J, Chonchol MB. Vitamin D and kidney stone disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013; 22: 383-9.
24. Pipili C, Oreopoulos DG. Vitamin D status in patients with recurrent kidney stones. *Nephron Clin Pract*. 2012; 122: 134-8.

Estudio de eficacia del producto factor de crecimiento epidérmico + ácido hialurónico fórmula

Study of the efficacy of epidermal growth factor + hyaluronic acid formulated product

Inmaculada Vivó Sesé¹, M^a Dolores Plá Miralles², Carolina Carbonell Ripoll², Patricia Ricarte Amorós³, José Manuel López Cacho⁴, Gabriella Russo⁵, Paloma Ramírez⁶, Adolfinia Ruiz Martínez⁷, Fernando Martínez-Martínez⁸

¹Germaine de Capuccini S. A., Área de Dirección Técnica

²Germaine de Capuccini S. A., Área de Investigación y Desarrollo

³Germaine de Capuccini S. A., Área de Asesoría Técnica

⁴Inves Biofarm S. L., Área de Control de Calidad

⁵Inves Biofarm S. L., Área de Investigación y Desarrollo

⁶Máster de la Universidad de Granada

⁷Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Granada

⁸Departamento de Físicoquímica, Universidad de Granada

Resumen

Con el tiempo las personas presentan envejecimiento celular disminuyendo la síntesis de moléculas tales como el ácido hialurónico, factor del mantenimiento cutáneo, y el factor de crecimiento epidérmico, fundamental para la regeneración epidérmica al tener capacidad mitogénica sobre varias células epiteliales y fibroblastos. Este envejecimiento provoca pérdida de elasticidad y firmeza en la piel y aparición de arrugas. Por esto, se desarrolló un complejo de ultra-regeneración facial cuyos principios activos son el ácido hialurónico y el factor de crecimiento epidérmico. Este estudio pretende demostrar la eficacia del producto en mujeres con signos de envejecimiento facial. Se analizó una muestra aleatoria de 18 voluntarias dividida en 2 grupos (A y B). Al grupo A se le aplicó el producto con un dispositivo y al grupo B se le aplicó manualmente. Inicialmente las voluntarias fueron reunidas para entregarles el producto, darles indicaciones y tomar datos basales. El producto se aplicó a los 7 (primera sesión) y a los 21 días (segunda sesión) siguientes. En la segunda sesión y a los 15 días después de la segunda sesión (35 días) se volvieron a tomar datos de la piel para observar efectos producidos a través del tiempo. El estudio demuestra que el producto atenúa las arrugas reduciendo su volumen, longitud, área y profundidad. Se encontró que los beneficios se mantienen tras dos sesiones de tratamiento. La aplicación con el dispositivo, produjo efectos más rápido y fue el único que tuvo efectos sobre la profundidad de las arrugas. Los testimonios de las participantes fueron satisfactorios. Se puede concluir que el producto desarrollado es efectivo para la eliminación de arrugas, para devolver la elasticidad y la firmeza de la piel, sus efectos son inocuos para la piel sana, se mantienen y mejoran a través del tiempo.

Abstract

Over time people have cellular aging by decreasing the synthesis of molecules such as hyaluronic acid, important for the maintenance of the skin, and the epidermal growth factor, important in the epidermal regeneration as it has mitogenic capacity on various epithelial cells and fibroblasts. This aging causes loss of elasticity and firmness in the skin and wrinkles. This is why a complex of ultra-facial regeneration composed by hyaluronic acid and epidermal growth factor as active ingredients was developed. This study aims to demonstrate the efficacy of this product in women with facial aging. A random sample of 19 volunteers was formed and it was divided into two groups (A and B). The product was applied with a device to group A and manually to group B. Initially the volunteers were pooled to give them the product with some indications and to take baseline data. The product was applied at 7 (first session) and 21 days (second session) after they first met. In the second session and 15 days after the second session (35 days) data from the skin of volunteers was taken to see the effects over time. The study proved that the product reduces wrinkles by reducing their volume, length, area and depth. It was also found that the benefits are maintained after two sessions of treatment. The device method obtained effects more quickly and was the only one that reduced the depth of the wrinkles. Satisfaction of the volunteers was acceptable too. Therefore, it can be concluded that the product is effective for removing wrinkles, restore elasticity and firmness of the skin and its effects are safe and maintained and even improved over time.

Palabras clave: ácido hialurónico, factor de crecimiento epidérmico, regeneración epidérmica, mantenimiento cutáneo, arrugas

Keywords: hyaluronic acid, epidermal growth factor, epidermal regeneration, cutaneous maintenance, wrinkles.

INTRODUCCIÓN

La matriz extracelular de la piel está compuesta principalmente por dos clases de moléculas: glicosaminoglicanos y proteínas tales como elastina (forma las fibras elásticas las cuales determinan la elasticidad de los tejidos), colágeno (forma las fibras de colágeno las cuales le dan resistencia a los tejidos) y el factor de crecimiento epidérmico. El ácido hialurónico (HA) es un glicosaminoglicano compuesto por unidades repetidas de ácido D-glucurónico y D-N-acetil-glucosaminoglucano. Se encuentra en muchos tejidos del cuerpo especialmente en el tejido conectivo y en la piel (1). Gracias a sus propiedades fisicoquímicas y fisiológicas, el HA realiza importantes funciones en el organismo tales como mantener el espacio extracelular, facilitar el transporte extracelular de iones y nutrientes y participar en el control de la hidratación de los tejidos de la piel y la lubricación por medio del tejido sinovial de las articulaciones (2). Se produce intracelularmente en la membrana celular de los fibroblastos por enzimas especializadas y es degradado por radicales libres presentes en el organismo y por enzimas llamadas hialuronidasas mediante hidrólisis.

Con los años la síntesis de ácido hialurónico en el organismo va disminuyendo y su degradación va aumentando provocando pérdida de volumen, alteración del contorno facial y aparición de arrugas que hacen que el rostro tenga una apariencia envejecida y cansada. Sumado a esto, a medida que las personas van envejeciendo, van acumulando sustancias que se vuelven dañinas para el organismo generando alteraciones tales como la elastosis solar en donde hay acumulación de elastina en la dermis debido a la exposición solar excesiva o prolongada. Estas alteraciones pueden generar fotoenvejecimiento (3).

Los factores de crecimiento forman parte del grupo de las citoquinas y actúan como mediadores endógenos intercelulares frente a diferentes estímulos provocando el desarrollo de las células mediante receptores específicos que reciben y transmiten señales para regular el crecimiento, la proliferación y el metabolismo de las células.

Los factores de crecimiento son esenciales para el mantenimiento de las funciones cutáneas. Una de las funciones más importantes es la remodelación extracelular de la matriz de la piel (4).

Entre los factores de crecimiento se encuentra el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el cual es un polipéptido de 53 aminoácidos que estimula el RNA mensajero, el DNA y la síntesis de proteínas en muchas células.

El EGF tiene capacidad mitogénica sobre una amplia variedad de células epiteliales y fibroblastos (5, 6). Se ha demostrado que estimula la división de queratinocitos in vitro y la regeneración epidérmica in vivo (7,8).

Debido al envejecimiento celular, la cantidad de EGF presente en la piel va disminuyendo (9) junto a los activadores celulares que estimulan la producción de colágeno y elastinas provocando pérdida de elasticidad y firmeza (10).

Debido a los efectos mencionados por el envejecimiento de la piel, se realizó un estudio sobre la eficacia de un producto desarrollado con el EGF y el AH como principios activos. Ya que ambos son compuestos regeneradores e hidratantes y que se producen en el organismo, se investigó demostrar no sólo que este producto era efectivo para eliminar arrugas y disminuir los rastros del envejecimiento facial, sino que además era inocuo para la piel sana.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para evaluar la eficacia del producto se realizaron medidas del número, volumen, área, longitud y profundidad de las arrugas de mujeres voluntarias.

Para la obtención de estos parámetros, se tomaron fotografías con Primos High Resolution en las áreas donde se presentaban las arrugas y con Visio Face 1000 D en el rostro completo frontal. Las medidas se hicieron siempre sobre la misma zona de la piel.

Sobre una muestra inicial de 35 voluntarias se seleccionaron 20 mujeres con edades comprendidas entre 44 y 66 años (edad media de 53,75 años). La selección fue realizada por una esteticista Grado Superior, bajo la supervisión de una Licenciada en Medicina y Cirugía. Los criterios de inclusión fueron: mujeres caucásicas entre 40 y 70 años de edad con presencia de signos visibles de envejecimiento cutáneo tales como arrugas marcadas y con necesidad de tratamiento rejuvenecedor o tratamiento antiarrugas. Los criterios de exclusión fueron: piel seborreica o acnéica, patologías cutáneas en la zona a evaluar, hiperreactividad cutánea, alergias cutáneas, mujeres que estuvieran en tratamientos con Vitamina A ácida o sus derivados en los tres meses previos al inicio del estudio, mujeres que hayan estado en tratamientos con fármacos tópicos tales como corticoides, antihistamínicos y antiinflamatorios los 10 días previos al inicio del estudio y mujeres con previsión de vacunarse durante el periodo de estudio, siendo la última vacuna dentro de las tres semanas anteriores al estudio.

Si alguna voluntaria tuviese una necesidad terapéutica con alguno de los anteriores tratamientos, tendría que excluirse del mismo.

A cada voluntaria se le indicó que en caso de presentar alguna reacción que considerara anómala durante el tratamiento se pusiera en contacto e informara el evento. Todas las voluntarias firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio.

Las 20 voluntarias se dividieron aleatoriamente en dos grupos de 10 personas (Grupo A y Grupo B). Las voluntarias del grupo A recibieron tratamiento aplicando el producto EGF + HA Fórmula con una técnica de introducción transdérmica digital llamada DTI System Solution y las voluntarias del grupo B recibieron tratamiento aplicando el producto manualmente. El sistema de inducción transdérmica digital facilita la introducción de activos que antes eran muy difíciles de introducir debido a sus características fisicoquímicas (pesos moleculares elevados, con distintos grados de lipofilia, no ionizables, etc.) y permite una elevada selectividad en los tratamientos ya que los principios activos se pueden depositar con la profundidad requerida en cada terapia.

La técnica se basa en el empleo de ondas hectométricas, controladas digitalmente para dosificar de modo exhaustivo la energía depositada por unidad de superficie en tiempo real, sin alterar en ningún caso los activos. Además el proceso no genera aumento de temperatura, evitando efectos no deseados de desnaturalización de activos o desestabilización de las preparaciones. Las radiaciones no son ionizantes ni acumulativas, no producen cambios en la estructura de los tejidos ni alteran las propiedades fisicoquímicas de la piel.

Durante el estudio se produjo un abandono voluntario en cada grupo, obteniéndose un número final de 9 voluntarias en cada uno.

El producto se aplicó durante dos sesiones (día 7 y día 21) y se tomaron los datos en tres ocasiones (día 0, día 21 [tras la segunda aplicación] y Día 35 [dos semanas después de la segunda aplicación]) Se tomaron los datos al día 35 para evaluar si el efecto se mantenía en el tiempo durante al menos dos semanas.

La aplicación del producto y la toma de los datos en cada sesión se realizaron de la siguiente manera:

Inicialmente (Día 0), las voluntarias fueron citadas, desmaquilladas y fotografiadas con Primos High Resolution en las áreas donde presentaban arrugas y con Visio Face 1000 D en el rostro completo frontal para determinar el número de arrugas y las características de la piel. Posteriormente se les asignó el grupo al

que pertenecían. El mismo día, a cada voluntaria se le entregó una crema con protección solar SPF 50 para preparar la piel antes de recibir el tratamiento en cabina, una máscara exfoliante a base de AHA (ácido glicólico 17%, ácido tartárico 5%, ácido cítrico 2% pH= 4,0) y BHA (ácido glicólico 7%, ácido salicílico 0,4%, ácido cítrico 0,2%, ácido tartárico 0,2%, pH 3,98) y una emulsión exfoliante enzimática (ácido glicólico 5%, papaína 0,37%, pH 4,16) para promover la descamación de la capa de la córnea mejorando con ello la hiperqueratinización, la regeneración y la permeabilidad de la piel y permitir una exfoliación progresiva y controlada.

A las voluntarias seleccionadas se les indicó, por medio de la esteticista, que durante el tratamiento se aplicaran únicamente los productos indicados, a excepción de productos de maquillaje que no tuviesen efecto antienvejecimiento ni rejuvenecedor.

Los productos anteriormente indicados se aplicaron durante todo el tratamiento según las siguientes pautas:

- Por la mañana y/o por la noche limpiar la piel con su producto habitual. A continuación aplicar un concentrado activador hidro-retexturizante, consistente en una emulsión exfoliante enzimática a base de Ácido glicólico 5%, papaína 0,37%, pH = 4,16 y después la crema habitual para el tipo de piel con protección solar sólo por la mañana.

- Una vez por semana exfoliar la piel aplicando la máscara exfoliante entregada. La semana que coincida con la realización de la sesión en cabina, realizar la exfoliación 3-4 días antes.

- Las voluntarias que usaran otros productos como contorno de ojos, podrían seguir usándolos. En caso de usar habitualmente un serum previo a la crema, debían dejar de usarlo, ya que el concentrado activador hidrotecturizante realizaba la misma función.

A los 7 días de haber citado a las voluntarias por primera vez (Día 7), tuvieron la primera sesión de aplicación del producto en cabina. El tratamiento en cabina consistió en:

Grupo A:

Limpiar la piel con leche-tónico adecuado al tipo de piel y exfoliarla con un tratamiento profesional de exfoliación química, no invasivo, que elimina las capas superiores de células muertas de la piel a la vez que estimula la regeneración celular cutánea, consistente en un gel exfoliante a base de AHA.

Realizar una sesión aplicando la mezcla de EGF + HA Fórmula (1 vial + 1 ampolla) por el método DTI System Solution en el nivel 2 durante un tiempo aproximado de 30 a 35 minutos.

Realizar el sellado.

Masajear el producto restante unos minutos de forma manual.

Grupo B:

Limpiar la piel con leche-tónico adecuado al tipo de piel y exfoliarla con el tratamiento profesional de exfoliación química, no invasivo indicado anteriormente.

Sin aplicar el producto, realizar un masaje manual con un rodillo masajeador con esferas de germanio durante 10 minutos.

Aplicar manualmente la mezcla de EGF + HA Fórmula (1 vial + 1 ampolla) y masajear con el rodillo masajeador durante un máximo de 4 minutos.

Añadir 2 pulsaciones de crema masajeadora facial y realizar un masaje manual durante 5 minutos.

Incorporar el rodillo masajeador y realizar un masaje durante 20 minutos.

En caso que la piel quede untuosa, limpiar con un pañuelo de papel.

Las voluntarias tuvieron la segunda sesión del tratamiento en cabina 14 días después de la primera sesión (Día 21). Tras esta segunda sesión, se volvieron a tomar fotografías con Primos High Resolution y Visio Face 1000 D y se registraron los datos y observaciones encontradas. La tercera toma de datos del tratamiento se realizó 15 días después de la segunda sesión (Día 35). En esta ocasión se tomaron fotografías a cada voluntaria con Primos High Resolution y Visio Face 1000 D para evaluar si dos semanas después del tratamiento se habían mantenido los efectos producidos o si por el contrario se habían perdido. Al finalizar el tratamiento, a cada voluntaria se le realizó una encuesta subjetiva para obtener su grado de satisfacción.

Los datos obtenidos en las tres etapas, se analizaron estadísticamente mediante un test de Student para muestras relacionadas con el programa estadístico informático SPSS.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Este estudio fue realizado en mujeres que no presentaban ninguna patología y que no estuvieran embarazadas ya que al ser un producto cosmético, el estudio debía realizarse en mujeres sanas.

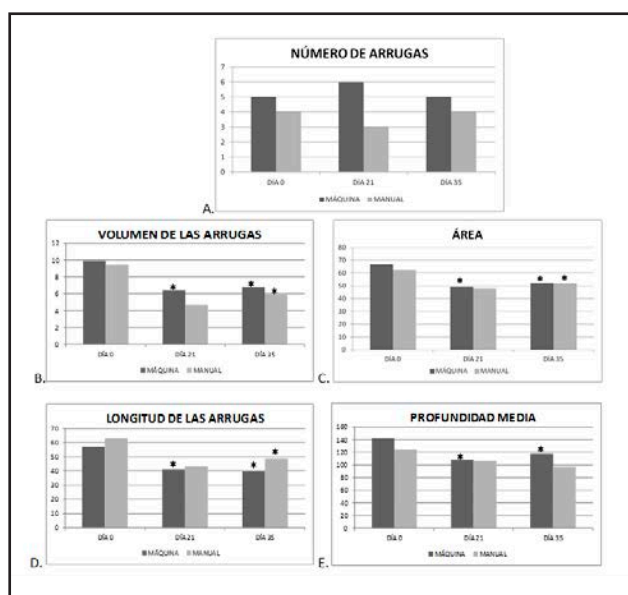


Imagen nº 1. Medianas de las características evaluadas entre las voluntarias tratadas con el método manual (color claro) y con dispositivo (color oscuro) en los días 0, 21 y 35. A. número de arrugas; B. volumen de las arrugas; C. área de las arrugas; D. longitud de las arrugas; E. profundidad media de las arrugas. * $p < 0.05$ con respecto a basal.

La Imagen nº 1 muestra la mediana del número, volumen, área, longitud y profundidad de las arrugas de las voluntarias comparando el método manual (Grupo B) representado en color claro y el método con dispositivo (Grupo A) representado en color oscuro. Con respecto al número de arrugas, en los datos obtenidos no se aprecia ningún cambio estadísticamente significativo durante su estudio. Respecto al volumen, área y longitud de las arrugas, se obtuvieron resultados estadísticamente significativos al compararlos con los valores iniciales ya que, como se observa en la Imagen nº 1, estos parámetros, en ambos grupos, fueron disminuyendo significativamente a medida que fue pasando el tiempo. La mediana

del volumen de arrugas de las voluntarias del grupo A bajó un 31.28 % a los 35 días y en el grupo B un 37.35 %. La mediana del área de arrugas del grupo A, bajó un 21.99 % a los 35 días y un 16.85 % en el grupo B y la mediana de la longitud de las arrugas de las voluntarias del grupo A bajó un 29.82 % al final del estudio y un 22.22 % en el grupo B.

Estos resultados indican la buena eficacia de ambos métodos y un efecto en magnitud bastante similar tras las dos aplicaciones del producto. Sin embargo cuando analizamos el momento en el que se empieza a apreciar estadísticamente el efecto de mejora con respecto a los basales, es con la aplicación con máquina cuando aparece antes.

El efecto con ambos métodos es parecido en intensidad tras las dos semanas de la segunda aplicación (Día 35).

Estos datos demuestran que la formulación consigue hacer el efecto deseado en ambos casos pero gracias al mecanismo de aplicación del sistema DTI, el efecto es mucho más rápido. Este sistema en una primera fase permeabiliza el estrato córneo incrementando su receptividad, facilitando la difusión y penetración de los activos para que en una segunda fase se produzca la penetración de los principios activos hasta el plano cutáneo deseado (Epidermis, Dermis o Hipodermis).

Según esto, parece que sólo habría diferencias entre los métodos en la rapidez de la aparición de los efectos, pero si observamos la profundidad media de las arrugas encontramos la principal diferencia entre ambos métodos.

Como se puede observar, la mediana de la profundidad media de las arrugas disminuyó significativamente el día 21 y en el 35 pero sólo cuando la aplicación había sido por el método DTI.

Las arrugas tienden a ser más marcadas y a aumentar en su número con la edad. Por esta razón suelen ser, entre otros aspectos, el principal foco de los tratamientos contra los signos de la edad. Por tanto y en función de los resultados obtenidos, se estima que la aplicación de la formulación con el sistema DTI es de mayor utilidad que la aplicación manual por la rapidez de la aparición de los efectos y por su efecto en las zonas más problemáticas de las arrugas.

Este efecto se puede ver también en fotografías tomadas a las voluntarias durante el estudio. En la Imagen nº 2 se muestra a modo de ejemplo el rostro de una de las voluntarias del estudio en donde se evidencia la disminución de arrugas. Las pocas arrugas que se logran observar después del tratamiento son menos profundas, tienen menos longitud, menos área y menos volumen que las evidenciadas antes del tratamiento.



Imagen nº 2. Comparación de arrugas antes y después del tratamiento.

Las medianas de los datos obtenidos con las fotografías tomadas utilizando Primos High Resolution y con Visio Face 1000 D en el rostro completo frontal se resumen en la Tabla nº 1.

MÉTODO CON DISPOSITIVO					
PARÁMETRO	DÍA 0	DÍA 21	DÍA 35	DIFER. ENTRE 0 Y 21 DÍAS	DIFER. ENTRE 0 Y 35 DÍAS
Nº ARRUGAS	5,00	6,00	5,00	20,00%	0,00%
VOLUMEN	9,88	6,40	6,79	-35,22%	-31,28%
ÁREA	66,89	49,23	52,18	-26,40%	-21,99%
LONGITUD	57,00	41,00	40,00	-28,07%	-29,82%
PROFUNDIDAD	142,00	108,00	118,00	-23,94%	-16,90%
MÉTODO MANUAL					
PARÁMETRO	DÍA 0	DÍA 21	DÍA 35	DIFER. A LOS 21 CON BASAL	DIFER. A LOS 35 DÍAS CON BASAL
Nº ARRUGAS	4,00	3,00	4,00	-25,00%	0,00%
VOLUMEN	9,45	4,67	5,92	-50,58%	-37,35%
ÁREA	62,45	47,74	51,93	-23,55%	-16,85%
LONGITUD	63,00	43,00	49,00	-31,75%	-22,22%
PROFUNDIDAD	124,00	106,00	96,45	-14,52%	-22,22%

Tabla 1. Resultados obtenidos (medianas) tras el tratamiento con dispositivo y con método manual a tiempos 0, 21 y 35 días. En **negrita se exponen los resultados estadísticamente significativos con respecto a los valores basales (0 Días) ($p < 0.05$).**

ASPECTO EVALUADO	% AFIRMATIVO
Arrugas y líneas de expresión atenuadas	100%
Disminución de la profundidad de las arrugas	85%
Disminución de la longitud de las arrugas	85%
Desaparición de algunas líneas de expresión finas	85%
Piel más firme, con óvalo facial redefinido	90%
Textura de la piel más refinada, más suave y aterciopelada	95%
Piel más revitalizada en un rostro iluminado que refleja una nueva juventud	90%
Piel más hidratada	85%
Piel más lisa y radiante, con un aspecto más saludable	100%
Signos de cansancio atenuados	85%
Piel más confortable, con sensación de bienestar	90%
Piel más nutrida	90%
Aspecto general del rostro más rejuvenecido	95%
Cubre las necesidades de mi piel como tratamiento antiedad	100%
Lo considera un verdadero tratamiento antiedad VIP, rápido y eficaz.	95%
Sustituiría una intervención mínimamente invasiva por este tratamiento.	90%
Puede suponer una alternativa natural a las inyecciones.	85%

Tabla nº 2. Datos subjetivos de satisfacción de las voluntarias.

Por otro lado, se realizó una valoración subjetiva en donde las voluntarias sometidas al tratamiento fueron encuestadas para evaluar el grado de satisfacción y verificar la aceptabilidad y compatibilidad cutánea del producto. En la Tabla nº 2 se observan los porcentajes de satisfacción de las voluntarias que participaron en el estudio.

Como se muestra, el 100% de las voluntarias afirmó que las arrugas y líneas de expresión se atenuaron con el tratamiento, y considera que el tratamiento al que fueron sometidas cubre las necesidades de su piel como tratamiento rejuvenecedor y de antienvjecimiento. Entre el 90 y el 95% de las voluntarias obtuvo beneficios cutáneos con una piel más firme, más refinada, más suave, más aterciopelada, más revitalizada, más confortable, más nutrida y más rejuvenecida. El 85% de las mujeres mostró disminución en la profundidad y en la longitud de las arrugas.

Durante el tratamiento no se presentó ninguna reacción adversa y ninguna voluntaria reportó presencia de eventos no deseados como calor, escozor, prurito (comezón), tirantez o quemazón.

CONCLUSIONES

El presente estudio demuestra que la fórmula del producto EGF y AH como principios activos, es efectiva para el tratamiento de los signos de la edad.

El efecto se ha demostrado por dos métodos: la aplicación manual o utilizando la técnica de introducción transdérmica digital a nivel dérmico (DTI System Solution). En ambos casos se logró una acción rejuvenecedora sobre el volumen, área y longitud de las arrugas tras dos aplicaciones del producto, pero el efecto se obtuvo antes mediante la aplicación con el sistema DTI. En cuanto a la intensidad de los efectos con uno u otro método, no se detectaron diferencias entre ambos métodos a los 35 días.

La principal diferencia entre ambos métodos radicó en la rapidez de la aparición de los efectos y en que sólo mediante la aplicación con el sistema DTI se observó acción sobre la profundidad de las arrugas.

Además de observar que el producto fue efectivo para el tratamiento de los signos del envejecimiento, también se comprobó que es un producto seguro ya que ninguna de las voluntarias presentó efectos adversos durante su aplicación.

Mediante una encuesta subjetiva, se concluyó que las voluntarias quedaron satisfechas con los resultados ya que todas consideraron que el producto cubría las necesidades de su piel para el tratamiento del envejecimiento. Asimismo todas observaron arrugas y líneas de expresión atenuadas en sus rostros.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue realizado a través de un contrato de investigación con la Fundación General Universidad de Granada – Empresa, los laboratorios Germaine de Capuccini y los laboratorios Inves Biofarm.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arpicco S., Milla P., Stella B., Dosio F., (2014). Hyaluronic acid conjugates as vectors for the active targeting of drugs, genes and nanocomposites in cancer treatment. *Molecules*, 17; 19(3):3193-230.

2. Cowman M.K., Matsuoka S., (2005). Experimental approaches to hyaluronan structure. *Carbohydrate Research*, 340, 791–809.
3. Ghersetich, I., Lotti, T., Campanile, G., Grappone, C. And Dini, G. (1994). Hyaluronic acid in cutaneous intrinsic aging. *Int J Dermatol*. 1994 Feb; 33(2):119-22.
4. Olczyk P., Mencner Ł., Komosinska-Vassev K., (2014). The role of the extracellular matrix components in cutaneous wound healing. *Biomed Res Int.*; 2014:747584.
5. An J.J., Eum W.S., Kwon H.S., Koh J.S., Lee S. Y., Baek J. H., Cho Y. J., Kim D. W., Han K. H., Park J., Jang S. H., Choi S. Y., (2013). Protective effects of skin permeable epidermal and fibroblast growth factor against ultraviolet-induced skin damage and human skin wrinkles. *Cosmet Dermatol.*; 12(4):287-95.
6. James G., Rheinward & Howard Green (1977). Epidermal growth factor and the multiplication of cultured human epidermal keratinocytes. *Nature*, 265; (5593): 421-424.
7. Kim D., Kim S. Y., Mun S. K., Rhee S., Kim B. J., (2015). Epidermal growth factor improves the migration and contractility of aged fibroblasts cultured on 3D collagen matrices. *Int J Mol Med.*, 2015.
8. Matsumoto Y., Kuroyanagi Y., (2010). Development of a wound dressing composed of hyaluronic acid sponge containing arginine and epidermal growth factor; *J Biomater Sci Polym Ed*; 2010.
9. Reenstra, W. R., Yaar, M., and Gilchrist, B. A. (1996). Aging affects epidermal growth factor receptor phosphorylation and traffic kinetics. *Exp. Cell Res.* 227,252–255
10. Quan T., Fisher G. J., (2015). Role of Age-Associated Alterations of the Dermal Extracellular Matrix Microenvironment in Human Skin Aging: A Mini-Review. *Gerontology*, 2015.

Estudio piloto para la implantación del estudio metabólico en pacientes con litiasis urinaria en un hospital comarcal siguiendo recomendaciones del proceso asistencial urolitiasis

Pilot study for the implementation of metabolic study in patients with urinary stones in a local hospital following recommendations of urolithiasis asistencial process

Miguel Ángel Arrabal-Polo¹, María del Carmen Cano-García¹, Francisco J. Delgado-Vílchez², Elisabeth Castillo-Gallardo¹, Miguel Arrabal-Martín³

¹Servicio de Urología. Hospital La Inmaculada. Huércal Overa. Almería

²Director Médico. Hospital La Inmaculada. Huércal Overa. Almería

³UGC Urología Hospital Universitario Granada. Coordinador Urolitiasis. IBS Granada. Granada.

Resumen

Objetivo: El objetivo de este estudio piloto fue analizar los primeros resultados tras la implantación del estudio metabólico según las recomendaciones del Proceso Asistencial Integrado de Urolitiasis de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía en nuestra área de salud.

Material y Métodos: Estudio piloto prospectivo que incluye a una cohorte de 16 pacientes a los que se realiza un estudio metabólico por presentar litiasis múltiple/de repetición tras la implantación de un protocolo, posterior a un análisis DAFO. Se analiza coste del estudio metabólico, resultados del estudio metabólico y realización de tratamiento individualizado. Además se analizan los costes directos/indirectos de la litiasis urinaria y la necesidad e indicación de estudio metabólico, así como cumplimiento de indicador de calidad asistencial.

Resultados: De los 16 pacientes a los que se realizó el estudio, se observa que se cumple en el 100% el indicador estudiado de prescripción de estudio metabólico en pacientes con litiasis de riesgo. Se detecta una o más alteraciones metabólicas en el 75% de los pacientes, lo que conlleva unas pautas de tratamiento médico individuales que facilitarán la reducción de las recidivas y el ahorro económico de costes directos/indirectos derivado de la litiasis. El coste medio del estudio metabólico por paciente fue de 37.7 euros.

Conclusión: La elaboración de un protocolo previo de un análisis de situación, junto con la solicitud de un estudio metabólico y un tratamiento individual es una medida de calidad en salud en los pacientes con litiasis urinaria que presumiblemente favorecerá la reducción de la recidiva y de los costes.

Palabras clave: Análisis DAFO; Costes directos-indirectos; Litiasis urinaria; Estudio metabólico

Abstract

Objective: The aim of this pilot study was to analyze the first results after implantation of the metabolic study as recommended by the care process Integrated Urolithiasis of the Ministry of Health of the Government of Andalusia in our health area.

Material and Methods: Prospective pilot study including a cohort of 16 patients in whom a metabolic study is performed to present multiple/recurrent stones after implantation of protocol, a posterior to a SWOT analysis. Cost metabolic study, results of metabolic study and implementation of individualized treatment is analyzed. Besides the direct / indirect costs of urolithiasis and the need and indication of metabolic study and compliance indicator of quality are analyzed.

Results: Of the 16 patients that the study was conducted, it appears that the prescription studied metabolic study in patients with nephrolithiasis risk indicator is fulfilled in 100%. One or more alterations in 75% of patients is detected, leading to a single medical treatment guidelines that facilitate reducing recurrence and economic saving direct/indirect costs arising from the stones. The average cost of metabolic study per patient is 37.7 euros.

Conclusion: The development of a protocol, previous a situation analysis, together with the application of a metabolic study and individual treatment is a measure of health quality in patients with nephrolithiasis presumably favor the reduction of recurrence and costs.

Keywords: SWOT Analysis; Direct-indirect costs; Urolithiasis; Metabolic study

INTRODUCCIÓN

La litiasis urinaria es una enfermedad frecuente con una incidencia anual entre el 0.5-1% y una prevalencia entre el 5-10% en Europa (1). En las últimas décadas esta prevalencia incluso se ha visto aumentada hasta el 10-17% en diferentes países de Europa y Estados Unidos (2). En España los datos son similares a la media en Europa, observándose un pico de incidencia entre la tercera y quinta décadas de la vida. Es llamativo el alto índice de recidiva de la litiasis, que es de hasta el 50% en 5 años, pudiendo llegar incluso al 80% en un periodo más prolongado de tiempo, lo cual indica que un paciente que tiene un episodio litiasico es muy probable que vaya a tener al menos otro episodio a lo largo de su vida (1). La elevada prevalencia y muy alta tasa de recidiva litiasica conduce a un aumento importante en los costes directos e indirectos derivados de esta patología. Un estudio en Estados Unidos establece que se producen unos costes indirectos derivados de la litiasis de aproximadamente 775 millones de dólares por año (645 millones de euros) (3). Si tenemos en cuenta los costes directos de la litiasis se incrementa mucho más esa cifra hasta llegar a los 2.1 billones de dólares (incluyendo 971 millones de dólares por cuidado del paciente, 607 millones por gasto médico y 490 millones por gasto en servicio de urgencias) (3), lo que equivale en euros a 1.7 billones por año. Se considera por tanto que los costes directos e indirectos de la litiasis urinaria son sustanciales y que las intervenciones que previenen la recidiva son coste-efectivas y deben formar parte de los programas en salud (4). Debido a la importancia de esta patología en nuestra sociedad, desde la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía se ha promovido la elaboración de un Proceso Asistencial Integrado (PAI) en Urolitiasis, que persigue la implantación de unos protocolos y un método diagnóstico-terapéutico a seguir en la Comunidad Andaluza, pero que puede servir sin lugar a dudas de ejemplo en otros lugares (1). En el Hospital Comarcal La Inmaculada, que es el Hospital de referencia del Área de Gestión Sanitaria Norte de Almería no se disponía de unos criterios diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento en pacientes con litiasis renal, ni se hacía hincapié en la prevención primaria o secundaria de la litiasis renal. Hay que tener en cuenta que aunque la prevención primaria de la litiasis no es sencilla, si que parece ser que es coste-efectiva en un sistema nacional de salud (5, 6), aún lo es más la prevención secundaria para evitar la aparición de nuevos episodios (1). En la evaluación de un paciente con litiasis urinaria es fundamental el estudio metabólico en sangre y orina de estos pacientes, que está indicado en aquellos con litiasis recidivante o bien con litiasis única en función del tamaño y de las co-morbilidades del paciente (1, 7-8).

Como hemos comentado anteriormente nuestro Hospital Comarcal La Inmaculada carecía de un protocolo diagnóstico-terapéutico establecido y de un seguimiento de los pacientes, por lo que la recidiva litiasica era muy elevada y sin un control metabólico de los mismos. En primer lugar se realizó un sencillo análisis DAFO para evaluar la situación actual en nuestra unidad y posteriormente se estableció un protocolo de actuación para el estudio metabólico de los pacientes con litiasis urinaria recidivante/única, que permitiese establecer un diagnóstico concreto para facilitar un tratamiento médico/dietético con el fin de reducir la recidiva litiasica y los costes directos e indirectos derivados de la misma. Este es un estudio piloto inicial en el que ponemos de manifiesto con los primeros 16 pacientes a los que se ha realizado el estudio metabólico en sangre y orina, los resultados en cuanto a las mejoras en la calidad en la asistencia sanitaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Desde Junio a Septiembre de 2014 se realiza un análisis DAFO (Tabla 1) de la situación actual de salud en relación a la litiasis urinaria en el servicio de urología del Hospital La Inmaculada de Huércal-Overa y posteriormente basados en el PAI de Urolitiasis (1) y en la guía clínica de la Asociación Europea de Urología (8) se establece un protocolo de diagnóstico-seguimiento y los criterios para solicitar un Estudio Metabólico en sangre y orina de

pacientes con litiasis urinaria (Figura 1). Se establece como indicador de calidad el cumplimiento en más del 90% en la realización de estudio metabólico en pacientes con litiasis urinaria de riesgo (2 o más episodios/año; hiperparatiroidismo conocido; enfermedad gastrointestinal; monorreno; nefrocalcinosis; litiasis bilateral; cistinuria conocida; acidosis tubular renal distal conocida) según los indicadores de calidad de la Asociación Española de Urología (9).

Desde Octubre a Diciembre de 2014 se analiza el número de pacientes atendidos en la Consulta de Urología de nuestro hospital, y el porcentaje de estudios metabólicos solicitados, así como los resultados de los mismos y las modificaciones dietéticas/terapéuticas en base a dichos resultados.

DEBILIDADES	<ul style="list-style-type: none"> · Elevada recidiva litiasica · Ausencia de tratamiento médico/dietético individualizado · Ausencia de estudios metabólicos en pacientes con recidiva litiasica · Ausencia de un protocolo de seguimiento/diagnóstico/terapéutico en pacientes con litiasis
AMENAZAS	<ul style="list-style-type: none"> · Aumento del gasto sanitario en la Consulta de Urología · Aumento de la demanda asistencial y aumento de las revisiones · Aumento de la complejidad en el seguimiento de los pacientes con litiasis
FORTALEZAS	<ul style="list-style-type: none"> · Nuevo equipo de urología con formación específica en litiasis · Experiencia investigadora en relación con la litiasis · Voluntad de establecer un plan correcto en el diagnóstico/seguimiento de la litiasis
OPORTUNIDADES	<ul style="list-style-type: none"> · Implantación del PAI Urolitiasis en el Hospital La Inmaculada y Área de Salud · Mejorar la asistencia sanitaria y la calidad de la asistencia en pacientes con litiasis · Optimizar los recursos y disminuir los costes directos/indirectos derivados de la patología litiasica

Tabla 1. Análisis DAFO para evaluar la situación actual en relación a la litiasis renal en el Área de Gestión Sanitaria Norte de Almería (Hospital La Inmaculada. Huércal Overa. Almería).

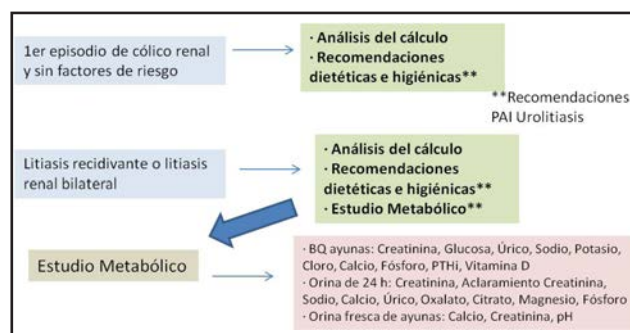


Figura 1. Protocolo de actuación en pacientes con litiasis urinaria y criterios para la solicitud de estudio metabólico.

RESULTADOS

Un total de 33 pacientes han sido atendidos en la consulta de urología por episodio demostrable de cólico renal por litiasis urinaria mediante pruebas analíticas y de imagen, de los cuales 17 pacientes era un primer episodio, y los restantes 16 pacientes

se debía a litiasis recidivante o litiasis múltiple bilateral. En los 16 pacientes anteriormente indicados se solicitó estudio metabólico en sangre y orina, cumpliendo con el objetivo del indicador referido en material y métodos (100% de los casos). Teniendo en cuenta de que las principales alteraciones metabólicas son: Hipercalcemia (>260 mg/24 h); Hiperuricemia (>40 mg/24h); Hiperuricosuria (>750 mg/24 h); Hipocitraturia (<320 mg/24 h) se observa que el 25% no tiene alteraciones, el 43.8% tiene una alteración y el 31.2% tiene dos o más alteraciones (Tabla 2). La hipercalcemia de los pacientes estudiados fue de ayunas (ya que el cociente calcio/creatinina en orina de ayunas fue mayor de 0.11 en todos ellos), lo cual nos permitió iniciar tratamiento con hidroclorotiazida en este grupo. En los pacientes con hipocitraturia se inició tratamiento con citrato potásico en diferentes dosis en función del déficit de citrato en orina. Por otro lado en los pacientes con hiperuricosuria se añadió tratamiento con alopurinol y en los pacientes con hiperuricemia se optó únicamente por recomendaciones dietéticas ya que en todos los casos fue leve y se suele corregir bien con dieta específica. No obstante, a todos los pacientes se les recomendó un régimen dietético general que incluye una ingesta hídrica superior a 2 litros/día, un descenso en la ingesta de proteínas animales (0.8-1 g/Kg peso/día), una moderación de la ingesta de sal (3-5 g/día), una dieta normocalórica (1000-1200 mg/día) y un descenso en la ingesta de alimentos ricos en oxalato. La realización del estudio metabólico permitió un tratamiento individualizado que conlleva una mejora en la asistencia sanitaria y en la satisfacción del paciente con litiasis. El coste medio del estudio metabólico tras estimar el coste de cada uno de los parámetros sanguíneos y urinarios estudiados fue de 37.7 euros.

Hipercalcemia (>260 mg / 24 h)	37.5% (n=6)
Hiperuricosuria (>750 mg / 24 h)	18.8% (n=3)
Hipocitraturia (<320 mg / 24 h)	18.8% (n=3)
Hiperuricemia (>40 mg / 24 h)	31.3% (n=5)

Tabla 2. Resultados del estudio metabólico en el que se evidencian las principales alteraciones metabólicas encontradas en los pacientes con litiasis.

DISCUSIÓN

Como hemos observado en los resultados obtenidos tras la implantación del Estudio Metabólico en los pacientes con litiasis en nuestra Área de Salud se ha logrado llegar a un diagnóstico de alteración metabólica en el 75% de los mismos, lo cual ha permitido, además de realizar unas recomendaciones dietéticas generales, establecer un tratamiento específico e individualizado con el fin de disminuir la recidiva litiasis. No debemos olvidar que en los pacientes con litiasis urinaria y primer episodio, las medidas conservadoras si son coste/efectivas, sin embargo en los pacientes con litiasis múltiple o recidivante el tratamiento conservador no es coste/efectivo, por lo que es conveniente pasar a un tratamiento médico activo, siendo el estudio metabólico fundamental en este aspecto (10). La elaboración de este protocolo de estudio metabólico nos ha permitido crear un perfil determinado "Estudio metabólico. Litiasis urinaria" junto con el servicio de análisis clínicos del hospital que facilita la realización del mismo y evita el olvido o la confusión en todos los parámetros a solicitar y medir por parte del urólogo. La asistencia protocolizada, estandarizada e individual que predica el PAI de Urolitiasis (1) es llevada a cabo en nuestro hospital mediante el análisis DAFO en primer lugar, posteriormente la elaboración de un protocolo para Consulta Externa que permite la fácil solicitud del estudio metabólico, así como la fácil comprensión por parte del paciente. Los resultados del estudio metabólico nos permiten iniciar un tratamiento mé-

dico activo en los pacientes con litiasis recidivante para lograr que sea coste/efectivo (10) con tiacidas en caso de hipercalcemia, citrato potásico en caso de hipocitraturia, alopurinol en caso de hiperuricosuria y modificaciones dietéticas específicas o incluso piridoxina en caso de hiperuricemia. El tratamiento individualizado y el seguimiento específico de los pacientes puede aumentar la demanda en las consultas externas pero es cierto que aumenta la satisfacción en el paciente y su percepción de buena calidad asistencial. Además, tal y como viene recogido en diferentes artículos (1, 5-7, 10), la prescripción adecuada de un tratamiento médico logra reducir las recidivas con el importante impacto que eso conlleva en los costes directos e indirectos derivados del tratamiento de la litiasis urinaria (10, 11). Es cierto que requiere un esfuerzo por parte de los profesionales que se dedican a la litiasis urinaria establecer un protocolo y hacer que este se cumpla, pero sin lugar a dudas el beneficio en cuanto a la atención sanitaria es evidente, porque se llega a un diagnóstico más certero que permite un tratamiento más eficaz que reducirá las recidivas y disminuirá ostensiblemente el coste sanitario en litiasis urinaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arrabal Martín M. Proceso Asistencial Integrado Urolitiasis. Junta de Andalucía. 2012. http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csaud/galerias/documentos/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/urolitiasis/urolitiasis.pdf
2. Millán F, Gracia S, Sanchez-Martin FM, Angerri O, Rousaud F, Villavicencio H. Un nuevo enfoque en el análisis de la litiasis urinaria en función de la combinación de sus componentes: experiencia con 7.949 casos. *Actas Urol Esp.* 2011; 35: 138-43.
3. Hyams ES, Matlaga BR. Economic impact of urinary stones. *Transl Androl Urol.* 2014; 3: 278-83.
4. Saigal CS, Joyce G, Timilsina AR. Direct and indirect costs for nephrolithiasis in an employed population: Opportunity for disease management?. *Kidney Int.* 2005; 68: 1808-14.
5. Lotan Y, Buendia Jimenez I, Lenoir-Wijnkoop I, Daudon M, Molinier L, Tack I et al. Primary prevention of nephrolithiasis is cost-effective for a national healthcare system. *BJU International.* 2012; 110: E1060-7.
6. Lotan Y, Pearle MS. Cost-Effectiveness of primary prevention strategies for nephrolithiasis. *J Urol.* 2011; 186: 550-5.
7. Goldfarb DS, Arowojolu O. Metabolic evaluation of first-time and recurrent stone formers. *Urol Clin N Am.* 2013; 40: 13-20.
8. Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Straub M, Seitz C. EAU Guidelines on Urolithiasis. 2012. http://www.uroweb.org/gls/pdf/20_Urolithiasis_LR%20March%2013%202012.pdf.
9. Asociación Española de Urología. Indicadores de Calidad Asistencial en Urología. 2012. <http://www.aeu.es/userfiles/indicadoresdecalidadenurologia.pdf>.
10. Lotan Y, Cadeddu JA, Roerhborn CG, Pak CYC, Pearle MS. Cost-effectiveness of medical management strategies for nephrolithiasis. *J Urol.* 2004; 172: 2275-81.
11. Matlaga BR, Jansen JP, Meckley LM, Byrne TW, Lingeman JE. Economic outcomes of treatment for ureteral and renal stones: A systematic literature review. *J Urol.* 2012; 188: 449-54.

Relación entre vitamina D y factores de riesgo cardiovascular

Relation between vitamin D and cardiovascular risk factors

Díaz Alcázar MM¹, Gil Extremera B²

¹ Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario San Cecilio. Granada (España)

² Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Granada (España)

Resumen

Objetivo: El objetivo de este estudio es analizar la posible asociación entre factores de riesgo cardiovascular, especialmente hipertensión, y la carencia de vitamina D.

Pacientes y métodos: Se trata de un estudio descriptivo para el que seleccionaron los pacientes de entre 40 y 70 años con hipertensión no controlada atendidos de enero a marzo de 2014 en la Unidad de Hipertensión y Lípidos del Hospital Universitario San Cecilio de Granada, y se valoraron su historia clínica electrónica y las cifras de vitamina D en sangre.

Resultados: De los 227 pacientes atendidos, cumplían los criterios de selección 81, y se obtuvieron los valores de vitamina D de 41 de ellos, siendo estos óptimos en el 70,73%, normales en el 14,63%, ligero déficit en un 12,20% y déficit en el 2,44%.

Conclusiones: Estos resultados podrían deberse a que la población a la que presta atención el Hospital Universitario San Cecilio procede de un área que geográficamente no presenta déficit de vitamina D. Son necesarios más estudios para determinar las concentraciones óptimas de vitamina D, sus efectos y las implicaciones de aumentar las recomendaciones dietéticas.

Palabras clave: vitamina D; hipertensión; enfermedad cardiovascular

Abstract

Objective: The objective of this study is to analyse the possible association between cardiovascular risk factors, especially hypertension, and the lack of vitamin D.

Patients and methods: It is a descriptive study. A number of 40- to 70-year-old patients with uncontrolled hypertension who attended the Hypertension and Lipid Unit at San Cecilio University Hospital in Granada, Spain between January and March, 2014 were selected, and their electronic medical records and levels of vitamin D in blood monitored and analysed.

Results: 81 out of the 227 patients who attended met the eligibility criteria, and vitamin D levels in blood were measured for 41 of them. Vitamin D levels turned out to be optimal in 70.73% of them, normal in 14.63%, and showed slight deficiency in 12.20% and deficiency in 2.44% of the patients.

Conclusion: These results might be due to the fact that the population who attends San Cecilio University Hospital come from an area with no evidence of lack of vitamin D in their diet. More studies are needed to determine the optimal vitamin D concentration in blood, its effect on the patients' cardiovascular risk and the impact of increasing dietary advice.

Keywords: vitamin D; hypertension, cardiovascular disease

INTRODUCCIÓN

La carencia de vitamina D se ha convertido en una epidemia en los Estados Unidos y Europa que afecta a todas las edades(1,2). Se estima que del 30 al 50% de la población adulta se encuentra en riesgo de déficit(3) mientras que está presente en más de un billón de personas en todo el mundo(4). Las fuentes vitamínicas son la dieta, y, fundamentalmente, la síntesis endógena gracias a la radiación solar(5,6). En una dieta sana se asume que las necesidades son atendidas, aunque pocos alimentos contienen vitamina D(7). Los mamíferos pueden sintetizarla gracias a la

radiación solar, pero una exposición insuficiente(8) por razones geográficas, estacionales, o por protección excesiva con cremas o menor área corporal expuesta para evitar el cáncer de piel, o por sedentarismo ha derivado en estados carenciales. La población de mayor edad es especialmente vulnerable por su menor capacidad de síntesis endógena y tener valores más bajos del precursor de la vitamina D en la piel. Se ha asociado también el déficit de vitamina D a la pigmentación oscura de la piel, sexo femenino, menor actividad física, nivel educativo bajo y mal estado de salud(9). Los receptores de vitamina D se encuentran en la mayoría de las células y tejidos del organismo, y están implicados en la expresión

de unos 3000 genes(10), lo que conlleva manifestaciones múltiples en las situaciones carenciales. El déficit mantenido se asocia a patologías crónicas: óseas, cardiovasculares, renales, diabetes mellitus tipo 1 y 2, cánceres (próstata, colon y mama), enfermedades autoinmunes o infecciosas, demencia e infertilidad, entre otras(11-13). La carencia se retroalimenta considerando que los casos con patología cardiovascular suelen presentar menor exposición a la luz solar por realizar menor actividad al aire libre(14). La hipovitaminosis ha sido asociada a la obesidad, ya que el tejido adiposo retiene la vitamina D por su estructura lipofílica(15). Por otra parte, valores elevados vitamina D están relacionados con mayor supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal, linfoma y cáncer de mama. Las enfermedades cardiovasculares, la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico, son las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, representando aproximadamente el 30% de las muertes(16). La evidencia sugiere una posible asociación entre la vitamina D y diversas alteraciones cardiovasculares, como hipertensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad vascular periférica, aterosclerosis, enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca congestiva(17-19). Se han propuesto varios mecanismos protectores de la vitamina D sobre las enfermedades cardiovasculares: regulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, efecto directo sobre el endotelio vascular, concentraciones de hormona paratiroidea y disminución de citocinas inflamatorias(4,20). Individuos sanos con déficit de vitamina D tienden a presentar concentraciones más altas de biomarcadores ligados a enfermedad cardiovascular e inflamación.

El objetivo de este estudio descriptivo es analizar la posible asociación entre factores de riesgo cardiovascular, especialmente hipertensión, y los estados carenciales de vitamina D, de los pacientes atendidos en la Unidad de Hipertensión y Lípidos del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

PACIENTES Y MÉTODOS

Los pacientes atendidos de enero a marzo de 2014 en la Unidad citada fueron valorados para su inclusión en este estudio descriptivo. Se seleccionaron los de 40 a 70 años con hipertensión no controlada. Los criterios para considerar la hipertensión no controlada han sido cifras tensionales $>130/80$ mmHg y/o cambio en el tratamiento. De cada paciente se ha valorado la historia clínica electrónica, con especial atención a la diabetes mellitus y la enfermedad cardiovascular o cerebrovascular como factores de riesgo cardiovascular. Se incluyó la valoración de la vitamina D en la analítica sanguínea solicitada para la siguiente revisión en la Unidad a los 3, 6 ó 12 meses. La muestra fue analizada en el laboratorio del propio hospital. La posible carencia vitamínica se estudió mediante la determinación bioquímica de 25(OH)D. Se considera déficit manifiesto <10 ng/ml, ligero $10 - 15$ ng/ml, normalidad $15 - 20$ ng/ml, cifras óptimas $20 - 25$ ng/ml y toxicidad >100 ng/ml. La obtención de datos cumplió con los requisitos éticos del Comité del Centro donde se ha llevado a cabo el estudio.

RESULTADOS

De los 227 pacientes atendidos durante el periodo indicado, tuvieron en cuenta que se contabilizaron una sola vez a los que acudieron en dos ocasiones, cumplían los criterios de edad, 152 pacientes (66,96%). De ellos, presentaban hipertensión no controlada 81 (53,29%), que fueron seleccionados para su inclusión en el estudio, con la siguiente distribución: 31 varones (38,27%) y 50 mujeres (61,73%). De todos, 74 (91,36%) cumplían el criterio cifras tensionales $>130/80$ mmHg y, 39 (48,15%) cambio en el tratamiento. Por tanto, 49 (60,49%) pacientes cumplían un criterio y 32 (39,51%) dos criterios. De los pacientes incluidos, 13 (16,05%) presentaban diabetes mellitus y también 13 (16,05%) antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, dándose ambas patologías a la vez en 5 de ellos (6,17%).

La vitamina D se determinó en 41 de los pacientes (50,62%):

15 (36,59%) varones y 26 (63,41%) mujeres. De ellos, 38 (92,68%) presentaban cifras tensionales $>130/80$ mmHg y en 18 (43,90%) había habido cambio en el tratamiento. Por tanto, 27 (65,85%) cumplían un criterio y 14 (34,15%) cumplían dos criterios. Además, 6 (14,63%) presentaban diabetes mellitus y en otros 6 (14,63%) había antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, concurriendo ambas patologías en 2 pacientes (4,88%).

Los valores de vitamina D de los sujetos incluidos fueron óptimos en 29 de ellos (70,73%), normales en 6 (14,63%), había ligero déficit en 5 (12,20%) y déficit en 1 (2,44%). La analítica a partir de la cual fue determinada la vitamina D fue realizada en enero en tres individuos (7,32%), en febrero en 11 (26,83%), en marzo en 1 (2,44%), en abril en 4 (9,76%), en mayo en 8 (19,51%), en junio en 3 (7,32%), en julio en 3 (7,32%), en agosto en 1 (2,44%), en septiembre en 5 (11,20%), en octubre en 1 (2,44%) y en noviembre en 1 (2,44%) y ninguno en diciembre. (Figura 1)

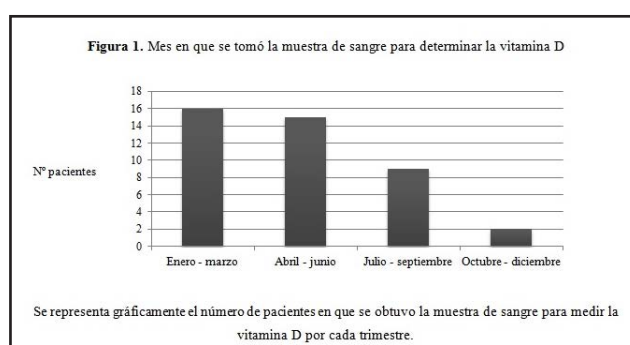


Figura 1. Mes en que se tomó la muestra de sangre para determinar la vitamina D.

DISCUSIÓN

El Hospital Universitario San Cecilio de Granada presta atención sanitaria a la población del distrito Granada, área metropolitana y distrito Sur, que incluye la zona costera de la provincia. Estas zonas, geográficamente, no presentan riesgo de déficit de vitamina D. Esta puede ser una de las razones por las que los pacientes analizados muestran mayoritariamente valores óptimos de vitamina D a pesar de que existe evidencia científica disponible a favor de una posible asociación entre las cifras de vitamina D y los factores de riesgo cardiovascular.

La acción de la vitamina D como protector de la enfermedad cardiovascular podría deberse a la acción directa sobre los cardiomiocitos; o a un mecanismo indirecto por asociación con factores de riesgo cardiovasculares(21). La vitamina aumenta la síntesis de una proteína de la matriz que inhibe la calcificación vascular; de manera que el déficit se asocia a mayor esclerosis de la pared vascular. Por otra parte, la vitamina D actúa como inhibidor de citoquinas inflamatorias, incluyendo TNF α , que ha sido relacionada con la rigidez arterial, y produce aumento de la interleucina 10, citocina antiinflamatoria. De esta manera, la vitamina D se asocia con la respuesta inflamatoria producida en la afectación cardiovascular. El déficit también conlleva la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y la consiguiente predisposición a hipertensión arterial e hipertrofia del ventrículo izquierdo. El déficit de vitamina D se asocia además al aumento de la hormona paratiroidea (PTH), lo que se relaciona con la insulinoresistencia, la hipertensión y la inflamación. Los grupos de riesgo de déficit vitamínico son habitantes de zonas más distantes del ecuador o con larga época invernal, niños y ancianos, individuos con pigmentación oscura de la piel, personas con exposición solar inadecuada, imposibilidad para salir a la calle o mujeres portadoras de velo, uso de cremas solares y escasa superficie cutánea expuesta, contaminación, tabaco, obesidad, ingesta inadecuada de vitamina D o malabsorción, enfermedad renal o hepática, tratamiento con

glucocorticoides, fenobarbital, medicación inmunosupresora o antirretrovirales(22,23).

La mayoría de estudios observacionales han mostrado que las concentraciones de 25(OH)D se asocian a la prevalencia de infarto de miocardio, ictus e insuficiencia cardíaca(14). Pittas y cols(24) revisaron estudios observacionales prospectivos sobre la relación entre valores de vitamina D e hipertensión. Identificaron tres cohortes de estudio, y en una de ellas encontraron asociación significativa entre cifras bajas de 25(OH)D (37 - 51 nmol/litro) e incidencia de hipertensión a los 7 a 8 años. En otros estudios observacionales se hicieron nueve análisis distintos en 6 cohortes que incluían 43500 personas seguidas durante una media de 5 - 27 años; cinco de los estudios encontraron que valores bajos de vitamina D están asociados a riesgo alto de enfermedad cardiovascular(24). Igualmente, los metaanálisis de estudios observacionales sugieren que la carencia de vitamina D es un factor de riesgo de enfermedades vasculares(14). Se debe considerar que muchas investigaciones observacionales han mostrado aumento significativo del riesgo vascular solo en pacientes con cifras de 25(OH)D inferiores a 15 ng/ml. El beneficio del tratamiento con vitamina D se observa fundamentalmente en los pacientes que alcanzan concentraciones de 25(OH)D de 30-40 ng/ml(14).

En el año 2012 se iniciaron tres ensayos clínicos aleatorizados diseñados para evaluar la prevención de complicaciones cardiovasculares con diferentes dosis de vitamina D. El estudio EVITA ha incluido 1000 pacientes de insuficiencia cardíaca; en VIDA participan 5100 pacientes mayores de 60 años; y en VITAL 20000 adultos. Sin embargo, ya se han apuntado algunas limitaciones, la inclusión de pacientes no ha tenido en cuenta los valores de 25(OH)D, y en el estudio VITAL se permite una ingesta de hasta 800 UI/día de vitamina D además de la medicación (2.000 UI de vitamina D ó placebo), por lo que los resultados podrían afectarse por una concentración de 25(OH)D relativamente alta en la rama de placebo(14). Una revisión sistemática(25) de estudios aleatorios realizados desde 1966 a 2008, de los que se seleccionaron 11, mostró una caída significativa de la presión diastólica, pero no de la sistólica, con el uso de suplementos de vitamina D en pacientes con presión arterial media elevada. La disminución de la presión sistólica fue más pronunciada en aquellos que recibieron formas inactivas de vitamina D en comparación con los que recibieron formas activas. En aquellos con presión arterial normal no se observó reducción de ésta. Otro estudio(26), realizado en Alemania, demostró que valores descendidos de 25(OH)D y 1,25(OH)2D eran factores predictivos independientes para accidentes cerebrovasculares de mal pronóstico, sugiriendo que los suplementos de vitamina D podrían usarse en su prevención. Un metaanálisis(4) sugiere que suplementos de vitamina D en dosis moderadas - altas podrían reducir el riesgo cardiovascular. De la misma manera, concentraciones bajas de vitamina D durante la infancia se han relacionado con mayor probabilidad de desarrollar aterosclerosis subclínica en la edad adulta con independencia de otros factores de riesgo cardiovascular(4). Sin embargo, y por el momento, no hay pruebas suficientes para recomendar suplementos de vitamina D para prevenir o tratar las patologías cardiovasculares(14). Según la USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force) no hay evidencias de que el cribado del déficit de vitamina D en adultos asintomáticos sea beneficioso(27).

En una investigación aleatoria de Trivedi y cols. (24) sobre vitamina D3, comparándola con placebo, no encontraron tendencias significativas de disminución de muerte por causa cardiovascular. En otro estudio(28) con 123 participantes con 25(OH)D menor de 50 nmol/l, de los que 61 recibieron radiación UVB y 62 UVA durante 12 semanas hasta alcanzar concentraciones por encima de 90nmol/l, la intervención no tuvo efecto en la presión sanguínea, sensibilidad a la insulina y otros factores de riesgo. Igualmente, en la revisión sistemática de 11 - 14 estudios aleatorios no fueron encontrados datos significativos(24). El suplemento de vitamina D en animales con función renal disminuida puede empeorar la respuesta vascular. Un metaanálisis reciente sobre el uso de calcio en solitario ha sugerido la posibilidad de que el aumento de absorción, ya sea por suplementos de calcio o por el aumento de la vitamina D, puede aumentar el riesgo de com-

plicaciones cardiovasculares(24). En otro estudio se sugiere que las cifras bajas de vitamina D genéticamente determinadas están asociadas con mortalidad por cáncer, pero no con enfermedad cardiovascular(29). También se ha sugerido que la asociación entre valores bajos de vitamina D y la mortalidad de origen cardiovascular previamente observada en estudios observacionales podría deberse a factores de confusión, ya que el déficit de vitamina D puede ser indicador de un estilo de vida no saludable. Las concentraciones de vitamina D se asocian al tabaco, actividad física, presión sanguínea, IMC, diabetes, colesterol(29). Si los valores disminuidos de vitamina D solo identificaran personas con mal estado de salud, suplementar dicha vitamina es improbable que sea efectiva para la prevención de la enfermedad cardiovascular(4).

Una de las limitaciones del estudio actual puede ser la caústica reducida, y la única medición de los valores de vitamina D, sin considerar la variabilidad estacional de la misma. Por otra parte, no toda la información aparece recogida en cada historial clínico electrónico, ya que los pacientes son seguidos por otras Unidades que no solicitaban en la analítica de sangre la determinación de vitamina D.

CONCLUSIÓN

Los resultados del presente estudio muestran que la población analizada no presenta en su mayoría déficit de vitamina D, aunque las evidencias obtenidas en estudios previos sugieren que concentraciones descendidas de 25(OH)D se asociarían a riesgo mayor de enfermedad cardiovascular. En todo caso, no puede asumirse que aumentar el 25(OH)D por medio de suplementos reducirá el riesgo cardiovascular ya que la evidencia obtenida de estudios aleatorios es, por ahora, insuficiente(24). Existen estudios que sugieren que los efectos cardiovasculares beneficiosos de la suplementación con vitamina D sólo aparecen en individuos con carencia vitamínica(30,31). Aún no hay consenso entre la comunidad científica en cuanto a los valores óptimos(9) de vitamina D ni hay evidencias para el cribado de las cifras de vitamina D en pacientes con hipertensión. Son necesarios más estudios para determinar las concentraciones óptimas de vitamina D, sus efectos y las implicaciones de aumentar las recomendaciones dietéticas(32).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kim DH, Sabour S, Sagar UN, Adams S, Whellan DJ. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol* 2008;102:1540-44.
2. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Bio*. 2006;92:39-48.
3. Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, Stranges S, Kandala NB, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2010;65:225-36.
4. Welles CC, Whooley MA, Karumanchi SA, Hod T, Thadhani R, Berg AH, et al. Vitamin D deficiency and cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Data from the Heart and Soul Study. *Am J Epidemiol*. 2014;179:1279-87.
5. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *Br J Nutr*. 2005; 94: 483-92.
6. Artaza JN, Mehrotra R, Norris KC. Vitamin D and the cardiovascular system. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1515-22.

7. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004;79:362–71.
8. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 suppl 6:1678–88.
9. LeBlanc E, Chou R, Zakher B, Daeges M, Pappas M. Screening for vitamin D deficiency: Systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med*. 2015;162:109–22.
10. Vacek JL, Vanga SR, Good M, Lai SM, Lakkireddy D, Howard PA. Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. *Am J Cardiol*. 2012;109:359–63.
11. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266–81.
12. Pilz S, Tomaschitz A, März W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol*. 2011;75:575–84.
13. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality. A review of recent evidence. *Autoimmun Rev*. 2013;12:976–89.
14. López Jiménez M. Déficit de vitamina D y riesgo cardiovascular. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2013;30:83–5.
15. Muscogiuri G, Sorice GP, Ajjan R, Mezza T, Pilz S, Prioletta A, et al. Can vitamin D deficiency cause diabetes and cardiovascular diseases? Present evidence and future perspectives. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22:81–7.
16. Lavie CJ, Lee JH, Milani RV. Vitamin D and cardiovascular disease. Will it live up to its hype? *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1547–56.
17. Vanga SR, Good M, Howard PA, Vacek JL. Role of vitamin D in cardiovascular health. *Am J Cardiol*. 2010;106:798–805.
18. Judd SE, Tangpricha V. Vitamin D deficiency and risk for cardiovascular disease. *Am J Med Sci*. 2009;338:40–4.
19. Reyes García R, Rozas Moreno P, Muñoz Torres M. Enfermedad cardiovascular, osteoporosis y riesgo de fractura. *Rev Clin Esp*. 2012;212:188–92.
20. Kilkkinen A, Knekt P, Aro A, Rissanen H, Marniemi J, Heliövaara M et al. Vitamin D status and the risk of cardiovascular disease death. *Am J Epidemiol*. 2009;170:1032–39.
21. Grandi NC, Breitling LP, Brenner H. Vitamin D and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prev Med*. 2010;51:228–33.
22. Lee JH, O’Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency. An important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1949–56.
23. Rosen CJ. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med*. 2011;364:248–54.
24. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an endocrine society scientific statement. *Endocr Rev*. 2012;33:456–92.
25. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2009;27:1948–54.
26. Pilz S, Dobnig H, Fischer JE, Wellnitz B, Seelhorst U, Boehm BO, et al. Low vitamin D levels predict stroke in patients referred to coronary angiography. *Stroke*. 2008;39:2611–13.
27. LeFevre ML. Screening for vitamin D deficiency in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2015;162:133–40.
28. Scragg R, Wishart J, Stewart A, Ofanoa M, Kerse N, Dyal L, et al. No effect of ultraviolet radiation on blood pressure and other cardiovascular risk factors. *J Hypertens*. 2011;29:1749–56.
29. Shoaib A, Brondum-Jacobsen P, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Genetically low vitamin D concentrations and increased mortality: mendelian randomization analysis in three large cohorts. *BMJ [edición electrónica]*. 2014;349: [1–12]. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/349/bmj.g6330>.
30. Kienreich K, Tomaschitz A, Verheyen N, Pieber TR, Pilz S. Vitamin D and arterial hypertension: treat the deficiency! *Am J Hypertens*. 2012;26:158.
31. Michos ED, Blumenthal RS. Vitamin D supplementation and cardiovascular disease risk. *Circulation*. 2007;115:827–28.
32. Olmos Martínez JM. Vitamina D y prediabetes. *Rev Clin Esp*. 2011;211:598–9.

La terapia con células madre en la degeneración del epitelio pigmentario de la retina

Stem cell therapy in degeneration of the retinal pigment epithelium

María Jesús Chaves-Samaniego¹, Miguel González-Andrades²

¹ Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España.

² Grupo de Ingeniería Tisular de la Universidad de Granada, Granada, España. Ophthalmology Department, Harvard University-Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Boston, USA.

Resumen

Las enfermedades retinianas constituyen un grupo de patologías de gran impacto en la sociedad actual. Algunas entidades, como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), primera causa actual de ceguera en el mundo occidental, la enfermedad de Stargardt y la retinitis pigmentaria, comparten una alteración histológica común, la degeneración del epitelio pigmentario de la retina (EPR). Actualmente, no existe tratamiento para todas ellas, y las opciones terapéuticas de las que disponemos, no siempre son efectivas o no llegan a producir la completa recuperación, además de suponer una gran carga asistencial y un elevado coste. Ante esta situación surge la necesidad de investigar sobre la terapia con células madre para lograr la restauración o sustitución del EPR. Las células madre se presentan como una alternativa terapéutica para estos pacientes, que está mostrando resultados prometedores. En este trabajo se realiza, en primer lugar un resumen sobre las generalidades de estas patologías, para después hacer un recorrido por la trayectoria de la terapia celular en la patología retiniana en los últimos años. Se describen los hallazgos principales en cuanto a diferentes tipos celulares: células madre embrionarias, fetales, de cordón umbilical y hematopoyéticas y mesenquimales procedentes de médula ósea. Se comentan además algunas de las investigaciones y ensayos clínicos más significativos que se están llevando a cabo actualmente alrededor de todo el mundo.

Abstract

Retinal diseases are a group of diseases with great impact in today's society. Some entities, such as age-related macular degeneration (AMD), first current cause of blindness in the western world, Stargardt's disease and retinitis pigmentosa, share a common histological alteration, degeneration of the retinal pigment epithelium (RPE). Currently, there is not treatment for all of them, and treatment options that are available not always achieve healing or not produce the complete recovery, representing a large healthcare burden and high cost. This situation arises the need for research on stem cell therapy to achieve the restoration or replacement of the RPE. Stem cells are presented as a therapeutic alternative for these patients, that is showing promising results. In this work, firstly we do a summary about the general characteristics of these pathologies, and subsequently we do a journey through the path of cell therapy in retinal pathology in recent years. We describe the main findings about some different cell types: embryonic, foetal, from umbilical cord and bone marrow derived hematopoietic and mesenchymal stem cells. Also we discuss some of current investigations and major trials that are being conducted at present round the world.

Palabras clave: Terapia celular, Células madre, Epitelio pigmentario de la retina, Degeneración macular, Enfermedad de Stargardt, Retinitis pigmentaria

Keywords: Cellular therapy, Stem cells, Retinal pigment epithelium, Age-related macular degeneration, Stargardt's disease, Retinitis pigmentosa

INTRODUCCIÓN

Actualmente existe un gran número de pacientes afectados por patologías retinianas, tanto de forma adquirida en edades por encima de los 50 años generalmente, como de manera congénita en niños y jóvenes, que causan un gran impacto sobre su

calidad de vida. Los tratamientos de los que disponemos para estas enfermedades, en algunos casos no son efectivos, o no llegan a producir una completa recuperación. Esto ocurre en algunas entidades patológicas tales como, la degeneración macular asociada a la edad, primera causa de ceguera legal en Europa, con una afectación mundial aproximada de 30 millones de personas (1,2).

Ante las escasas posibilidades terapéuticas o su baja tasa de éxito en determinadas enfermedades retinianas, surge la necesidad de investigar otras vías de tratamiento, como la terapia celular con células madre. Sin embargo, la anatomía y fisiología de la retina es compleja, ya que se encuentra formada por numerosas capas que mantienen una interrelación estrecha para lograr su completo funcionamiento; por ello las primeras investigaciones basadas en células madre se han dirigido hacia la sustitución o reparación de una única capa celular. De esta forma, las primeras patologías susceptibles de ser tratadas podrían ser aquellas cuyo daño principal se encuentra localizado en una sola capa retiniana, como las enfermedades del epitelio pigmentario de la retina (EPR). Entre las patologías sobre las que se está estudiando actualmente el potencial beneficio de la reparación o sustitución del epitelio pigmentario se encuentran principalmente: la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), la Enfermedad de Stargardt y la Retinitis Pigmentaria.

El epitelio pigmentario de la retina es una monocapa epitelial polarizada, derivada de la placa neural anterior, cuyos límites anatómicos son los segmentos externos de los fotorreceptores, en su cara interna, y la membrana de Bruch en su porción externa. Entre sus funciones principales, están las de soporte, reciclaje del retinol, fagocitosis de los segmentos externos de conos y bastones y la producción de factores de crecimiento (3). Inicialmente, se comenzó estudiando la sustitución del EPR con células autólogas, y progresivamente se han ido ampliando las investigaciones en torno a la terapia con células madre, y células madre pluripotentes inducidas (iPSCs), tanto para reemplazo como para regeneración tisular, mediante distintos modelos de utilización, como la inyección de suspensiones celulares o el injerto de monocapas cultivadas mediante técnicas de Ingeniería Tisular.

En este trabajo, se realiza un recorrido por los hallazgos más significativos de la terapia celular con células madre en las patologías que afectan al EPR, sus posibles aplicaciones, potenciales ventajas y limitaciones, las principales líneas de investigación y ensayos clínicos que se están siguiendo en la actualidad, así como las perspectivas futuras de este tipo de terapias.

CUERPO DE REVISIÓN

1. GENERALIDADES SOBRE EL EPR Y SUS ALTERACIONES

El EPR es una monocapa celular polarizada, con origen embriológico en la placa neural anterior, que posee una gran actividad metabólica imprescindible para el circuito visual. En su porción apical, el EPR se encuentra enfrentado con los segmentos externos de los fotorreceptores, con los que mantiene una estrecha relación por medio de sus microvellosidades. En su porción basal, limita con la membrana de Bruch, que lo mantiene separado del endotelio de la capa coriocapilar. Cada célula del EPR se encuentra estrechamente unida a sus células contiguas, formando la barrera hemato-retiniana externa, y a su vez, cada célula se adhiere a la membrana de Bruch. En el citoplasma de las células del EPR, desplazado hacia su polo apical, encontramos como estructuras principales, un núcleo celular desplazado hacia el polo basal y numerosos gránulos de melanina (3).

Entre las funciones principales del EPR, se encuentran el transporte de nutrientes hacia los fotorreceptores, así como de productos metabólicos finales a la sangre. Se encuentra implicado en la absorción de luz y el ciclo del retinol, permitiendo el mantenimiento del estado de excitabilidad de los fotorreceptores mediante la conversión de las formas trans en cis-retinal. Por otra parte, se encargan de la fagocitosis de los segmentos externos de los fotorreceptores, y de la secreción de factores de crecimiento como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) por su lado basal, y el factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF) por su lado apical (3,4) (Figura 1).

Cuando el EPR se degenera, su arquitectura normal se distorsiona, pudiendo observarse un epitelio de aspecto discontinuo

con pérdida de adhesiones estrechas intercelulares y con la membrana de Bruch, así como menor relación de las microvellosidades con los segmentos externos de los fotorreceptores y disminución de su fagocitosis (3) (Figuras 2 y 3).

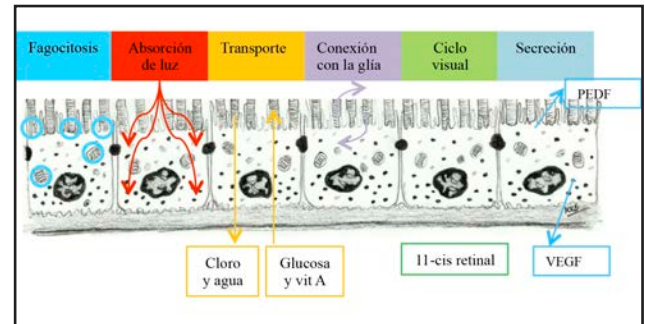


Figura 1. Funciones principales del EPR: Fagocitosis de los segmentos externos de los fotorreceptores, absorción de luz, transporte de nutrientes hacia los fotorreceptores y de productos de desecho a la sangre, ciclo del retinol, segregación basal de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), y apical de factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF).

Existen diversas entidades patológicas, que a lo largo de su evolución van experimentando un notable deterioro en la funcionalidad del EPR, y en estadios avanzados, también de la capa de fotorreceptores. La DMAE, la enfermedad de Stargardt y la retini-

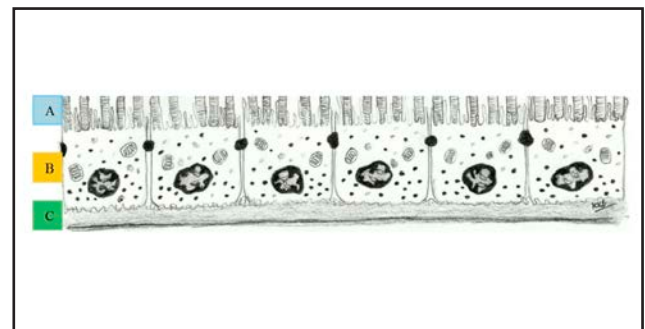


Figura 2. Epitelio pigmentario de la retina sano: A) Segmentos externos de los fotorreceptores. B) Células del epitelio pigmentario de la retina. C) Membrana de Bruch.

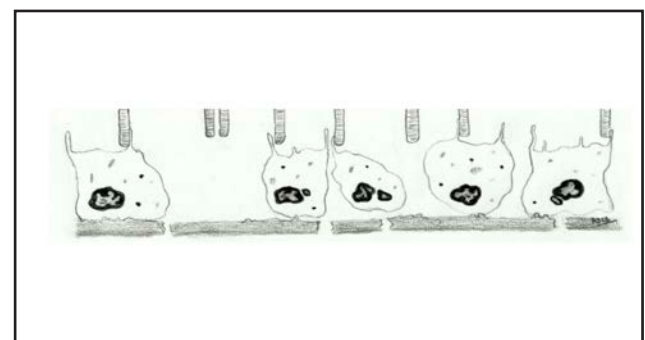


Figura 3. Degeneración del epitelio pigmentario de la retina: En esta imagen se ilustra la pérdida de uniones estrechas entre las células del EPR, la pérdida de adhesión a la membrana de Bruch y la disminución de la interacción EPR-segmentos externos de los fotorreceptores. También se observa una disminución de la densidad de fagosomas y gránulos en el citoplasma de las células del EPR, así como disminución en el número de fotorreceptores y discontinuidad en el espesor de la membrana de Bruch.

tis pigmentaria, se han propuesto como modelos patológicos susceptibles de tratamiento mediante la reparación o sustitución del EPR mediante células madre. A continuación se definen algunos de los rasgos más identificativos sobre ellas.

1.1 Degeneración macular asociada a la edad (DMAE):

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es actualmente la primera causa de pérdida visual y ceguera legal en edades avanzadas (5). Aproximadamente el 30 % de los adultos mayores de 75 años, muestran signos de maculopatía (6). En su proceso fisiopatológico se encuentran implicados factores, de carácter genético y ambiental, que conducen a una degeneración progresiva del EPR, con acumulación de lipofucsina, y de la membrana de Bruch, que duplica su espesor habitual (6,7).

Existen dos variantes patogénicas, la DMAE seca, y la húmeda, caracterizada por la aparición de neovascularización coroidea. Para la forma seca o atrófica, no existe tratamiento actualmente, más que la prevención y la administración de complejos vitamínicos y antioxidantes. Sin embargo, la variante húmeda o exudativa, sí es susceptible de tratamiento, siendo la terapia estándar actual la inyección intravítrea de agentes anti-VEGF o la terapia combinada (terapia fotodinámica y/o anti-VEGF y/o corticoides) para los casos no respondedores (8).

La carga psicológica y económica de la DMAE es importante, y a menudo, poco reconocida. Los pacientes con DMAE refieren cierta angustia visual que se refleja en sus tareas ordinarias y repercute en el empeoramiento de su calidad de vida. Por otro lado, el tratamiento con inyecciones intravítreas de fármacos anti-VEGF y la necesidad de su aplicación por largos períodos de tiempo, conllevan un alto coste para los sistemas sanitarios, de difícil soporte en la actualidad (9).

1.2 Enfermedad de Stargardt:

La enfermedad de Stargardt es una entidad patológica de carácter hereditario, que supone la primera causa de afectación macular en niños. Se presenta entre la primera y segunda década de la vida, con una incidencia de 1:10000 nacidos vivos. Se caracteriza por la acumulación de depósitos de lipofucsina en los fotorreceptores y el EPR, que se muestran como depósitos amarillentos maculares, y que provocan gran deterioro de la visión central y atrofia del EPR (10).

La variante más común es la llamada STGD1, en la que se encuentra implicado el gen ABCA4, de herencia autosómica recesiva. Actualmente, no existen tratamientos aprobados para esta enfermedad (11).

1.3 Retinitis pigmentaria:

La retinitis pigmentaria engloba un grupo heterogéneo de degeneraciones retinianas hereditarias, caracterizadas por disfunción progresiva de los fotorreceptores y otras capas retinianas, como el EPR. Esta enfermedad constituye la primera causa de ceguera hereditaria, afectando alrededor de un millón y medio de personas a nivel mundial, con una prevalencia de 1:4000 individuos (12, 13).

Se han identificado al menos 45 genes implicados en la retinitis pigmentaria, con patrones de herencia autosómica dominante, recesiva o ligada al cromosoma X. Las mutaciones en el gen de la rodopsina suponen aproximadamente el 30% de los casos de retinitis pigmentaria autosómica dominante. Se caracteriza por el depósito de pigmento en la periferia retiniana, y su sintomatología típica es la ceguera nocturna, con pérdida del campo visual periférico, y en fases avanzadas, afectación de la visión central. En la actualidad, no posee ningún tratamiento curativo (13).

2. TERAPIA CON CÉLULAS MADRE

Las células madre poseen las capacidades de autorrenovación y diferenciación en distintos tipos celulares. En este trabajo

se recogen los principales resultados de diferentes investigaciones a partir de los siguientes tipos celulares:

Células madre embrionarias, procedentes de la masa celular del blastocisto embrionario, con capacidad pluripotencial (14).

Células madre fetales, con capacidad multipotencial.

Células madre adultas hematopoyéticas y mesenquimales, ambas con capacidad multipotencial.

Células madre del cordón umbilical, con capacidad multipotencial (15,16).

Los primeros estudios de reemplazo de estructuras retinianas se basaron en técnicas como la traslocación de la mácula a la retina periférica sana, los injertos submaculares de EPR de zonas retinianas sanas, o la administración de suspensiones celulares de EPR periférico (17, 18). Se observaron algunas limitaciones como la escasez de muestra tisular autóloga suficiente para repoblar al completo la región macular, o en el caso de las suspensiones celulares, su escasa capacidad de adhesión a la membrana de Bruch, la organización celular en forma de rosetas, en lugar de en monocapa, y la presencia de fenómenos de apoptosis (16, 19).

La terapia con células madre, se presentó como una alternativa sin los inconvenientes citados, y que podía beneficiarse de dos líneas de tratamiento: la de reemplazo celular mediante el cultivo de estructuras celulares *in vitro*, para su posterior implantación en el paciente, o la de regeneración celular a través de los efectos paracrinos, por la segregación de factores tróficos en el tejido hospedador (16).

2.1 Biomateriales: generalidades

Un reto importante en la terapia celular es conseguir la firme adhesión celular a las estructuras subyacentes, como la lámina basal del EPR o la membrana de Bruch, para lograr una óptima viabilidad celular. Sin embargo, son numerosas entidades las que terminan afectando a ambas estructuras, por lo que surge la necesidad de obtener soportes artificiales con materiales biocompatibles que garanticen la buena implantación del injerto, su actividad celular y su viabilidad.

Los más empleados en terapéutica retiniana son los materiales poliméricos, siendo el más utilizado el colágeno, por la similitud con el tejido huésped en cuanto a sus propiedades mecánicas y adaptabilidad. Algunos estudios han conseguido cultivar células del EPR sobre membranas ultrafinas de colágeno, para su posterior implantación en el tejido subretiniano (20). Recientemente, otros estudios han investigado la adhesión celular a la capa colágena interna modificada, de membrana de Bruch autóloga (21).

2.2 Principales hallazgos de la terapia con células madre

2.2.1 Células madre embrionarias

Los estudios con células madre de origen embrionario han seguido principalmente dos líneas de propagación celular: espontánea o dirigida.

El método de propagación espontánea ha sido llevado a cabo mediante el cultivo de cuerpos embrioides en medio de diferenciación neuronal (22), o mediante la técnica de retirada del factor de crecimiento fibroblástico (FGF) del medio de cultivo (16, 19). El método de propagación dirigida, que resulta más rápido, aunque más laborioso y costoso que el primero, se basa principalmente en las técnicas de bloqueo de las vías de señalización Wnt y vías de señalización nodal, o en los métodos de incubación secuencial con nicotinamida y activina A (16, 23).

Los primeros modelos de regeneración del EPR *in vitro* con células madre embrionarias fueron prometedores, ya que las estructuras obtenidas mostraban gran similitud con el mode-

lo humano. Se consiguió la formación de monocapas de células hexagonales, con microvellosidades apicales y melanosomas, con polaridad y orientación Na/K ATPasa apical. Mediante técnicas de análisis genético y proteico, se objetivó la expresión de proteínas implicadas en el ciclo del retinol, como RPE65, específica del EPR, así como ZO1, proteína de las uniones estrechas intercelulares, y la secreción de PEDF por la superficie apical celular (16,19).

En los modelos in vivo en rata RCS (con la mutación genética MERTK, responsable de alteraciones en la fagocitosis de los segmentos externos de los fotorreceptores en el EPR), se consiguieron muestras de funcionalidad del EPR tras la implantación de las células cultivadas en el espacio subretiniano. Vugler e Idelson, entre otros, describieron en dichos tejidos fenómenos de actividad eléctrica y fagocitosis que permitieron el retraso de la degeneración del EPR y la mejora del rendimiento visual. En ningún caso se observaron procesos infecciosos ni displásicos (19, 23).

La Universidad de California ha llevado a cabo dos estudios prospectivos en fase I/II que evalúa la seguridad, tolerabilidad y mejoría visual de nueve pacientes con enfermedad de Stargardt y nueve con DMAE atófica sometidos a trasplante subretiniano de EPR derivado de células madre embrionarias humanas. No se mostró evidencia de rechazos, proliferaciones adversas ni otros problemas de seguridad, tan solo los asociados a la cirugía vitreoretiniana y la inmunosupresión. La mejor agudeza visual corregida mejoró en diez ojos, se mantuvo estable o con ligera mejoría en siete ojos y tan sólo empeoró en un ojo. Los pacientes también refirieron mediante escalas de puntuación una sustancial mejoría de su calidad visual general, periférica, cercana y lejana. (24).

2.2.2 Células madre fetales

Las células madre fetales humanas empleadas en gran cantidad de estudios, tienen su procedencia en el tejido cerebral fetal de entre 16 y 20 semanas de gestación, de abortos fetales donados a la investigación científica. Tras el aislamiento y cultivo de las células madre fetales, estas fueron administradas mediante inyección en el espacio subretiniano.

Los estudios llevados a cabo en ratas RCS, evidenciaron la capacidad de estas células para migrar en la retina. Se observó la óptima viabilidad de las células administradas, con una mejoría en determinados parámetros histológicos y visuales. Sin embargo, la morfología adaptada y la expresión de marcadores no siguió ningún patrón definido similar al del tejido retiniano (16, 25).

Actualmente, se está estudiando el comportamiento de este tipo celular en humanos con disfunciones del EPR. La organización Retina Foundation of the Southwest (Dallas, Estados Unidos), en colaboración con las células desarrolladas por Stem Cells Inc. (Newark, Estados Unidos), han iniciado un ensayo clínico en 16 pacientes con DMAE seca (16).

Por otro lado, se está estudiando la capacidad de este tipo celular no sólo para la regeneración del EPR, sino para la regeneración y sustitución de los fotorreceptores dañados a consecuencia de una disfunción prolongada de sus estructuras subyacentes. Se han realizado estudios mediante la infusión de células madre embrionarias en el espacio subretiniano (16), y mediante el trasplante de fotorreceptores únicos, con óptimos resultados visuales (26). Algunos estudios emplearon el trasplante de fotorreceptores artificiales obtenidos mediante el cultivo de células madre embrionarias en medio de cultivo neuronal suplementado con factores como IGF1, NOG, DKK1 (27), LEFTY o activina A. Se ha demostrado que la supervivencia y el rendimiento del trasplante de fotorreceptores únicos aumentan cuando se realiza co-cultivo y doble sustitución EPR-fotorreceptor (16, 28).

2.2.3 Células madre de tejido umbilical

Las células madre derivadas del tejido umbilical humano también han sido empleadas en distintos estudios para la regeneración del EPR. En el estudio llevado a cabo por Lund, estas células fueron aisladas mediante técnicas de digestión enzimática

y posteriormente expandidas mediante cultivo celular, para ser inyectadas en el espacio subretiniano de 80 ratas RCS. Las células madre de tejido umbilical mostraron una alta secreción de factor neurotrófico, que se ha relacionado con una mayor supervivencia de los fotorreceptores. Se evidenció una reducción significativa del grado de deterioro funcional en el comportamiento visual y el electróretinograma (29).

Actualmente se está realizando un ensayo clínico en fase I/II en el Janssen Research and Development (Philadelphia, Estados Unidos), que emplea una línea celular de células madre de tejido umbilical llamada CNTO 2476, administrada mediante un sistema de catéteres a través de esclerótica y coroides hacia el espacio subretiniano en pacientes con DMAE seca (16).

2.2.4 Células madre hematopoyéticas

Esta población celular, procedente de médula ósea, también se ha mostrado como una potencial alternativa para la regeneración del EPR. Existe evidencia en ratones, de que estas células pueden migrar desde otras zonas corporales hacia la lesión retiniana, por lo que se estudió su comportamiento en ratones con lesiones retinianas inducidas. Se les inyectaron células madre hematopoyéticas alogénicas por vía intravenosa, y se observó que eran capaces de migrar hacia la lesión, proliferar y expresar marcadores específicos como el RPE65 (30, 31).

En Brasil se están realizando diversos ensayos en fases I y II sobre su aplicación mediante inyección intravítrea en la retinitis pigmentaria, las distrofias de fotorreceptores, la DMAE seca y el edema macular isquémico, con buenos resultados iniciales. En el estudio realizado sobre 5 pacientes con retinitis pigmentaria y distrofias de los fotorreceptores, la técnica se mostró como un procedimiento seguro, que consiguió mejorar la agudeza visual en 4 pacientes (32, 33).

2.2.5 Células madre mesenquimales

Existen diversos estudios sobre las células madre mesenquimales procedentes de médula ósea alogénica, mediante inyección subretiniana en ratones y ratas RCS. En ratones, se evidenció una restauración parcial de la morfología del EPR y los fotorreceptores. En ratas RCS, este tipo celular se mostró especialmente poco inmunógeno, y logró revertir el proceso de deterioro de los parámetros visuales básicos (16).

3. APLICACIONES ACTUALES DE LA TERAPIA CON CÉLULAS MADRE

Conociendo las grandes ventajas y potencial regenerativo de los tipos celulares sobre los que hemos tratado, y conociendo también sus principales limitaciones, se abre la posibilidad de investigación de las numerosas combinaciones posibles entre tipos celulares, procedimientos empleados y el uso de distintos biomateriales. A continuación, tratamos alguna de las estrategias y líneas de investigación actuales que combinan dichos conocimientos.

3.1 Adaptación de técnicas según la fase de la enfermedad (DMAE)

Algunos autores sugieren que no existe la técnica ideal para todos los pacientes, ni para todas las fases patogénicas de una misma enfermedad, sino que debe ser adaptada a las necesidades específicas del tejido. De este modo, poniendo como ejemplo la DMAE de tipo neovascular, se propone una distribución de técnicas según las alteraciones tisulares principales, clasificadas en 3 fases:

- Fase 1: Ausencia de daño, o daño en fase reversible de las células fotorreceptoras y del EPR. Técnica: Trasplante autólogo de células de EPR modificadas genéticamente para una mayor producción de PEDF, que actúen como inhibidores de VEGF. Para la modificación genética se ha sugerido el sistema de transposones Sleeping Beauty (SB100X).

- Fase 2: Degeneración irreversible de las células del EPR, pero no de los fotorreceptores. Técnica: Trasplante de células del EPR autólogas con una alta producción de PEDF, en estructura de monocapa sobre un sustrato biocompatible.
- Fase 3: Degeneración irreversible de las células del EPR y fotorreceptores. Técnica: Fabricación de una estructura tridimensional compuesta por un sustrato biocompatible sobre el que se pueda apoyar una monocapa celular creada a partir de células del EPR autólogas, y a su vez, sobre esta, se pueda cubrir con células precursoras de fotorreceptores. Se ha sugerido el uso de células madre pluripotenciales inducidas (iPSCs) para la creación de las células precursoras de los fotorreceptores (9).

3.2 Células madre pluripotenciales inducidas (iPSCs)

Las células somáticas diferenciadas pueden ser sometidas a técnicas de reprogramación genética para que adopten las propiedades de una célula madre pluripotencial. Estas células se derivan de la expresión de cuatro factores de transcripción, Oct4 y Sox2 (constantes para diversos autores) junto a Nanog y Lin28 o cMyc y Klf4 (algunos autores prefieren sustituir el protooncogen Myc por otros factores).

Estas células han sido capaces de diferenciarse espontáneamente en células del EPR, con potencial similar al de las células madre embrionarias humanas y el EPR fetal humano. A partir de iPSCs, se ha conseguido un EPR funcional organizado en monocapas celulares con polaridad, con capacidad de fagocitosis de los segmentos externos de los fotorreceptores y expresión de mRNA cuantitativamente similar al de las células madre embrionarias (34).

3.3 Terapia génica:

Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de las enfermedades retinianas, y de los genes implicados en ella han descubierto otra amplia vía terapéutica, la terapia génica. Esta vía, tanto por sí misma, como combinada con la terapia con células madre, podría poseer un gran potencial en las futuras posibilidades de tratamiento de las degeneraciones del EPR.

Existen numerosos ensayos clínicos en fase I/II, que actualmente investigan diversas patologías retinianas con afectación del EPR de origen genético, como la enfermedad de Stargardt, la retinitis pigmentaria o la amaurosis congénita de Leber.

Se están llevando a cabo tres ensayos clínicos que estudian el reemplazo del gen RPE65 en la amaurosis congénita de Leber. Los pacientes fueron tratados mediante una inyección subretiniana de adenovirus (AAV2) portador del gen RPE65 como vector. Los pacientes experimentaron mejoría en la mejor agudeza visual corregida y el campo visual, entre otros parámetros. También se están realizando estudios sobre otros genes implicados como GUCY2D en ratones y primates (35).

3.4 London Project to Cure Blindness

Un equipo de científicos del Moorfields Eye Hospital junto con el UCL Institute of Ophthalmology (Londres, Reino Unido) y el Centre for Stem Cell Biology (Universidad de Sheffield, Reino Unido), está llevando a cabo diversos estudios sobre la sustitución y/o reparación del EPR en pacientes con DMAE. Se comenzó con estudios enfocados hacia el trasplante autólogo de EPR y las técnicas de traslocación macular, sin embargo, aunque se obtuvieron buenos resultados en cuanto a la funcionalidad del EPR, eran muy numerosas las complicaciones derivadas y el proceso quirúrgico era muy complejo.

Actualmente, se está llevando a cabo un proyecto en pacientes con DMAE, basado en la implantación de una monocapa celular creada a partir de células madre cultivadas sobre una fina lámina de polímero plástico, que se apoyaría sobre el EPR

dañado del paciente. De esta manera se superaría el inconveniente de la desorganización celular de las técnicas de inyección de suspensiones celulares y se garantiza una buena adhesión intercelular, una consistente estructura de soporte como sustituto de la membrana de Bruch, y una mayor facilidad para el acto quirúrgico de implantación (Figura 4).

En la fase I del proyecto se desarrolló con éxito el modelo de terapia con células madre embrionarias tanto in vitro como in vivo. En fases posteriores, se pretende analizar el modelo de trasplante a partir de iPSCs, en lugar de células embrionarias, así como evaluar su capacidad de transformación en células fotorreceptoras, para su posterior implantación en los pacientes (16, 36, 37).

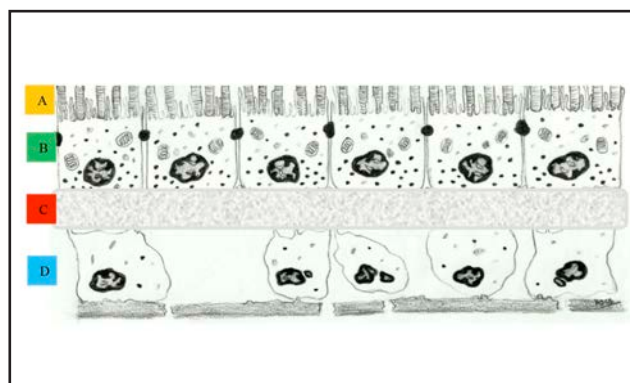


Figura 4. Modelo propuesto: A) Segmentos externos de los fotorreceptores del paciente. B) Monocapa celular de EPR cultivada. C) Polímero plástico. D) EPR y membrana de Bruch degenerados. El modelo compuesto por la monocapa celular, cultivada sobre la fina lámina de polímero plástico, es trasplantado entre los fotorreceptores del paciente y su EPR y membrana de Bruch dañados. (16, 34, 35).

CONCLUSIONES

La terapia con células madre en el tratamiento de las degeneraciones del EPR ya se está aplicando en diversos ensayos clínicos, cuyos primeros resultados están siendo prometedores. Será necesario esperar a la finalización de los mismos, para lograr una mayor caracterización de los tipos celulares, perfeccionamiento de las técnicas y predecir con exactitud su comportamiento en humanos.

El próximo objetivo sería identificar la técnica de mayor efectividad en la regeneración o sustitución del EPR, con una óptima viabilidad y funcionalidad celular, mediante procesos que sean fácilmente reproducibles y seguros para el paciente.

Las técnicas basadas en iPSCs se muestran como otra posibilidad terapéutica que es capaz de sortear las dificultades éticas derivadas de otros tipos celulares como las células madre de procedencia embrionaria o el problema de escasez de fuentes de obtención celulares.

La terapia con células madre ha abierto una nueva puerta para el tratamiento de la degeneración del EPR, implicado en numerosas patologías retinianas, para algunas de las cuales no existía ninguna posibilidad terapéutica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jonas JB. Global prevalence of age-related macular degeneration. *Lancet Glob Health*. 2014; 2 (2): e65-6.

2. Klein R, Klein B, Jensen SC, Cruickshanks KJ. The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 1998; 116(4):506–513.
3. Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiol. Rev*. 2005; 85: 845-881.
4. Strauss O. Die Rolle des retinalen Pigmentepithels im Rahmen visueller Funktionen. *Der Ophthalmologe*. 2009; 106: 299-304
5. Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2004; 137:486–95.
6. Haddad S, Chen CA, Santangelo SL, Seddon JM. The genetics of age-related macular degeneration: a review of progress to date. *Surv Ophthalmol*. 2006; 51:316-63.
7. Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122:598-614.
8. Nowak JZ. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol Rep*. 2006; 58 (3): 353-63.
9. Fernández-Robredo P, Sancho A, Johnen S, et al. Current Treatment Limitations in Age-Related Macular Degeneration and Future Approaches Based on Cell Therapy and Tissue Engineering. *J Ophthalmol*. 2014; 2014:510285.
10. Walia S, Fishman GA. Natural history of phenotypic changes in Stargardt macular dystrophy. *Ophthalmic Genet*. 2009; 30: 63-68.
11. Ritter M, Zotter S, Schmidt WM, et al. Characterization of stargardt disease using polarization-sensitive optical coherence tomography and fundus autofluorescence imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54 (9): 6416-25.
12. Blanco MJ, Capeans C. Retinitis pigmentaria. *Med Clin*. 2001; 117:135-6.
13. Hamel C. Retinitis pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis*. 2006; 1:40.
14. Reubinoff BE, Pera MF, Fong C, et al. Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation in vitro. *Nat. Biotechnol*. 2000; 18: 399 – 404.
15. Bharti K, Rao M, Hull SC, et al. Developing cellular therapies for retinal degenerative diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55 (2): 1191-202.
16. Ramsden CM, Powner MB, Carr AJ, Smart M, da Cruz L, Coffey PJ. Stem cells in retinal regeneration: past, present and future. *Development*. 2013; 140: 2576-2585.
17. Binder S, Krebs I, Hilgers RD, et al. Outcome of transplantation of autologous retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration: a prospective trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004; 45 (11): 4151-60.
18. Chen FK., Patel PJ, Uppal GS, Tufail A, Coffey PJ, da Cruz L. Long-term outcomes following full macular translocation surgery in neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94 (10): 1337-1343.
19. Vugler A, Carr A-J, Lawrence J, et al. Elucidating the phenomenon of HESC-derived RPE: anatomy of cell genesis, expansion and retinal transplantation. *Exp Neurol*. 2008; 214: 347-361.
20. Thumann G, Viethen A, Gaebler A, et al. The in vitro and in vivo behaviour of retinal pigment epithelial cells culture don ultrathin collagen membranes. *Biomaterials*. 2009; 30: 287-294.
21. Sistiabudi R, Paderi J, Panitch A, Ivanisevic A. Modification of native collagen with cell-adhesive peptide to promote RPE cell attachment on Bruch's membrane. *Biotechnol Bioeng*. 2009; 102(6):1723–1729.
22. Meyer JS, Shearer RL, Capowski EE, et al. Modeling early retinal development with human embryonic and induced pluripotent stem cells. *Proc Natl Acad Sci*. 2009; 106: 16698-16703.
23. Idelson M, Alper R, Obolensky A, et al. Directed differentiation of human embryonic stem cells into functional retinal pigment epithelium cells. *Cell Stem Cell*. 2009; 5: 396-408.
24. Schwartz SD, Regillo CD, Lam BL, et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. *Lancet*. 2015; 385 (9967): 509-16.
25. McGill TJ, Cottam B, Lu B, et al. Transplantation of human central nervous system stem cells – neuroprotection in retinal degeneration. *Eur J Neurosci*. 2012; 35: 468-477.
26. MacLaren RE, Pearson RA, MacNeil A, et al. Retinal repair by transplantation of photoreceptor precursors. *Nature*. 2006; 444: 203-207.
27. Lamba DA, Karl MO, Ware CB, Reh TA. Efficient generation of retinal progenitor cells from human embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci*. 2006; 103: 12769-12774.
28. Zhu D, Deng X, Spee C, et al. Polarized secretion of PEDF from human embryonic stem cell-derived RPE promotes retinal progenitor cell survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52: 1573-1585.
29. Lund RD, Wang S, Lu B, et al. Cells isolated from umbilical cord tissue rescue photoreceptors and visual functions in a rodent model of retinal disease. *Stem Cells*. 2007; 25: 602-611.
30. Atmaca-Sonmez P, Li Y, Yamauchi Y, et al. Systemically transferred hematopoietic stem cells home to the subretinal space and express RPE-65 in a mouse model of retinal pigment epithelium damage. *Exp Eye Res*. 2006; 83: 1295-1302.
31. Park SS, Caballero S, Bauer G, et al. Long-term effects of intravitreal injection of GMP-grade bone-marrow-derived CD34+ cells in NOD-SCID mice with acute ischemia-reperfusion injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53: 986-994.
32. Siqueira RC, Messias A, Voltarelli JC, Scott IU, Jorge R. Intravitreal injection of autologous bone marrow-derived mononuclear cells for hereditary retinal dystrophy: a phase I trial. *Retina*. 2011; 31: 1207-1214.
33. Siqueira RC, Messias A, Gurgel VP, Simões B P, Scott IU, Jorge R. Improvement of ischaemic macular oedema after intravitreal injection of autologous bone marrow-derived haematopoietic stem cells. *Acta Ophthalmol*. 2015; 93: e174–e176.
34. Buchholz DE, Hikita ST, Rowland TJ, et al. Derivation of Functional Retinal Pigmented Epithelium from Induced Pluripotent Stem Cells. *Stem Cells*. 2009; 27: 2427–2434.
35. Chacon-Camacho OF, Zenteno JC. Review and update on the molecular basis of Leber congenital amaurosis. *World J Clin Cases*. 2015; 3 (2): 112-24.
36. Carr AJF, Smart MJK., Ramsden CM, Powner MB, da Cruz L, Coffey P. J. Development of human embryonic stem cell therapies for age-related macular degeneration. *Trends Neurosci*. 2013; 36: 385-95.
37. Coffey P, da Cruz L. The London Project to Cure Blindness. The Project. [citado el 1 de junio de 2014] <http://www.thelondonproject.org/?q=project/about-us>.

Diagnostico desde atención primaria de un adolescente con trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH)

Diagnosis of attention deficit disorder with hyperactivity (ADHD) in primary care

María Ángeles Moreno Fontiveros¹, María José Martínez Vera², Esther Mota Bobis³

¹ Médico de familia. CS Estepa (AGS Osuna). Sevilla

² Médico de familia. CS Gilena (AGS Osuna). Sevilla

³ Residente de medicina de familia. CS Estepa. (AGS Osuna). Sevilla

Resumen

Se estima que globalmente la prevalencia del trastorno de déficit de atención e hiperactividad en adultos está en torno a un 2-3 %. El diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad son objeto de controversia desde hace años, y no son pocos los que defienden que se trata de un trastorno inventado o exagerado cuya popularización obedece a intereses económicos. No obstante, la eficacia general de los tratamientos actuales y la repercusión de esta enfermedad sobre el paciente y su entorno, no ofrece duda sobre la necesidad de realizar un abordaje correcto de la enfermedad desde Atención Primaria. El médico de Atención Primaria es un instrumento imprescindible para mejorar la atención recibida por estos pacientes al ser esencial en el diagnóstico precoz y seguimiento.

Abstract

The estimated ADHD prevalence in adults is 2-3% about. The diagnosis and treatment of ADHD are controversial for years, and there are many who argue that this is an invented or exaggerated disorder whose popularization due to economic interests. However, the overall effectiveness of current treatments and the impact of this disease in the patient and his environment, there is no doubt about the need for a correct approach to the disease from primary care. The primary care doctor is a must to improve the care received by patients as being essential in the early diagnosis and monitoring instrument.

Palabras clave: Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, diagnóstico, adolescente

Keywords: Attention deficit hyperactivity disorder, diagnosis, adolescents

INTRODUCCIÓN

Los síntomas del TDAH tienen un gran impacto en el desarrollo social, emocional y cognitivo del individuo; causando una importante morbilidad y disfuncionalidad no sólo en el paciente, sino también en su entorno¹. El TDAH es la patología neuropsiquiátrica crónica más prevalente en pediatría. La prevalencia de TDAH en niños es del 4-12 %; de éstos, dos tercios continuarán con sintomatología en la edad adulta (un 15 % mantendrán el diagnóstico completo y un 50 % lo hará en remisión parcial) (2,3). Se estima que globalmente la prevalencia en adultos está en torno a un 2-3 % (4,5). El diagnóstico y tratamiento del TDAH son objeto de controversia desde hace años, y no son pocos los que defienden que se trata de un trastorno inventado o exagerado cuya popularización obedece a intereses económicos(6).

CASO CLINICO

Varón 14 años que acude con sus padres, aportando informe de equipo orientación de su centro escolar donde se indica la sospecha de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), predominio déficit de atención. El paciente presenta síntomas de inatención, impulsividad, ansiedad y bajo rendimiento académico. No refiere hiperactividad, aunque sí desorganización, problemas de humor y autoestima. Tanto él como su familia relatan que los problemas comenzaron en torno a los 4 años, coincidiendo con el inicio de la escolarización. Bajo rendimiento escolar, requiere más de 20 horas semanales de clases de apoyo y seguimiento estrecho de sus padres. No ha repetido ningún curso, pero este año ha suspendido 3 asignaturas. Sus problemas de conducta hacen que "siempre esté castigado". Al entrevistar a los padres nos dicen que el desarrollo motor del paciente ha sido normal, mientras que en el área del lenguaje la evolución fue lenta: primeras frases en torno a los 4 años y dificultades para

comprender lo que decía por hablar atropelladamente. Refiere haber tenido accidentes repetidos, porque “soy torpe”. Reconoce dificultades para planificar, dirigir, mantener la atención y retener la información mientras hace otra cosa, para controlar el tiempo, para aprender de los errores y para diferir recompensas. Padre y madre son severos con él, y preocupados por su bienestar. Ambos acuden a las tutorías al centro escolar y respaldan en casa las pautas recomendadas en el centro. En pocas ocasiones dan normas y ordenes efectivas y se acaba muchas veces discutiendo. El paciente niega hábitos tóxicos, y los padres no tienen sospecha de ello. Antecedentes personales: epilepsia. Antecedentes familiares: padre y tío materno con dificultades en el aprendizaje no especificadas.

Tras la entrevista clínica al paciente y sus padres, donde recabamos la información descrita y descartamos otras patologías como depresión, drogodependencia,...; les entregamos el cuestionario Connors que recaba información de padres y docentes. Según los resultados aportados por la familia (Inatención 8/9, hiperactividad-impulsividad 4/9) y profesores (Inatención 8/9, hiperactividad-impulsividad 0/9), junto con la entrevista clínica previa, podemos afirmar que el paciente cumple criterios diagnósticos para el TDAH subtipo inatento según el DSM 5. En primer lugar, informamos sobre el trastorno y posibilidades terapéuticas al paciente y su familia. Ofrecemos al paciente valoración por Equipo de Salud Mental para psicoterapia, pero la familia y él prefieren seguimiento por psicólogo privado; en cambio si quieren comenzar tratamiento farmacológico desde atención Primaria. Antes de comenzar tratamiento farmacológico explico al paciente los efectos secundarios y características de la medicación y acordamos instaurar tratamiento con metilfenidato (tratamiento de elección) de acción prolongada (12 horas) que se adapta mejor a los horarios y necesidades del paciente. Comenzamos con dosis bajas hasta lograr dosis mínima eficaz que fue de 54 mg al día. Hasta alcanzar la dosis correcta de tratamiento se siguieron controles de enfermería periódicos de peso, frecuencia cardiaca y tensión arterial que fueron normales salvo leve pérdida de peso. Realizamos informe que será entregado a su centro escolar para seguimiento del paciente y adaptación curricular si precisa. Actualmente el seguimiento médico del paciente es semestral; en estas consultas el paciente y su familia nos cuentan su evolución y aporta informes realizados por equipo docente y psicólogo privado. El paciente ha mejorado los resultados escolares y han mejorado sus relaciones sociales y familiares, ha perdido el apetito durante las 12 horas de efecto de la medicación pero lo compensa con cenas copiosas.

DISCUSIÓN

La tríada clásica del TDAH la constituye el déficit de atención, la hiperactividad y la impulsividad. En función de los síntomas que predominen, el trastorno se tipificará como inatento, hiperactivo/impulsivo o combinado. El TDAH presenta una gran heterogeneidad clínica y pueden existir diferencias en la presentación clínica en función del sexo y la edad. Con los años, los síntomas de hiperactividad e impulsividad se atenúan progresivamente, mientras que los de inatención suelen persistir(7). En el adulto la hiperactividad se pone de manifiesto como dificultad para estar sentado, excesivo movimiento de miembros, hablar excesivamente, perder objetos.... También es frecuente encontrar síntomas de impulsividad, llevándoles a tomar decisiones irreflexivas, y tener problemas de adaptación y disciplina. Las dificultades de atención se manifiestan en problemas para priorizar, estructurar su tiempo, planificar tareas, no completar proyectos, pérdida de objetos,.. La dificultad de controlar el temperamento y la inestabilidad emocional también son frecuentes en los pacientes TDAH, aunque no están incluidos en los actuales criterios diagnósticos(8).

Es importante señalar que la presencia de inatención, hiperactividad y/o impulsividad en el paciente, no determina el diagnóstico ya que son comunes a la población general. Es la intensidad y la frecuencia de dichos síntomas con respecto a la edad de desarrollo del paciente, a su contexto, y sobre todo la repercusión que tiene en su funcionamiento diario lo que nos da el diagnóstico (9).

Las características ya detalladas de los pacientes diagnosticados de TDAH influyen notablemente a lo largo de su vida tanto en el ámbito social y familiar, como profesional. Diversos estudios han demostrado que estos pacientes logran una menor formación académica, aun teniendo niveles de inteligencia similares al resto de la población. Además en el ámbito laboral tienen peor adaptación; y su habilidad para la conducción esta alterada (los adultos con TDAH sufren más accidentes de tráfico y más graves). Los adolescentes y niños con TDAH tienen mermada la autoestima y las habilidades sociales; siendo este aspecto aún más evidente en aquello en los que la clínica persiste en la edad adulta. Esto ocurre porque en la edad adulta las demandas sociales aumentan y desaparece el entorno compensador existente (familia, amigos,..).

El diagnóstico de TDAH se basa en los criterios indicados en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición (Tabla 1) y CIE-10. Ambos contemplan el diagnóstico en edad adulta, siendo los mismos los criterios diagnósticos. No existe ningún marcador biológico o prueba/test patognomónico de TDAH. En cambio, encontramos múltiples instrumentos de evaluación del TDAH en adultos y niños que podemos utilizar en el diagnóstico: entrevistas semiestructuradas, escalas autoadministradas por el observador (familia, conviviente) o/y por el propio paciente. El diagnóstico de TDAH se basa en una historia clínica detallada buscando evidencias para su diagnóstico, indagando en el paciente y su entorno.

Para realizar una correcta evaluación del TDAH en el adulto se deben responder cuatro preguntas esenciales. En primer lugar, es imprescindible tener en cuenta que el TDAH no empieza en edades adultas, sino que es un trastorno evolutivo desde la infancia; por ello es requisito indispensable para realizar el diagnóstico que el paciente tenga una historia clara de síntomas desde su infancia. Esto es difícil dada la dificultad para determinar si los síntomas aparecieron antes de los 7 años, dato esencial para el diagnóstico. Por ello, en la historia clínica se anotarán los antecedentes infantiles específicos de este trastorno junto con los síntomas actuales y las repercusiones sobre su vida diaria, relaciones sociales y familiares. Existen entrevistas semiestructuradas y escalas para la evaluación retrospectiva del paciente, como son el Wender Utah Rating Scale (WURS) (20,21) y el ADHD Symptom Rating Scale, también validadas en castellano. La segunda cuestión es aclarar la existencia de relación entre los síntomas de TDAH actuales y un deterioro significativo y consistente en diferentes ámbitos. Para ello recabaremos información del paciente y personas de su entorno (familiar directo). En un tercer lugar hay que evaluar si los síntomas que presenta el paciente no se explican mejor por la presencia de otro trastorno psiquiátrico o médico. Y finalmente, hay que evaluar la existencia de otros trastornos comórbidos con el propio TDAH(1).

El diagnóstico diferencial entre el TDAH y otros trastornos clínicos-psiquiátricos es frecuentemente la parte más complicada del diagnóstico de TDAH en adultos, dada la elevada comorbilidad de esta patología con otros trastornos psiquiátricos. El 65-89 % de adultos con TDAH tiene uno o más trastornos psiquiátricos agregados. En adultos, a parte de los trastornos afectivos y de ansiedad, son frecuentes las drogodependencias y el trastorno antisocial de la personalidad(9).

Al no existir un tratamiento curativo del TDAH, nuestro objetivo es disminuir la intensidad y la frecuencia de sus síntomas, mejorando con ello la calidad de vida del paciente. Los mejores resultados los obtenemos asociando el tratamiento farmacológico y no farmacológico. La intervención psicológica sobre los pacientes con TDAH debe de comenzar desde el momento que se realiza el diagnóstico. El tratamiento farmacológico no está indicado en todos los pacientes con TDAH; sólo se le prescribirá a aquellos con o sin comorbilidades, en los que la patología repercute negativamente en su día a día. Los fármacos psicoestimulantes son la primera opción terapéutica, siendo el metilfenidato el de elección. La atomoxetina es la segunda opción, seguida de otros no estimulantes(10).

El abandono del tratamiento y seguimiento de estos pacientes ya diagnosticados en la infancia cuando llegan a la consulta de Medicina de Familia, y la dificultad para detectarlos en la edad adulta es frecuente, y responde a diversos motivos. No obstante, la eficacia general de los tratamientos actuales y la repercusión de esta enfermedad sobre el paciente y su entorno, no ofrece duda sobre la necesidad de realizar un abordaje correcto de la

enfermedad desde Atención Primaria. El médico de Atención Primaria es un instrumento imprescindible para mejorar la atención recibida por los pacientes adultos/adolescentes con TDAH siendo imprescindible en el diagnóstico precoz y seguimientos de estos pacientes. Para un adecuado abordaje de la enfermedad es necesaria la colaboración entre Atención Primaria, los equipos de Salud Mental y los Centros educativos, junto con las familias.

CRITERIO A1
<p>Seis o más de estos síntomas de déficit de atención persisten desde hace más de 6 meses (para mayores de 17 años, al menos 5 síntomas)</p> <ul style="list-style-type: none"> • A menudo no presta atención suficiente a los detalles o incurre en errores por descuido en las tareas escolares, en el trabajo o en otras actividades. • A menudo tiene dificultades para mantener la atención en tareas o en actividades lúdicas (lectura larga, conferencias,...) • A menudo parece no escuchar cuando se le habla directamente • A menudo no sigue instrucciones y no finaliza tareas escolares, encargos u obligaciones en el centro de trabajo (inicia tareas, pero rápidamente pierde el foco) • A menudo tiene dificultades para organizar tareas y actividades (desordenados, desorganizados, mala gestión del tiempo,...) • A menudo evita, le disgusta o es renuente a dedicarse a tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (como trabajos escolares o domésticos, preparar informes,...) • A menudo extravía objetos necesarios para tareas o actividades (juguetes, lápices, gafas,...) • A menudo se distrae fácilmente por estímulos irrelevantes (en jóvenes y adultos pueden pensar, por ejemplo, en cosas no relacionadas). • A menudo es descuidado en las actividades (tareas, ejercicios, falta a citas, no paga facturas,...)
CRITERIO A2
<p>Seis o más de estos síntomas de hiperactividad-impulsividad persisten desde hace más de 6 meses (para mayores de 17 años, al menos 5 síntomas)</p> <p>Síntomas de hiperactividad</p> <ul style="list-style-type: none"> • A menudo mueve en exceso manos o pies, o se remueve en su asiento • A menudo abandona su asiento en la clase o en otras situaciones en que se espera que permanezca sentado • A menudo corre o salta en situaciones en las que es inapropiado (en adultos pueden mostrar intranquilidad) • A menudo no puede jugar o participar en actividades de ocio en voz baja • A menudo esta "en marcha" o suele actuar como si tuviera un motor (restaurantes, reuniones) • A menudo habla en exceso. <p>Síntomas de impulsividad</p> <ul style="list-style-type: none"> • A menudo precipita respuestas antes de haber sido formuladas las preguntas • A menudo tiene dificultades para guardar turno • A menudo interrumpe o se inmiscuye en las actividades de otros (se entromete en conversaciones o juegos, utiliza cosas de otros sin esperar permiso, invade y se apropia de lo que otros están haciendo).
CRITERIO B
<p>Algunos síntomas de hiperactividad-impulsividad o desatención que causan alteraciones están presentes antes de los 7 años de edad.</p>
CRITERIO C
<p>Algunas alteraciones provocadas por los síntomas se presentan en dos o más entornos</p>
CRITERIO D
<p>Deben existir pruebas claras de un deterioro clínicamente significativo del funcionamiento social, académico o laboral</p>
CRITERIO E
<p>Los síntomas no aparecen en el transcurso de un trastorno generalizado del desarrollo, esquizofrenia u otro trastorno psicótico y no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental.</p>

Tabla 1. Criterios de TDAH del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moreno MA, Martínez MJ, Serrano L. Trastorno del déficit de atención con/sin hiperactividad en el adulto. *Med Gen y Fam (digital)* 2014;3(2):32-40.
2. Kooij JJ, Buitelaar JK, Van den Oord EJ, Furer JW, Rijnders CA, Hodiament PP. Internal and external validity of attention-deficit hyperactivity disorder in a population based sample of adults. *Psychol Med* 2005; 35:817-27.
3. 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.
4. Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K, et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 2007; 190: 402-9.
5. De Graaf R, Kessler RC, Fayyad J, Ten Have M, Alonso J, Angermeyer M, et al. The prevalence and effects of adult performance of workers: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *J Occu Environ Med* 2008;65:835-42.
6. Thomas R, Mitchell GK, Batstra L. Attention-deficit/hyperactivity disorder: Are we helping or harming? *BMJ*. 2013; 347:f6172.
7. Cunill R, Castell X. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Med Clin (Barc)*.2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.02.025>.
8. Kooij SJ, Bejerot S, Blackwell A, Caci H, Casas-Brugue M, Carpentier PJ, et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European rAdult ADHD. *BMC Psychiatry* 2010; 10:67.
9. Valdizán JR, Izaguerri-Gracia. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad en adultos. *Rev Neurol* 2009; 48(Supl 2): S95-S99.
10. Rabito-Alcon M, Correias-Lauffer J. Guías para el tratamiento del Trastorno por déficit de Atención e Hiperactividad: una revisión clínica. *Actas Esp Psiquiatr* 2014;42(6):315-24.

Varón de 62 años con fenómeno de Raynaud

A 62-year-old male with Raynaud's phenomenon

Pablo Conde-Baena¹, José Antonio Vargas-Hitos¹, José Mario Sabio¹, Nuria Navarrete-Navarrete¹, Mónica Zamora-Pasadas¹, Juan Jiménez-Alonso¹

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario "Virgen de las Nieves". Granada

Resumen

Varón de 62 años que consulta por fenómeno de Raynaud en ambas manos de un mes de evolución acompañado de lesiones digitales necróticas e intenso dolor. La anamnesis y la exploración física no aportaron información adicional y la capilaroscopia solo evidenció pobreza vascular. Fueron normales o negativas tanto pruebas de laboratorio (hemograma, bioquímica, hormonas tiroideas, marcadores tumorales, serologías frente a hepatitis B y C, proteinograma, inmunoglobulinas, complemento, crioglobulinas y estudio de autoinmunidad), como de imagen (ecocardiografía, TAC toraco-abdominal y PET-TAC) e incluso una biopsia de las lesiones isquémicas. Sin embargo, el estudio de trombofilia mostró una mutación heterocigota para los genes de la metilen-tetrahidrofolato reductasa y del factor XII, así como positividad de los anticuerpos antifosfolípidicos (anti β 2-glicoproteína). Alcanzado el diagnóstico de síndrome antifosfolípido y trombofilia genética, se inició tratamiento con vasodilatadores (prostaciclina y bosentan) y anticoagulantes orales, los cuales permitieron una favorable evolución de las lesiones isquémicas.

Abstract

A 62-year-old male presented with a one month history of Raynaud's phenomenon in both hands along with digital necrotic lesions and severe pain. The medical history and physical examination did not provide any additional information and nailfold capillaroscopy only showed scarce vasculature. Both laboratory (blood count, blood chemistry, thyroid hormones, tumor markers, serologies for hepatitis B and C, proteinogram, immunoglobulins, complement, cryoglobulins, autoimmunity tests) and imaging tests (echocardiography, thoracic and abdominal CT scan and a PET-CT) and even a biopsy of the ischemic lesions were normal or negative. However, the thrombophilia workup showed a heterozygous mutation in the genes of the methylenetetrahydrofolate reductase and the factor XII, and positivity for antiphospholipid antibodies (anti-beta2-glycoprotein). Once the diagnosis of antiphospholipid syndrome and genetic thrombophilia were made, treatment with oral vasodilators (prostacyclin and bosentan) and oral anticoagulants were started, which produced a satisfactory evolution of the ischemic lesions.

Palabras clave: fenómeno de Raynaud, síndrome antifosfolípido, necrosis digital

Keywords: Raynaud phenomenon, antiphospholipid syndrome, digital necrosis

CASO CLÍNICO

Varón de 62 años de edad con antecedentes personales de hipertensión arterial y ex-fumador desde hacía 20 años (carga acumulada de 44 paquetes/año). Estaba prejubilado, había trabajado como administrativo y vivía en ambiente urbano. Su tratamiento consistía en enalapril y amlodipino. Acudió a su médico de Atención Primaria por clínica de un mes de evolución consistente en frialdad y parestesias en todos los dedos de las manos, los cuales adquirían primero una coloración cianótica y posteriormente palidecían coincidiendo con la exposición al frío. Describía uno o dos episodios diarios, de menos de una hora de duración, a veces dolorosos. Dada la edad del paciente y el tipo de cuadro clínico, se sospechó un fenómeno de Raynaud (FR) secundario y el paciente fue derivado a Consulta de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Sin embargo, se vio obligado a acudir antes al Servicio de Urgencias por presentar un rápido empeoramiento de la clínica descrita, con intenso dolor y aparición de úlceras dis-

tales en los dedos de ambas manos. En la anamnesis por órganos y aparatos el paciente negaba otra sintomatología, incluyendo la relacionada con enfermedades autoinmunes sistémicas. En la exploración, tenía buen estado general y sus constantes eran normales. La auscultación cardiorrespiratoria y la exploración abdominal y de miembros inferiores eran normales. En miembros superiores, los dedos de ambas manos estaban fríos, cianóticos, y eran dolorosos a la palpación, presentando zonas violáceo-necróticas distales (más en la mano derecha), con pulsos radiales y cubitales conservados (Figura 1). La exploración neurológica fue normal. La capilaroscopia evidenció leve pobreza vascular, sin otros hallazgos patológicos.

La analítica general incluyendo hemograma y bioquímica completa resultaron normales. La velocidad de sedimentación globular fue de 16 mm/h y la proteína C reactiva de 2.1 mg/L. El estudio básico de coagulación y sistemático de orina no mostraron alteraciones. Las hormonas tiroideas, los marcadores

tumorales (CEA, Ca 19.9, alfa-fetoproteína, PSA), serologías frente a VHB y VHC, proteinograma, complemento, inmunoglobulinas, crioglobulinas y estudio de autoinmunidad (ANAs, ENAs y ANCAs) fueron normales o negativos. En cuanto a las pruebas de imagen, la radiografía de tórax y la TAC toraco-abdominal no revelaron patología. En el PET-TAC se evidenciaron captaciones parcheadas en manos consecuencia de los fenómenos isquémico-necróticos, sin otras alteraciones. Una ecocardiografía transtorácica normal, con buena ventana, descartó razonablemente la endocarditis infecciosa. Por último, se realizó una biopsia cutánea de las zonas digitales isquémicas, que fue informada como "necrosis epidérmica sin signos de vasculitis ni otras anomalías".



Figura 1. Necrosis digital distal, de predominio en mano derecha.

Una vez descartadas las causas más frecuentes de FR secundario (ocupacionales, farmacológicas, enfermedades autoinmunes sistémicas y neoplasias), nos planteamos el despistaje de entidades que favorecieran un estado de hipercoagulabilidad, tales como las trombofilias. Se solicitó un estudio de coagulación especial que resultó positivo para la mutación heterocigota de los genes de la metilen-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y del factor XII, con niveles de homocisteína dentro de la normalidad. Se informó también de la positividad del anticuerpo antifosfolípido (AAF) anti- β_2 -glicoproteína a títulos elevados, la cual fue corroborada en una nueva determinación transcurridas 12 semanas. El paciente fue tratado desde el primer momento con Ácido acetil salicílico (AAS) 100 mg cada 24h, Nifedipino 30 mg. cada 24 horas, Bosentán 62.5 mg. cada 12 horas y Alprostadil 60 μ g. cada 24 horas durante 10 días junto con analgesia (Paracetamol, Metamizol, y derivados mórficos), siendo incluso necesaria la realización de simpatectomía de ganglios estrellados. Una vez recibido el resultado del estudio de coagulación especial, se cambió la antiagregación por Bemiparina 7500 UI cada 24 horas. Dicho tratamiento resultó eficaz no sólo en la estabilización de las lesiones isquémicas, sino en la remisión y curación de las menos evolucionadas. Al cabo de 10 meses, se procedió a la amputación de las zonas necróticas de las falanges distales de la mano izquierda, si bien las lesiones de la mano derecha se recuperaron completamente con curas locales y anticoagulación (Figura 2).

DIAGNÓSTICO FINAL

Necrosis digital por fenómeno de Raynaud secundario a trombofilia genética y síndrome antifosfolípido.

DISCUSIÓN

El FR es la manifestación clínica del vasoespismo que se produce en las arterias de las manos, los pies y otras zonas acras como respuesta exagerada al frío o al estrés. Se caracteriza por tres fases (palidez, cianosis y eritema) y se distinguen dos tipos: FR



Figura 2. Evolución de las lesiones tras 10 meses de tratamiento anticoagulante y amputación de las zonas necróticas.

primario o enfermedad de Raynaud, y FR secundario o síndrome de Raynaud. El FR primario representa el 90% de los casos. Es más frecuente en mujeres de edad entre 15 y 30 años. Cada episodio dura entre 15 y 20 minutos y de forma simétrica suele afectar a los dedos segundo, tercero y cuarto. El FR secundario es más prevalente en sujetos mayores de 30 años y existe una causa subyacente. Típicamente los episodios son más prolongados, existe afectación de pulgares y asimetría, pudiendo llegar a producir dolor intenso (1-2). Las patologías que pueden producir FR secundario son muy variadas (2) (Tabla 1). En primera instancia deberán descartarse fármacos (beta-bloqueantes, clonidina, ergotamínicos o quimioterápicos), drogas (cocaína y anfetaminas) y ocupaciones (pianistas, taquigrafistas...) que puedan desencadenar un FR. Las enfermedades autoinmunes sistémicas explican hasta un 80-95% de los casos, destacando la esclerosis sistémica, la enfermedad mixta del tejido conectivo y el lupus eritematoso sistémico (LES). Dentro de las neoplasias, tanto los tumores sólidos como los hematológicos pueden producir FR como consecuencia de la hiperviscosidad. En cuanto a las enfermedades arteriales, las principales patologías a considerar serán la arteriosclerosis, embolia periférica, tromboangiitis obliterante y enfermedades vasoespásticas como la angina de Prinzmetal. También se ha descrito FR asociado a endocrinopatías (hipotiroidismo, feocromocitoma o síndrome carcinoide) y enfermedades neurológicas (síndrome del túnel carpiano). El diagnóstico es clínico y la realización de pruebas diagnósticas irá fundamentalmente encaminada a la búsqueda de causas secundarias (3). El tratamiento inicial se basa en la prevención: protección frente al frío y evitar tanto el estrés como el consumo de fármacos implicados en su desarrollo. Cuando esto no es suficiente, la primera línea de tratamiento son los antagonistas del calcio dihidropiridínicos (amlodipino es el mejor tolerado), capaces de reducir la frecuencia e intensidad de los episodios. En el siguiente escalón se encontrarían los antagonistas de los receptores de endotelina (bosentán y ambrisentan), capaces de prevenir la aparición de úlceras digitales), los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (sildenafil o tadalafil) y los nitratos tópicos. En casos muy graves será necesaria la administración de prostaglandinas intravenosas (alprostadil, iloprost, epoprostenol) asociada o no a simpatectomías químicas o quirúrgicas (a nivel local o cervical) para un adecuado control del dolor. Por último, se deberá prestar especial atención al desarrollo de sobreinfecciones cutáneas para realizar un tratamiento precoz de las mismas.

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune caracterizada por el desarrollo de trombosis de repetición y patología obstétrica. Puede ser primario o secundario, asociándose principalmente con enfermedades sistémicas como el LES. Deberá sospecharse un SAF ante: trombosis en sujetos menores de 50 años, sin causa evidente, de localización atípica o si son recurrentes. También nos debe hacer sospechar un SAF la aparición de abortos o muertes fetales de repetición, crecimiento intrauterino retardado, eclampsia... Para el diagnóstico de SAF se requiere al menos un criterio clínico (trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso en cualquier órgano o tejido; tres o más abortos antes de la semana 10 de gestación excluidas otras causas,

una o más muertes fetales a partir de la semana 10 de gestación o uno más nacimientos prematuros a partir de la semana 34 de gestación) y un criterio de laboratorio (al menos una positividad del anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipina o anti- β 2-glicoproteína, que deberá ser confirmada en una segunda ocasión con 12 semanas de diferencia) (4). El tratamiento del SAF no obstétrico se basa en primer lugar en la recomendación de medidas generales, como el control de factores de riesgo cardiovascular o el uso de heparina profiláctica en caso de inmovilización. Para la profilaxis primaria de trombosis en sujetos asintomáticos con AAF positivos se suele recomendar AAS (sobre todo si el AL es persistentemente positivo y/o los otros anticuerpos son positivos a títulos elevados); para pacientes con LES y anticuerpos positivos o en aquellos con antecedentes de SAF obstétrico la indicación de AAS es clara. En caso de trombosis aguda (arterial o venosa), inicialmente el tratamiento se realiza con heparina a dosis terapéuticas y posteriormente se sustituye por anticoagulación oral. Para la profilaxis secundaria, se recomienda anticoagulación oral en todos los casos: si el antecedente es de trombosis venosa, el objetivo será mantener un INR entre 2-3, pero si es de trombosis arterial deberá situarse entre 2.5-3.5 (4).

Enfermedades Autoinmunes Sistémicas	Esclerosis sistémica Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo Lupus Eritematoso Sistémico Síndrome de Sjögren Dermatomiositis y Polimiositis Artritis reumatoide
Fármacos y tóxicos	Derivados ergotámicos Beta-bloqueantes Clonidina Quimioterápicos (Bleomicina, Cisplatino, Vinblastina, Vincristina) Ciclosporina Bromocriptina Interferón alfa y beta Anfetaminas, cocaína Nicotina Exposición al policloruro de vinilo
Endocrinopatías	Hipotiroidismo Síndrome carcinoide Feocromocitoma
Enfermedad arterial	Arteriosclerosis Embolia periférica Vasculitis de Horton y de Takayasu Tromboangiitis obliterante Enfermedad vasoespástica (angina de Prinzmetal, migraña)
Traumatismos	Síndrome del desfiladero torácico Lesiones por vibración (martillo neumático, máquinas pulidoras) Microtraumatismos crónicos (pianistas, taquígrafistas)
Enfermedades hematológicas y neoplásicas	Policitemia vera Trombocitosis esencial Leucemias, linfomas Metaplasia mieloide Mieloma múltiple Crioglobulinemias Neoplasias sólidas
Enfermedades neurológicas	Síndrome del túnel carpiano Síndrome de dolor regional complejo
Infecciones	Parvovirus B19 Helicobacter pylori

Tabla 1. Causas de fenómeno de Raynaud secundario.

CONCLUSIONES

El interés de este caso es doble. Por una parte, pone de manifiesto la importancia de descartar causas secundarias ante todo FR, muy especialmente en los de presentación tardía, en los que, tras haber descartado causas ocupacionales y farmacológicas, las enfermedades autoinmunes sistémicas y las neoplasias deben ser nuestra primera sospecha diagnóstica. Por otra parte, subraya la conveniencia de considerar el SAF dentro del amplio diagnóstico diferencial de las causas de necrosis digital, además de la esclerosis sistémica, vasculitis, gammopatías, crioglobulinemias, trombofilias o síndromes paraneoplásicos (5).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Wigley FM. Clinical practice: Raynaud's phenomenon. N Engl J Med 2002; 347: 1001-8.
- Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M, Hernández-Rodríguez J, Cid MC, Ingelmo M. Fenómeno de Raynaud. En: Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. España: 4ª Edición, Caduceo Multimedia, 2010; 307-18.
- Herrick AL. Contemporary management of Raynaud's phenomenon and digital ischemic complications. Curr Op in Rheumatology 2011; 23: 555-61.
- Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. Lancet. 2010;376:1498-509.
- Abdallah M, Hamzaoui S, Larbi T, et al. Etiological profile of digital necrosis of the upper limbs: analysis of 25 cases. J Mal Vasc. 2010;35:12-6.

Ictiosis adquirida: un signo de malignidad

Acquired ichthyosis: a sign of malignancy

Arjona-Aguilera, Cintia¹, Blasco-Morente, Gonzalo²; Pérez-López, Israel²; Martínez-López, Antonio²; Garrido-Colmenero, Cristina²; Arias-Santiago, Salvador².

¹Unidad de Gestión Clínica Dermatología Médico Quirúrgica y Venereología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

²Unidad de Gestión Clínica Dermatología Médico Quirúrgica y Venereología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Diversos cuadros paraneoplásicos cutáneos ponen de manifiesto la importancia de la piel como espejo de patologías subyacentes ocultas¹. Presentamos el caso de un varón de 86 años, fumador, sin patología crónica de interés ni alergias conocidas, que consultó por una erupción cutánea pruriginosa de 3 meses de evolución. No refirió fiebre, pérdida de peso u otra sintomatología sistémica, y no lo asoció a factor alguno. En el examen físico mostró un buen estado general, una xerosis cutánea marcada y la presencia de escamas adheridas confluentes (Figura 1a) en tronco y extremidades (Figura 1b), compatible con ictiosis adquirida. En la palpación de regiones ganglionares descubrimos la existencia de una masa de consistencia firme en región inguinal dcha (Figura 1c). El hemograma y bioquímica realizados fueron normales. La ecografía inguinal derecha mostró adenopatías sólidas hipervascularizadas de hasta 6 cm. La tomografía por emisión de positrones y tomografía axial computarizada de tórax, abdomen y pelvis encontró focos hipermetabólicos compatibles con adenopatías paratraqueales, ilíacas externas, inguinales derechas y crurales. La biopsia con aguja gruesa inguinal derecha fue diagnóstica de linfoma de Hodgkin tipo esclerosis nodular, clasificándose en estadio IIIa. Respecto al cuadro cutáneo pudo ser diagnosticado de ictiosis adquirida paraneoplásica. Dada la edad del paciente y el estadio avanzado del linfoma se decidió iniciar tratamiento únicamente sintomático con prednisona 0,5mg/kg/día y emolientes.



Figura 1. a) Imagen dermatoscópica mostrando escamas adheridas confluentes de 5-15 mm de eje mayor, b) Xerosis cutánea marcada y escamas en tronco posterior y c) Masa de consistencia firme de 4 cm de diámetro mayor en región inguinal dcha compatible con conglomerado adenopático.

La ictiosis constituye un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por una alteración en la queratinización y cornificación epidérmicas que conduce al desarrollo de escamas visibles adheridas y xerosis (1-4). Se distingue entre ictiosis hereditarias y adquiridas. Las formas congénitas son más frecuentes y de inicio generalmente en la infancia (2,3). La ictiosis adquirida es infrecuente y se relaciona con múltiples patologías incluyendo infecciones, enfermedades autoinmunes, fármacos, alteraciones tiroideas, diabetes, hiperparatiroidismo, insuficiencia renal crónica, trasplante de médula ósea y neoplasias hematológicas (1,4). La asociación más relevante dada su frecuencia e implicación pronóstica es el cáncer (1), sobre todo el Linfoma de Hodgkin. También hay casos asociados a micosis fungoide, linfoma anaplásico de células grandes, sarcoma de Kaposi, leiomiomasarcoma y carcinomas de mama, ovario, cervix, hígado y pulmón entre otros (3,4). La ictiosis paraneoplásica generalmente cursa de forma paralela a la enfermedad causal (3,4,5) si bien en algunos casos puede preceder o ser posterior al diagnóstico de la misma (1,2). Actualmente no se conoce bien la etiopatogenia de este cuadro, aunque se ha postulado la producción de un factor de crecimiento por parte del tumor que induciría la proliferación del epitelio epidérmico susceptible (1).

El tratamiento curativo de este subgrupo de ictiosis es el de la patología causal, y su recurrencia puede ser marcador de recidiva⁴. Cuando no es curable se recomienda tratamiento con emolientes así como corticoides o retinoides tópicos u orales, como en nuestro caso (1,2).

Como conclusión, presentamos un caso de ictiosis paraneoplásica como primera manifestación clínica de un Linfoma de Hodgkin, permitiendo diagnosticar esta patología e iniciar tratamiento dirigido a mejorar la sintomatología. Este caso resalta la importancia de investigar la existencia de enfermedad interna acompañante en pacientes con ictiosis de aparición en la edad adulta.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hueso L, Requena C, Alfaro-Rubio A, Serra-Guillén C. Paraneoplastic ichthyosis. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:317-8.

2. Word AP, Cayce R, Pandya AG. Beware of underlying malignancy: acquired ichthyosis. *Am J Med.* 2014;127:202-4.
3. Rizos E, Milionis H, Pavlidis N, Elisaf M. Acquired ichthyosis: a paraneoplastic skin manifestation of Hodgkin's disease. *Lancet Oncol* 2002; 3:727.
4. Akpınar TS, Özkök A, Bakkaloglu OK, Saka B. Acquired ichthyosis as a presenting finding of Hodgkin's lymphoma. *Int J Hematol.* 2012;96:401-2.
5. Morizane S, Setsu N, Yamamoto T, Hamada T, Nakanishi G, Asagoe K et al. Ichthyosiform eruptions in association with primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol.* 2009;161:115-20.

Utilidad de MALDITOF-MS para identificación de uropatógenos desde muestra directa

Use of MALDITOF-MS for direct identification from urine

María de la Paz Casas-Hidalgo¹; Carmen Liébana-Martos¹; Juan Luis Recio-López¹; Federico García García¹

¹Servicio de Microbiología del Hospital Universitario San Cecilio.

Sr. Editor:

Las Infecciones del Tracto Urinario (ITUs) son una de las causas de infección bacteriana más comunes (1). El cultivo bacteriano sigue siendo el "gold standard" para el diagnóstico de una ITU, sin embargo requiere de 48 a 72 horas para obtener un resultado definitivo. En casos de pacientes graves hospitalizados, acelerar el tiempo hacia el diagnóstico puede tener importantes consecuencias.

La espectrometría de masas MALDI-TOF (Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight) se está convirtiendo en un método fiable para la identificación de microorganismos (2,3). Se han descrito protocolos que permiten la identificación directamente desde la orina mediante MALDITOF-MS (4,5). El objetivo de este trabajo ha sido determinar la utilidad de MALDITOF-MS en la detección de uropatógenos directamente desde la muestra de orina, previa realización de un tratamiento adaptado a nuestro laboratorio.

Entre julio y septiembre de 2014 se seleccionaron en el laboratorio de Microbiología y Parasitología del Hospital Universitario San Cecilio de Granada un total de 300 muestras de orina que resultaron positivas mediante el sistema automatizado Sysmex UF1000i (Roche Diagnostics). Las muestras positivas se cultivaron en medio de McConkey y Agar Sangre (Becton Dickinson) y se incubaron a 37°C durante 18-24 horas, identificando las colonias mediante MALDITOF-MS en aquellas muestras que se consideraron positivas (>105 UFC/ml). Por otra parte, una alícuota de cada orina se conservó a 4°C durante 24 horas y posteriormente se centrifugó a 2500 rpm durante 1 minuto, recogiendo el sobrenadante que fue centrifugado a 3700 rpm durante 15 minutos. Este nuevo sobrenadante fue eliminado y el sedimento, tras ser lavado con 1 mL de agua destilada estéril, se centrifugó a 3700 rpm durante 15 minutos. A partir de 1 microlitro de este último sedimento se realizó la identificación mediante MALDITOF-MS.

De las 300 muestras analizadas, 230 fueron positivas por cultivo (76,6%) y 70 negativas o contaminadas. MALDITOF no identificó microorganismos en ninguna de las muestras que resultaron negativas o contaminadas mediante cultivo habitual. La identificación con MALDITOF-MS a partir de muestra de orina y

de cultivo coincidieron en 80 casos (34,8%). No se obtuvo identificación desde muestra directa de ningún patógeno grampositivo ni levaduras (figura 1). Entre los gramnegativos se obtuvo identificación concordante por ambas técnicas en un 43,7% de los casos (80/183). La sensibilidad de identificación desde muestra directa fue del 34,8%, la especificidad del 100% y los valores predictivos positivo y negativo del 100% y 58,3% respectivamente.

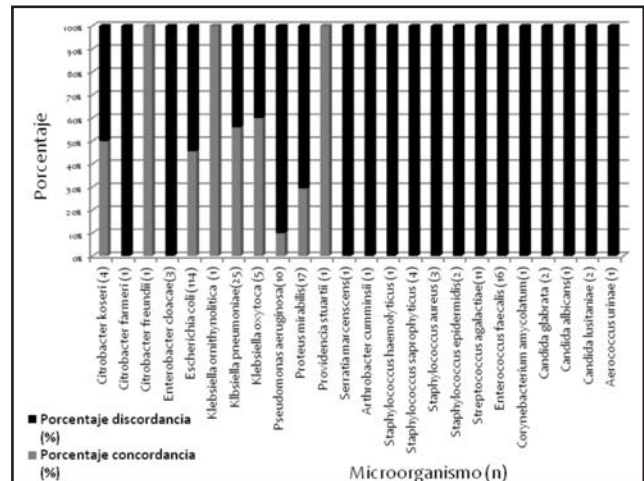


Figura 1. Comparación de los porcentajes de identificación según microorganismo.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio presentan menores valores de sensibilidad que los obtenidos en otros similares (4,5). Aunque para microorganismos gramnegativos la sensibilidad del test es mayor (43,7%), y la especificidad es muy alta (100%), pensamos que este tipo de protocolo de identificación rápida no puede ser utilizado en la rutina clínica, ya que sólo en un número limitado de casos aportaría ventajas sobre el cultivo convencional. Aunque este estudio no se ha diseñado como un estudio de coste-eficacia, parece razonable pensar

que la sensibilidad no avalaría los costes de material y los recursos humanos empleados en aplicar esta tecnología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann. Epidemiol.* 2000;10:509–15.
2. Fenselau C, Demirev PA. Characterization of intact microorganisms by MALDI mass spectrometry. *Mass Spectrom Rev* 2001; 20: 157–171.
3. García P, Allende F, Legarraga P, Huilcaman M, Solari S. Bacterial identification based on protein mass spectrometry: A new insight at the microbiology of the 21st century. *Rev Chilena Infectol.* 2012;29(3):263-72.
4. Ferreira L, Sánchez-Juanes F, González-Ávila M, Cembrero-Fuciños D, Herrero-Hernández A, González-Buitrago JM, et al. Direct identification of urinary tract pathogens from urine samples by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol.* 2010;48(6):2110.
5. Ferreira L, Sánchez-Juanes F, Muñoz-Bellido JL, González-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: 1007-12.

Real decreto 477/2014, la excepción hospitalaria en terapia avanzada

Royal decree 477/2014, the hospital exemption for advanced therapy

Pamo-Larrauri, Jose María

Universidad de Salamanca. Facultad de Farmacia. Castilla y León. España.

La regulación de una importante excepción, la excepción hospitalaria, es ya una realidad con el Real Decreto (RD) 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada (ATMPs, Advanced Therapy Medical Products) de fabricación no industrial. El RD consigue poner fin a la laguna normativa que se padecía desde la publicación en el 2007 del Reglamento (CE) 1394/2007. Precisamente, el Reglamento (art. 28) preveía la puesta en práctica de un procedimiento nacional para regular la fabricación y el empleo de ATMPs producidos de forma "no rutinaria". Esta "excepción hospitalaria" (HE, "hospital exemption") se aplicará a los ATMPs preparados ocasionalmente, de acuerdo con normas de calidad específicas, y empleados en un mismo Estado miembro, en un hospital y bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un médico colegiado, con el fin de cumplir una prescripción facultativa individual de un producto hecho a medida destinado a un solo paciente (1). Al igual que sucede con otros medicamentos tales como las fórmulas magistrales o los radiofármacos, se ha considerado que los medicamentos de ATMPs de fabricación no industrial deben disponer de un procedimiento específico de autorización que se adapte a sus especiales características de producción y aplicación sin olvidar la naturaleza específica de los medicamentos de terapia avanzada y sin menoscabo de las garantías de calidad, seguridad, eficacia, identificación e información (2). Correspondiéndose las definiciones de los distintos tipos de ATMPs con las que recoge el RD 1345/2007 de medicamentos de terapia génica y terapia celular, así como de los productos ingeniería tisular y los productos combinados. El medicamento de terapia génica es un producto destinado a transferir, bien in vivo, bien ex vivo, un gen profiláctico de diagnóstico o terapéutico a células humanas/ animales y su posterior expresión in vivo. Por otro lado, se entenderá por medicamentos de terapia celular somática la utilización en seres humanos de células somáticas vivas, cuyas características biológicas han sido alteradas sustancialmente como resultado de su manipulación para obtener un efecto terapéutico, de diagnóstico o preventivo por medios metabólicos, farmacológicos e inmunológicos (1, 3).

El RD regula la autorización de ATMPs de fabricación no industrial; determina los requisitos y garantías que deben cumplir los medicamentos de ATMPs para obtener la correspondiente autorización de uso por la Agencia Española de Medica-

mentos y Productos Sanitarios (AEMPS) bajo la HE; y también, establece los requisitos de trazabilidad y de farmacovigilancia una vez autorizados (3). En consecuencia, la AEMPS resolverá las solicitudes de comercialización, asegurando que el fabricante cumple con los requisitos de trazabilidad y farmacovigilancia; así como, con las normas de calidad específicas con equivalencia a las previstas a escala comunitaria con respecto a los medicamentos de terapia avanzada (2).

No obstante, la buena idea perseguida desde Europa de tratamientos personalizados con medicamentos ATMPs de ámbito hospitalario e individualizados (por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades huérfanas) podría verse enturbiada por la falta de armonización comunitaria en el aspecto normativo. En consecuencia, existen diferencias a la hora de la implantación clínica de estos productos. Primeramente, la exención hospitalaria puede parecer establecida para un grupo singular o un pequeño sector pero en la práctica podría darse todo lo contrario. Frente a los 5 medicamentos autorizados centralizadamente en la UE tan sólo en Bélgica a la fecha del 30 de diciembre de 2012 se habían establecido 25 medicamentos bajo la excepción hospitalaria (4). Segundo, bajo el concepto "no rutinarios". La mayoría de los Estados miembros han fijados unos límites anuales a la cantidad de un producto específico que pueden ser fabricados bajo una licencia HE; mientras que en otros Estados no se han establecido límites (5). Así, en España no se detalla ningún numerus clausus. Tercero, la libertad de regulación específica no puede suponer la exclusión de las exigencias de calidad, eficacia y seguridad; aunque pueda aceptarse un criterio no tan exigente como muestra la CAT, Comité de Terapias Avanzadas que evalúa las solicitudes de autorización de comercialización "centralizada". No obstante, España mantiene la postura comunitaria del Reglamento, exigiendo los datos preclínicos y clínicos, y exigiendo el cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación (NCF o GMP, Good Manufacturing Practice) en la fabricación de los productos (2). Para estos productos, los problemas asociados a este nuevo marco normativo se derivan del aumento de costes por la aplicación de las exigencias de calidad, a productos que hasta la fecha no debían ajustarse a los principios de las GMP. Este aumento de exigencias de calidad para algunos productos puede suponer que se abandone la producción de estas terapias establecidas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reglamento 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos terapia avanzada y por el que se modifican Directiva 2001/83/CE y el Reglamento 726/2004.
2. Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial.
3. Directiva 2003/63/CE de la Comisión de 25 de junio de 2003 que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.
4. Pirnay JP, Vanderkelen A, De Vos D, Draye JP, Rose T, Ceulemans C, et al. Business oriented EU human cell and tissue product legislation will adversely impact Member States' health care systems. *Cell Tissue Bank*. 2013 Dec;14(4):525-60.
5. Pearce KF, Hildebrandt M, Greinix H, Scheduling S, Koehl U, Worel N, et al. Regulation of advanced therapy medicinal products in Europe and the role of academia. *Cytotherapy*. 2014 Mar;16(3):289-97.

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES DE ACTUALIDAD MÉDICA

NORMAS GENERALES

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

Es la revista oficial de la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental, edita 3 números al año, y acepta manuscritos en español e inglés. Tiene una versión impresa (español) y otra versión on line (español o inglés).

RESPONSABILIDADES Y ASPECTOS ÉTICOS EN LA PUBLICACIÓN

ACTUALIDAD MÉDICA considera que la negligencia en investigación o en publicación es una infracción ética seria y tratará este tipo de situaciones de la manera necesaria para que sean consideradas como negligencia. Es recomendable que los autores revisen el Committee on Publication Ethics (COPE) y el International Committee of Medical Journal Editors para mayor información a este respecto.

La revista ACTUALIDAD MÉDICA no acepta material previamente publicado. El plagio y el envío de documentos a dos revistas por duplicado se consideran actos serios de negligencia. El plagio puede tomar muchas formas, desde tratar de publicar trabajos ajenos como si fueran propios, copiar o parafrasear partes sustanciales de otro trabajo (sin atribución), hasta reclamar resultados de una investigación realizada por otros autores. El plagio, en todas sus formas posibles, constituye un comportamiento editorial no ético y, por tanto, se considera inaceptable. El envío/publicación duplicada ocurre cuando dos o más trabajos comparten la misma hipótesis, datos, puntos de discusión y conclusiones, sin que estos trabajos hayan sido citados mutuamente uno a otro.

INVESTIGACIÓN HUMANA Y ANIMAL

Toda información identificativa no deberá ser publicada en declaraciones escritas, fotografías o genealogías. Asimismo, no se podrán revelar nombres de pacientes, iniciales o números de historia clínica en materiales ilustrativos. Las fotografías de seres humanos deberá ir acompañadas de un consentimiento informado de la persona y que dicha persona revise el manuscrito previo a su publicación, en el caso de que dicho paciente pueda ser identificado por las imágenes o los datos clínicos añadidos en dicho manuscrito. Los rasgos faciales no deben ser reconocibles. El Comité Editorial puede requerir a los autores añadir una copia (PDF o papel) de la aprobación de un Comité de Ética en el caso de trabajos con experimentación animal o ensayos clínicos (pacientes, material de pacientes o datos médicos), incluyendo una traducción oficial y verificada de dicho documento. Se debe especificar en la sección ética que todos los procedimientos del estudio recibieron aprobación ética de los comités de ética relevantes correspondientes a nivel nacional, regional o institucional con responsabilidad en la investigación animal/humana. Se debe añadir igualmente la fecha de aprobación y número de registro. En caso de que no se hubiera recibido la aprobación ética, los autores deberán explicar el motivo, incluyendo una explicación sobre la adherencia del estudio a los criterios propuestos en la Declaración de Helsinki. (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>).

AUTORÍA

Todos los datos incluidos en la presentación de un manuscrito deben ser reales y auténticos. Todos los autores incluidos deben haber contribuido de forma significativa a la elaboración del documento, así como tiene la obligación de facilitar retracciones o correcciones, si fuera necesario, cuando se encuentren errores en el texto.

En el caso de artículos de investigación original y artículos docentes, se recomienda un máximo de 6 autores, aunque se aceptan sugerencias concretas para más de 6 autores. Para otros tipos de manuscritos, 4 autores será considerado un número aceptable. Cada autor deberá especificar cómo desea que se cite su nombre (i.e., solo el primer apellido, los dos apellidos o unir ambos apellidos con guión). En caso de ser necesario, se requerirá que cada autor especifique el tipo y grado de implicación en el documento.

REVISIÓN POR PARES

ACTUALIDAD MÉDICA publica documentos que han sido aceptados después de un proceso de revisión por pares. Los documentos enviados serán revisados por revisores ciegos que no tendrán ningún tipo de conflicto de interés con respecto a la investigación, a los autores y/o a las entidades financiadoras. Los documentos serán tratados por estos revisores de forma confidencial y objetiva. Los revisores podrán indicar algunos trabajos relevantes previamente publicados que no hayan sido citados en el texto. Tras las sugerencias de los revisores y su decisión, los editores de la revista tienen la autoridad para rechazar, aceptar o solicitar la participación de los autores en el proceso de revisión. Tanto los revisores como los editores no tendrán conflicto de interés con respecto a los manuscritos que acepten o rechacen.

LICENCIAS

En el caso de que un autor desee presentar una imagen, tabla o datos previamente publicados, deberá obtener el permiso de la tercera parte para hacerlo. Este permiso deberá estar reflejado por escrito y dirigido a la atención del editor de la revista ACTUALIDAD MÉDICA. En caso de que una institución o patrocinador participe en un estudio, se requiere de forma explícita su permiso para publicar los resultados de dicha investigación. En caso de presentar información sobre un paciente que pueda revelar su identidad, se requiere el consentimiento informado de dicho paciente por escrito.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de un manuscrito son responsables de reconocer y revelar cualquier conflicto de intereses, o potencial conflicto de intereses, que pueda sesgar su trabajo, o pudiera ser percibido como un sesgo en su trabajo, así como agradecer todo el apoyo financiero y colaboraciones personales. ACTUALIDAD MÉDICA se adhiere a las directrices del International Committee of Medical Journal Editors, que está disponible en <http://www.icmje.org>, incluyendo aquellas de conflicto de intereses y de autoría. Cuando exista conflicto de intereses, deberá ser especificado en la Página de Título. De igual forma, el impreso de Conflicto de Intereses (ver impreso) deberá ser rellenado, firmado

por todos los autores y remitido al editor ACTUALIDAD MÉDICA. Los autores deberán mencionar el tipo de relación e implicación de las Fuentes financieras. Si no existe conflicto de intereses, deberá especificarse igualmente. Cualquier posible conflicto de intereses, financiero o de cualquier otro tipo, relacionado con el trabajo enviado, deberá ser indicado de forma clara en el documento o en una carta de presentación que acompañe al envío.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

En el último párrafo de la sección Material y Métodos, los autores deberán comentar que los pacientes incluidos en el estudio dieron su consentimiento a participar después de haber sido informados de forma concienzuda acerca del estudio. El editor de ACTUALIDAD MÉDICA, si lo considera necesario, puede requerir la presentación de este consentimiento informado a los autores.

ENVÍO DE MANUSCRITOS

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

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/entrez/mesh-browser.cgi>) y de términos del Índice Médico Español. Para la redacción de los manuscritos y una correcta definición de palabras médicas le recomendamos consulten el Diccionario de Términos Médicos editado por la Real Academia Nacional de Medicina. En total se admitirán hasta 40 referencias bibliográficas siguiendo los criterios Vancouver (ver más adelante). El número máximo de tablas y figuras permitidas será de 6. Una figura podrá estar a su vez formada por una composición de varias.

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

ARTÍCULO ORIGINAL DE DOCENCIA

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

La extensión máxima del texto será de 2500 palabras que deberá dividirse en los mismos apartados descritos con anterioridad para los Artículos Originales.

Se acompañará de un resumen no estructurado de hasta 250 palabras. Se incluirán de 3 a 6 palabras clave. El número máximo de referencias será de 20. Se podrá acompañar de hasta 3 tablas o figuras en los casos precisos.

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

ARTÍCULO DE REVISIÓN

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

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

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

CASOS CLÍNICOS

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

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

CARTAS AL EDITOR

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

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

CRÍTICA DE LIBROS

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

CARACTERÍSTICAS FORMALES EN LA REDACCIÓN DEL MANUSCRITO

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

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

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

- Página inicial o Página de Título

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

- Nombre y Apellidos de los autores

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

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

- Título breve: Sin superar los 50 caracteres

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

- Segunda página o Página de Resumen y palabras clave

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

A continuación se incluirán de 3 a 6 palabras clave.

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

Siguiendo las mismas recomendaciones anteriormente descritas pero en Inglés.

- Texto y Cuerpo del manuscrito con sus diferentes apartados

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

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

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

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

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

- Agradecimientos

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

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

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

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

- Artículo en prensa: Deberá referenciarse igual que un artículo, pero añadiendo en la medida de lo posible el doi del artículo. Ej: Arrabal-Polo MA, Arias-Santiago S, Arrabal-Martin M. What is the value of boneremodeling 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.

DERECHOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL Y PROCESO EDITORIAL

COPYRIGHT

La Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental, como propietaria

de la revista ACTUALIDAD MÉDICA será responsable de custodiar los derechos de autoría de cada manuscrito. Los autores serán requeridos a completar un documento en lo que concierne a derechos de autoría y la transferencia de estos derechos a la revista ACTUALIDAD MÉDICA (mirar documento). El autor corresponsal está obligado a declarar si alguno de los autores es empleado del Gobierno de Reino Unido, Canadá, Australia o Estados Unidos de América o si tiene algún tipo de relación contractual con estas instituciones. En el caso de que un autor sea empleado de Estados Unidos de América, deberá especificar el número de contrato, así como si la investigación ha recibido fondos de Estados Unidos. Igualmente, si alguno de los autores pertenece al Instituto Médico Howard Hughes, deberá especificarlo.

La firma y acuerdo de copyright incluye:

- Responsabilidad y garantía del autor: El autor garantiza que todo el material enviado a ACTUALIDAD MÉDICA es original y no ha sido publicado por otra revista o en otro formato. Si alguna parte del trabajo presentado ha sido previamente publicada, deberá especificarse en el manuscrito. El autor garantiza que ninguno de los datos presentados infringe los derechos de terceras partes y autoriza a ACTUALIDAD MÉDICA a usar el trabajo si fuera necesario.

- Transferencia de derechos de uso: El autor transfiere a la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental todos los derechos concernientes al uso de cualquier material derivado del trabajo aceptado para publicación en ACTUALIDAD MÉDICA, así como cualquier producto derivado respecto a la distribución, transformación, adaptación y traducción, tal y como figura en el texto revisado de la Ley de Propiedad Intelectual.

Por tanto, los autores no estarán autorizados a publicar o difundir trabajos aceptados para publicación en ACTUALIDAD MÉDICA sin la expresa autorización escrita de la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental.

PROCESO EDITORIAL Y REVISIÓN

Los manuscritos enviados son recibidos a través de un sistema de envío mediante página web y, una vez recibidos, ACTUALIDAD MÉDICA informará a los autores si el manuscrito es aceptado, rechazado o requiere de un proceso de revisión. El proceso de revisión comienza tras la recepción y una evaluación formal del Editor o Editores Asociados. Posteriormente, el manuscrito será enviado a un mínimo de dos revisores externos o miembros del Consejo Rector o del Comité Científico sin que aparezca el nombre de los autores, datos personales ni filiación de los mismos para asegurar un proceso de revisión apropiado y objetivo. Una vez que el informe del revisor externo se ha recibido, el Comité Editorial emitirá una decisión que será comunicada a los autores. El primer proceso de revisión no durará más de dos meses. Si un manuscrito requiere cambios, modificaciones o revisiones, será notificado a los autores y se les dará un tiempo para que realicen dichos cambios. La cantidad de tiempo dependerá del número de cambios que se requieran. Una vez que la versión revisada sea enviada, los autores deberán resaltar los cambios realizados en un color diferente y adjuntar una carta de respuesta a los revisores donde se argumentan de forma clara dichos cambios realizados en el manuscrito.

El Comité Editorial de ACTUALIDAD MÉDICA se reserva el derecho de hacer cambios o modificaciones al manuscrito con el consentimiento y aprobación de los autores sin hacer cambios en el contenido. El objetivo de estos cambios será mejorar la calidad de los manuscritos publicados en la revista.

Tras la aceptación de un artículo, este será enviado a prensa y las pruebas serán enviadas al autor. El autor deberá revisar las pruebas y dar su aprobación, así como indicar cualquier error o modificación en un plazo de 48 horas. Pasado este tiempo, no se admitirán cambios en el contenido científico, el número o el orden de los autores.

En caso de que aparezca errores tipográficos u otros errores en la publicación final, el Comité Editorial junto con los autores publicarán una aclaración apropiada en el siguiente número de la revista.

En el caso extremo en que los autores insistieran en hacer cambios no autorizados antes de la publicación final del artículo o violar los principios previamente mencionados, el Comité Editorial de ACTUALIDAD MÉDICA se reserva el derecho de no publicar el artículo.

AGRADECIMIENTOS

En agradecimiento, los revisores recibirán un diploma reconociendo su contribución a ACTUALIDAD MÉDICA (requiere solicitud al Editor). El Comité Editorial y Científico añadirán nuevos revisores cada año y están siempre abiertos a las sugerencias de los revisores para mejorar la calidad científica de la revista.

POLÍTICA EDITORIAL Y PUBLICIDAD

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

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

El Comité Editorial.

1 de abril de 2015.

VIII PREMIO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN ONCOLÓGICA MARÍA JULIA CASTILLO CONVOCATORIA 2015

OBJETIVOS

- Promover la **investigación** oncológica
- Apoyar su **desarrollo** científico
- Reconocer la labor realizada por los **investigadores**

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

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 2015

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

Fundación Benéfica Anticáncer San Francisco Javier y Santa Cándida
Facultad de Medicina. Avenida de la Investigación, 11. Torre B - 2ª Planta
18016 Granada Teléfono y Fax: 958 20 65 07

ACTUALIDAD M É D I C A

www.actualidadmedica.es



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