

TREATMENT OPTIONS FOR THE ATROPHIC POSTERIOR MAXILLA

Cien Años de Medicina en España. Una exposición y una voluntad

Cuidados pre y postoperatorios en la fulguración ambulatoria del tumor vesical superficial. ¿Qué debe conocer el médico de atención primaria?

Los outliers en los grupos diagnósticos relacionados

Evaluación microscópica de la transdiferenciación de las células madre de la gelatina de Wharton hacia urotelio

Valor del estudio metabólico urinario en pacientes con litiasis recidivante. Estudio en nuestra área de salud

Análisis descriptivo de una serie de 32 tumores del tracto urinario superior en un hospital de segundo nivel

Un máster de salud pública en África: la experiencia de Mauritania

Lesiones del ligamento cruzado anterior. Nuevas opciones de tratamiento mediante ingeniería de tejidos

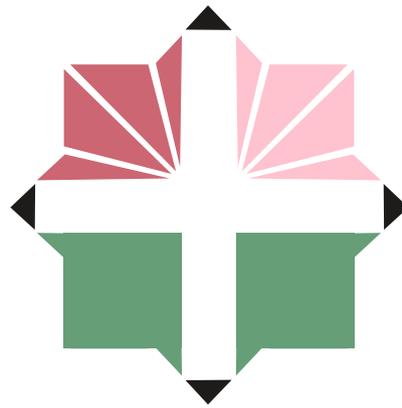
Linfoma plasmablastico concurrente con otitis externa maligna en el conducto auditivo externo

Dermatitis artefacta: una patología con difícil diagnóstico

Vértigo e hipoacusia como debut inusual de enfermedad celíaca

Cartas al editor

Con el patrocinio de:



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

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

Actualidad Médica

Comité editorial

Editor

Salvador Arias Santiago
Complejo Hospitalario de Granada. España

Editores adjuntos

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

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

Juan Jiménez Jaimez
Complejo Hospitalario de Granada. España

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
Álvaro Sillero Sánchez
M. Nieves Gallardo Collado

Publicación cuatrimestral
(3 números al año)

© 2014. Actualidad Médica

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

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

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

Comité rector

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

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

Prof. Manuel García Morillas
Presidente de la Asociación
de 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:



Facultad de Medicina,
Universidad de Granada



Asociación de Antiguos Alumnos
Facultad de Medicina de Granada

Con el patrocinio de:



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

**ACTUALIDAD
MÉDICA**

www.actualidadmedica.es

© 2014. Actual. Med. Todos los derechos reservados

Actualidad Médica incluida en Latindex, 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

- 123** Cien Años de Medicina en España. Una exposición y una voluntad
One hundred-year of Medicine in Spain. An exhibition and a will

ORIGINAL

- 124** Cuidados pre y postoperatorios en la fulguración ambulatoria del tumor vesical superficial. ¿Qué debe conocer el médico de atención primaria?
Pre and postoperative care for the fulguration in superficial bladder tumor outpatient. What should know the primary care physician?
M^a Carmen Cano-García et al
- 127** Los outliers en los grupos diagnósticos relacionados
Outliers in diagnosis-related groups
Francisco Javier Moreno Rodríguez
- 132** Evaluación microscópica de la transdiferenciación de las células madre de la gelatina de Wharton hacia urotelio
Microscopic evaluation of transdifferentiation of Wharton's jelly stem cells to urothelium
Boris Damian Jaimes Parra
- 136** Valor del estudio metabólico urinario en pacientes con litiasis recidivante. Estudio en nuestra área de salud
Value of urinary metabolic study in patients with recurrent renal stones. Study or a Health Area
María del Carmen Cano-García et al
- 140** Análisis descriptivo de una serie de 32 tumores del tracto urinario superior en un hospital de segundo nivel
Descriptive analysis of a series of 32 upper urinary tract tumors in a second level hospital
Antonio Jiménez-Pacheco et al

DOCENCIA

- 146** Un máster de salud pública en África: la experiencia de Mauritania
A master of public health in Africa: experience of Mauritania
Rafael Rodríguez-Contreras Pelayo et al

REVISIÓN

- 152** Treatment Options for the Atrophic Posterior Maxilla
Ismael Khouly, DDS, MS, PhD et al
- 157** Lesiones del ligamento cruzado anterior. Nuevas opciones de tratamiento mediante ingeniería de tejidos
Anterior cruciate ligament injury. New treatment options by tissue engineering
Víctor Bolívar Arroyo et al

CASO CLÍNICO

- 162** Linfoma plasmablastico concurrente con otitis externa maligna en el conducto auditivo externo
Concurrent plasmablastic lymphoma with malignant external otitis in the external auditory canal
M^a del Pilar Navarro Paule et al
- 165** Dermatitis artefacta: una patología con difícil diagnóstico
Dermatitis artefacta: a disease with difficult diagnosis
Manuel López Arroyo et al
- 167** Vertigo e hipoacusia como debut inusual de enfermedad celíaca
Unusual presentation celiac disease: vertigo and hearing loss
María Ángeles Moreno Fontiveros et al

CARTAS AL EDITOR

- 170** Medicina Intensiva en Zanzíbar (Tanzania)
Intensive Medicine in Zanzibar (Tanzania)
Marc Cavallé i Bartolomé
- 171** Cefalea hipócnica, a propósito de un caso
Hypnic headache: a clinical case
Cristóbal J. Aguirre-Rodríguez et al
- 173** El administrativo en la dirección del Centro de Salud
The administrative center in the direction of health
Isabel M^a Rojas Bruno
- 175** Urticaria aguda causada por el virus de Epstein Barr
Acute urticaria caused by Epstein Barr virus
Cristina Garrido Colmenero et al

Cien Años de Medicina en España. Una exposición y una voluntad

One hundred-year of Medicine in Spain. An exhibition and a will

El historiador Eric Hobsbawm ha escrito que el siglo XX se divide en tres grandes etapas: una primera de catástrofes que se extiende desde 1914 hasta la segunda guerra mundial, una segunda de veinticinco o treinta años de extraordinario crecimiento económico y transformación social y una tercera de descomposición, incertidumbre y crisis. La medicina en todas estas etapas ha jugado, a diferencia de lo ocurrido en siglos anteriores, un papel social cada vez más relevante acompañando al género humano en sus catástrofes, en sus transformaciones sociales y en sus distintas crisis e incertidumbres. La ciencia, por otra parte, ha avanzado en el siglo XX de forma espectacular dotando a la medicina de un potente sustrato conceptual a la vez que de innumerables recursos diagnósticos y terapéuticos.

¿Cómo se ha materializado en España la medicina del siglo XX? ¿Cuál ha sido su relación con la medicina universal? ¿Cómo ha logrado implantarse en nuestra sociedad? Existen sin duda numerosos factores económicos, sociales, políticos, etc. que han jugado un importante papel en el desarrollo del proceso. Sin embargo, es la convergencia entre todos esos factores y el factor personal, esto es el que representan todos y cada uno de los médicos e investigadores, que a lo largo del siglo, contribuyeron a crear esa medicina, a desarrollarla y a transmitirla socialmente, la que ha dado lugar a la medicina que hoy conocemos.

Las Reales Academias de Medicina tienen entre sus funciones la reflexión histórica y actual sobre la medicina, su síntesis y su inserción en la cultura, la preservación de su patrimonio intelectual, documental e instrumental y la difusión rigurosa y didáctica de su conocimiento con el objeto de que nuestra sociedad tome conciencia de la progresiva conquista que ha supuesto para la humanidad su lucha contra el dolor, la enfermedad y la muerte.

En este contexto la Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental, con sede en Granada y con ámbito territorial en las provincias de Almería, Granada, Jaén y Málaga y las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla, ha impulsado y organizado en el último trimestre de 2014 la Exposición "Cien años de Medicina en España"; una exposición cuyo objetivo fundamental es la voluntad de servir al propósito arriba indicado, esto es: hacer una aproximación histórica sobre el avance que ha experimentado la medicina en España y Andalucía Oriental en los últimos cien años y difundir a la sociedad el fruto de esa síntesis y de esa aproximación.

Desde las primeras radiografías hasta la cirugía robótica pasando por los antibióticos, la huella genética o las células madre.

Desde las casas del médico y la Gota de Leche hasta los modernos hospitales y centros de salud del Sistema Sanitario y desde el nacimiento de los Colegios y las Sociedades médicas hasta el sistema MIR, las Redes de Investigación o las Revistas Médicas virtuales, la Exposición, desarrolla en tres grandes secciones - el ser humano en estado de salud, el ser humano enfermo y la medicina y la sociedad- la evolución de la medicina en el último siglo. La Exposición a la vez que relata, en las distintas disciplinas y especialidades, la historia de las aportaciones más importantes que han contribuido a mejorar la salud en este periodo, y la de los hombres y mujeres que lo han hecho posible, expone un importante patrimonio material y documental que constituye el más vivo testimonio del gran logro que, en la búsqueda de sanar, ha logrado el género humano en los últimos cien años de su caminar sobre la tierra.

La voluntad última de la Exposición, tras su posterior recorrido por las distintas provincias y ciudades de nuestro ámbito territorial, es permanecer y enriquecerse con nuevas aportaciones y donaciones institucionales y privadas hasta alcanzar la categoría y el nivel de un verdadero museo científico destinado a la divulgación de la cultura médica y sanitaria a la vez que a la preservación del rico patrimonio que la historia nos ha aportado en el arte y la ciencia de curar. Hasta el presente y para el desarrollo de la actual Exposición la Real Academia ha contado con la estrecha colaboración de su propia Fundación, de la Universidad de Granada, y muy especialmente de la Facultad de Medicina, así como de los Hospitales Universitarios, del Parque de las Ciencias y de los Ilustres Colegios de Médicos del ámbito territorial de la Academia que generosamente han contribuido a la publicación del suplemento de la Revista Actualidad Médica que, a modo de catálogo, recoge el contenido de misma. Con la publicación de dicho suplemento nuestra centenaria revista no solo contribuye al momento concreto de la Exposición sino, que más allá de ese tiempo, sus páginas van a ser para siempre testimonio vivo de la misma y vehículo para la difusión de su mensaje a las nuevas generaciones.

Se ha dicho muchas veces que la sociedad civil española, y muy especialmente la granadina, es pasiva y carece de iniciativas y propuestas compartidas para, desde su propia tradición, intentar conquistar el futuro. La voluntad de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental es demostrar, por el contrario, con esta Exposición, y con el proyecto museístico al que va asociado, que las iniciativas existen y que está en nuestra sociedad y en nuestras autoridades canalizar su desarrollo y hacerlas realidad. A esa voluntad y a ese propósito nuestra revista Actualidad Médica presentará siempre toda su colaboración y todo su apoyo.

Cuidados pre y postoperatorios en la fulguración ambulatoria del tumor vesical superficial. ¿Qué debe conocer el médico de atención primaria?

Pre and postoperative care for the outpatient fulguration in superficial bladder tumor. What should know the primary care physician?

M^a Carmen Cano-García¹, Tomás Fernández-Aparicio², Guillermo Hidalgo-Agulló², Leandro Reina-Alcaina², Carlos Carrillo-George², Ángela Rivero-Guerra², Bernardino Miñana-López²
*Servicio de Urología. Hospital La Inmaculada. Huércal - Overa. Almería.
**Servicio de Urología. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia

Resumen

Introducción: El objetivo de este trabajo es transmitir al médico de atención primaria los cuidados pre y postoperatorios en la fulguración con láser holmium de la recidiva del tumor vesical superficial.

Material y Métodos: Estudio descriptivo de una cohorte de pacientes, llevado a cabo en el Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia (España). Se incluyen 37 pacientes con recidiva de tumor vesical superficial de bajo riesgo, sometidos a fulguración con láser de holmium. Se incluyen en el estudio pacientes con tumor papilar, tamaño ≤ 15 mm, menos de 5 tumores y sin alteraciones en la coagulación ni alergias a anestésicos locales. Se entregan recomendaciones pre y postoperatorias al paciente que debe conocer el médico de atención primaria, previa y tras la intervención (fulguración vesical ambulatoria con láser de holmium). Se miden complicaciones, dolor tras el procedimiento, satisfacción del paciente.

Resultados: La edad media de los pacientes fue de 69.2 años, siendo el 86.5% hombres. El número de lesiones fue de 1.5 ± 0.8 y el tamaño global medio de 5.5 ± 2.7 mm. El tiempo medio de realización del procedimiento endoscópico fue de 12 ± 4.3 minutos. El 100% de los pacientes presentó puntuación en la escala visual analógica del dolor ≤ 3 . Sólo 1 caso de hematuria que se resolvió de forma conservadora.

Conclusión: El tratamiento con láser holmium de la recidiva tumoral vesical superficial de bajo riesgo de forma ambulatoria es seguro, precisa de profilaxis antibiótica, control del dolor y especial atención a efectos adversos que suelen ser leves.

Abstract

Introduction: The objective of this work is to inform to primary care the pre and postoperative care in holmium laser fulguration of superficial bladder tumor recurrence.

Methods: A descriptive study of a cohort of patients, conducted at the University Hospital Morales Meseguer, Murcia (Spain). 37 patients with superficial bladder tumor recurrence undergoing holmium laser fulguration are included. Included in the study patients with papillary tumor size ≤ 15 mm, less than 5 tumors without coagulation disorders or allergies to local anesthetics. Pre and postoperative recommendations are given to the patient to know the family physician, after care and after surgery (outpatient bladder holmium laser fulguration). Complications, pain after the procedure and patient satisfaction were measured.

Results: The mean age of the patients was 69.2 years, with 86.5% male. The number of lesions was 1.5 ± 0.8 and the overall average size of 5.5 ± 2.7 mm. The average time for completion of the endoscopic procedure was 12 ± 4.3 minutes. 100% of patients had scores on the visual analog pain scale ≤ 3 . Only 1 case of hematuria that resolved conservatively.

Conclusion: Holmium laser treatment of in low-risk superficial bladder tumor recurrence ambulatory safe, requires antibiotic prophylaxis, pain management and attention to side effects are usually mild.

Palabras clave: Fulguración; tumor vesical; láser holmium; cuidados pre y postoperatorios; atención primaria

Keywords: Electrocutation; bladder tumor; holmium laser; preoperative and postoperative care; primary care

INTRODUCCIÓN

El cáncer vesical es uno de los tumores más frecuentes por el aumento de la esperanza de vida y la exposición prolongada a agentes cancerígenos, fundamentalmente el tabaco, presentando una incidencia de 10 casos por 100000 hombres y de 2.5 casos por 100000 mujeres, con una tasa de mortalidad de 4 por 100000 hombres y 1 por 100000 mujeres (1). Esta incidencia es cambiante según continentes y países, presentando España la incidencia más alta en Europa, próxima a 42 casos por 100000 hombres y 5 casos por 100000 mujeres (2). No obstante, en la mayoría de las ocasiones (hasta el 85% de casos) son cánceres no músculo invasivos, que pueden tratarse mediante conservación vesical (1), siendo la resección transuretral (RTU) el gold standard (2). Aproximadamente, el 70% de los tumores primarios diagnosticados son tumores en estadio pTa, aunque la tasa global de recidiva es elevada, encontrándose en torno al 50% según las diferentes series a los 5 años (1-3). El tratamiento de la recidiva tumoral es la RTU vesical. Ya en el año 1994 (4), se realizó tratamiento endoscópico con láser de holmium y fotoablación de lesiones vesicales superficiales recidivantes con buenos resultados. Este tratamiento de ablación o fulguración vesical de tumores papilares recidivantes de bajo riesgo fue inicialmente estudiado por Beer desde 1879 y con los recientes cambios en la clasificación histológica de los tumores papilares cada vez tiene más sentido debido a su comportamiento biológico poco agresivo y a la mejora de los equipos endoscópicos (5).

La fulguración con láser de holmium es un procedimiento que puede realizarse de forma ambulatoria, con unas instrucciones adecuadas para el paciente y un seguimiento conjunto inmediato tanto por el urólogo como por el médico de atención primaria.

El objetivo de este estudio es analizar de forma prospectiva una cohorte de 37 pacientes con recidiva de cáncer vesical superficial primario de bajo riesgo, tratados con fulguración con láser de holmium con instilación vesical de anestésico local y sin infiltración de anestesia, en régimen ambulatorio, analizando las medidas pre y postoperatorias, la satisfacción del paciente y los principales eventos adversos surgidos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio descriptivo desde enero de 2012 a diciembre de 2013 incluyendo 37 pacientes con antecedentes de RTU de cáncer vesical superficial (TaG1 o TaG2), que presentan recidiva tumoral y que se incluyen en un programa de tratamiento mediante fulguración con láser de holmium sin infiltración anestésica.

El procedimiento se realiza en régimen ambulatorio en una unidad de hospital de día, siguiendo estas pautas: ayunas desde la noche anterior, profilaxis antibiótica con ciprofloxacino 500 mg / 12 h 3 días comenzando el día del procedimiento (fosfomicina si alergia), premedicación 2 horas antes de la intervención con metamizol 575 mg (tomar 2 comprimidos) y diazepam (5 mg). Recomendamos que el paciente tome su medicación habitual, excepto la pauta de acenocumarol u otro anticoagulante oral, que debe ser modificada (ver tabla 1).

Posteriormente introducción de gel lubricante estéril con lidocaína 12.5 g y se repite a los 5 minutos. Una vez introducido el gel anestésico intrauretral, se coloca sonda de nelaton e instilación de solución de 100 ml de suero fisiológico con 2 ampollas de lidocaína al 2% (400 mg/100 ml). Se retira la sonda vesical y se esperan 10 minutos. A continuación se coloca al paciente en decúbito supino, se introduce cistoscopio flexible, se realiza cistoscopia e introducción de fibra láser de 365 micras, manteniendo la punta de la fibra a 1-1,5 cm de la punta del cistoscopio. Realizamos la fulguración con energía a 0,5-0,8 J y frecuencia a 5 hercios, desde la periferia hasta la base tumoral, asegurando hemostasia si es preciso con pulsos adicionales. Se deja la vejiga a media repleción

y se instila mitomicina. Tras el procedimiento el paciente es dado de alta a su domicilio.

INSTRUCCIONES AL PACIENTE ANTES DEL PROCEDIMIENTO
Ayunas desde la noche anterior al procedimiento (al menos 8 horas)
Puede tomar medicación habitual el mismo día, excepto Anticoagulantes orales (modificar pauta)
Ciprofloxacino 500 mg / 12 h (3 días, comenzando el día del procedimiento)
Premedicación 2 horas antes del procedimiento con: Metamizol 575 mg 2 comp. y Diazepam 5 mg
DESPUÉS DEL PROCEDIMIENTO
Ingesta abundante de líquido tras finalizar el procedimiento
Reposo relativo 24-48 horas
Observar en las siguientes 72 horas aparición de fiebre, hematuria, síndrome miccional

Tabla 1. Recomendaciones al paciente que va a someterse a fulguración con láser holmium de la recidiva del tumor vesical de bajo riesgo de forma ambulatoria.

Los criterios de inclusión en el estudio fueron: Cáncer vesical primario superficial de bajo riesgo con recidiva tumoral inferior a 15 mm, tumor papilar, número de implantaciones ≤ 5, citologías negativas, ausencia de alergias a anestésicos locales y ausencia de alteraciones de la coagulación. Los criterios de exclusión fueron la presencia de tumor sólido, mayor a 15 mm, con sospecha de progresión o presencia de carcinoma in situ.

Todos los pacientes fueron debidamente informados sobre el procedimiento y dieron su consentimiento para ser incluidos en el mismo.

Se realiza estudio estadístico con programa SPSS 17.0 analizando valoración de complicaciones y valoración del dolor con la escala visual analógica (EVA).

RESULTADOS

La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de 69.2 ± 10.3 años, siendo la distribución por sexos, 86.5% hombres (n=32) y 13.5% mujeres (n=5). El tiempo medio de realización del procedimiento endoscópico fue de 12 ± 4.3 minutos. No se registraron complicaciones intraoperatorias y únicamente un paciente presentó hematuria (2.7% de los casos) que se controló de forma conservadora mediante ingesta de líquidos. El 97.3% de los pacientes no presentaron complicaciones postoperatorias. En la puntuación de la EVA, el 48.6% (n=18) presentó puntuación 0, el 16.2 % puntuación 1 (n=6), el 21.6% puntuación 2 (n=8) y el 13.5% puntuación 3 (n=5). El 100% de los pacientes prefiere la fulguración con láser holmium de forma ambulatoria frente a la clásica RTU vesical que requiere ingreso hospitalario.

DISCUSIÓN

El cáncer vesical habitualmente se presenta en los pacientes en forma de hematuria monosintomática, y aunque no está indicado el screening en atención primaria de forma sistemática en pacientes asintomáticos, se recomienda el abandono del hábito tabáquico con el fin de disminuir la incidencia de tumor vesical (6). Uno de los síntomas más característicos del tumor vesical es la hematuria, que puede ser evaluada en atención primaria, estableciendo diferentes criterios de riesgo (7). Tras la evaluación inicial en atención primaria el paciente es remitido al servicio de urología para completar el estudio y ser diagnosticado de tumor vesical. El tratamiento conservador de los tumores Ta de bajo grado en pacientes de edad avanzada y con comorbilidades médicas es una realidad en diferentes instituciones para evitar RTU repetitivas, sin embargo deben someterse a revisiones periódicas exhaustivas para el control de su enfermedad (8). Dentro del manejo y tratamiento conservador del cáncer vesical superficial de bajo riesgo se encuentra la ablación o fulguración con láser que en los pocos estudios realizados hasta la fecha se ha mostrado una técnica eficaz y segura sobretodo en pacientes ancianos y de alto riesgo quirúrgico (9). En 2004, Jonler et al presentan una serie de pacientes con recidiva de tumores papilares de bajo grado y Ta, en los que realizan fulguración con láser holmium sin dificultad en el 78% de los mismos, no presentando dolor el 86%, asegurando que el procedimiento es seguro y fácil de realizar (10). Posteriormente en otra pequeña serie de tumores recidivantes se realiza ablación en aquellos menores de 10 mm sin complicaciones importantes (11). Soler-Martínez et al (12) tratan 36 pacientes con recidiva de tumor papilar superficial menor de 10 mm con fotocoagulación láser e instilación precoz de mitomicina, sin complicaciones de interés. Si comparamos los resultados de nuestro estudio de 37 pacientes con recidiva de tumor vesical papilar superficial de bajo riesgo, observamos que la tasa de complicaciones es mínima, con una excelente tolerancia del procedimiento por parte del paciente similar a los estudios comentados.

El procedimiento resultó fácil en todos los pacientes en los que se llevó a cabo, con un corto tiempo quirúrgico y en régimen ambulatorio, lo cual reduce de manera importante los costes sanitarios (13). No solo hay una reducción en los costes directos por el procedimiento, sino que además se evita la estancia hospitalaria por ser un procedimiento ambulatorio, habiéndose evitado en nuestro estudio un total de 162 estancias.

En líneas generales el tratamiento ambulatorio de la recidiva del cáncer vesical superficial con láser de holmium fue un procedimiento muy bien tolerado por los pacientes, habiéndose observado un único caso de hematuria tratado de forma conservadora, si bien es cierto que podrían aparecer otras complicaciones como fiebre o infección urinaria, cuyo manejo puede ser conservador en la mayoría de las ocasiones. Para evitar la aparición de infección urinaria recomendamos la pauta de profilaxis antibiótica con ciprofloxacino. Además del ciprofloxacino, consideramos que un tratamiento analgésico y ansiolítico previo a la realización del procedimiento facilita el mismo sin incidencias.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones por el hecho de ser una única cohorte de pacientes tratados con láser de holmium sin grupo comparativo, pero los resultados obtenidos en relación a seguridad y complicaciones demuestra la utilidad de este procedimiento.

El médico de atención primaria debe conocer que el tratamiento ambulatorio de los tumores vesicales superficiales es una técnica nueva, reciente y que por los buenos resultados iniciales es posible que en unos años se instaure en la mayoría de los hospitales debido a su seguridad, reducción de costes y beneficios para el paciente.

Como conclusión, la fulguración con láser holmium de la recidiva de tumores superficiales vesicales de bajo riesgo parece ser una alternativa válida, eficaz y segura a la RTU y que puede realizarse en régimen ambulatorio, con mínimas complicaciones y siendo muy bien tolerada por los pacientes.

REFERENCIAS

1. Meeks JJ, Herr HW. Office-based management of nonmuscle invasive bladder cancer. *Urol Clin N Am.* 2013; 40: 473-9.
2. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BWG, Compérat E et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol.* 2013; 64: 639-53.
3. O'Neil BB, Lowrance WT. Office-based bladder tumor fulguration and surveillance. Indications and techniques. *Urol Clin N Am.* 2013; 40: 175-82.
4. Johnson DE. Use of the holmium:YAG (Ho: YAG) laser for treatment of superficial bladder carcinoma. *Lasers Surg Med.* 1994; 14: 213-8.
5. Herr HW. Legacy of Edwin Beer: Fulguration of papillary bladder tumors. *J Urol.* 2005; 173: 1087-9.
6. Moyer VA. Screening for bladder cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2011; 155: 246-51.
7. Friedlander DF, Resnick MJ, You C et al. Variation in the intensity of hematuria evaluation: a target for primary care quality improvement. *Am J Med.* 2014; 127: 633-40.
8. Pruthi RS, Baldwin N, Bhalani V, Wallen EM. Conservative management of low risk superficial bladder tumors. *J Urol.* 2008; 179: 87-90.
9. Fenner A. Outpatient laser ablation is an option for localized bladder cancer treatment. *Nat Rev Urol.* 2013; 10: 368.
10. Jonler M, Lund L, Bisballe S. Holmium:YAG laser vaporization of recurrent papillary tumours of the bladder under local anesthesia. *BJU Int.* 2004; 94: 322-5.
11. Hossain MZ, Khan SA, Salam MA, Hossain S, Islam R. Holmium YAG laser treatment of superficial bladder carcinoma. *Mymensingh Med J.* 2005; 14: 13-5.
12. Soler-Martínez J, Vozmediano-Chicharro R, Morales-Jimenez P, Hernandez-Alcaraz D, Vivas-Vargas E, Santos García-Vaquero I et al. Holmium laser treatment for low grade, low stage, noninvasive bladder cancer with local anesthesia and early instillation of mitomycin C. *J Urol.* 2007; 178: 2337-9.
13. Park DS, Hwang JH, Gong IH, Choi DK, Kang MH, Oh JJ. An analysis of the efficacy, safety, and cost-effectiveness of fulguration under local anesthesia for small-sized recurrent masses: a comparative analysis to transurethral resection of bladder tumors in a matched cohort. *J Endourol.* 2013; 27: 1240-4.

Los outliers en los grupos diagnósticos relacionados

Outliers in diagnosis-related groups

Francisco Javier Moreno Rodríguez
Complejo Hospitalario de Jaén. Servicio de Atención al Ciudadano

Resumen

Objetivo: Demostrar que la exclusión de las altas con valores extremos de estancia (outliers) del sistema de clasificación de pacientes de los grupos diagnósticos relacionados para el cálculo de los indicadores clave de casuística y funcionamiento hospitalarios del Sistema Nacional de Salud carece de fundamento estadístico y es por tanto inadecuada.

Métodos: Se ha aplicado una prueba de hipótesis con un nivel de confianza del 95% a cada uno de los 676 grupos diagnósticos relacionados que componen la versión All-Patient 23 para contrastar la distribución Normal de las estancias hospitalarias correspondientes a las 3 742 850 altas válidas del conjunto mínimo básico de datos del año 2009 en España. Además, se han calculado los coeficientes de asimetría y de curtosis de cada grupo diagnóstico relacionado.

Resultados: Sin tener en cuenta dos grupos que presentan un único registro, solamente un grupo diagnóstico no obtiene la significación estadística. Es decir, las estancias hospitalarias de la casi totalidad de los grupos diagnósticos relacionados no se distribuyen de forma Normal, para un error α de 0,05. Las causas de la no Normalidad son una asimetría con un marcado sesgo positivo y una curtosis con un pronunciado apuntamiento.

Conclusiones: La detección y eliminación de los outliers se basan en la hipótesis de Normalidad de los datos. La distribución de las estancias hospitalarias no es Normal. En consecuencia, la exclusión de las altas con valores extremos de estancia de los grupos diagnósticos relacionados para la obtención de indicadores no es adecuada.

Abstract

Objective: To show that excluding discharges with extreme hospital stay values (outliers) from the All-Patient Diagnosis-Related Groups classification before calculating key indicators for case mix and hospital performance in the National Health System is not justified on statistical grounds and is therefore inappropriate.

Methods: A hypothesis test was applied with 95% confidence to each of the 676 diagnosis-related groups in the version All-Patient 23 classification system to determine whether length of hospital stay was distributed normally in a total of 3 742 850 valid hospital discharge records from the minimum basic data set for the year 2009 in Spain. In addition, the coefficients of skewness and kurtosis of each diagnosis-related group were calculated.

Results: After two groups with a single record each were excluded, only one diagnosis group failed to reach statistical significance. That is, the hospital stays of almost all of the diagnosis-related groups not normally distributed, with a 5% alpha level. The causes of non-normal distribution were asymmetry characterized by a strong positive skew and markedly spiky kurtosis.

Conclusions: The identification and removal of outliers is based on hypothetically normal data distribution. The distribution of hospital stays is not normal. Consequently, excluding discharges with extreme values for length of stay from diagnosis-related groups is inappropriate in the procedure to obtain the indicators.

Palabras clave: Grupos diagnósticos relacionados; acampadores, DRG; calidad de la atención de salud; gestión clínica; eficiencia

Keywords: Diagnosis-related groups; outliers, DRG; quality of health care; clinical governance; efficiency

INTRODUCCIÓN

Los sistemas de clasificación de pacientes o sistemas de ajuste de riesgos cuantifican la probabilidad que tienen los pacientes de obtener un determinado resultado clínico o de costes. El ajuste de riesgos es una metodología para desarrollar comparaciones de resultados entre centros sanitarios que atienden pacientes de diferente gravedad, en la que se pondera cada pa-

ciente por las características clínicas, demográficas u otras que definen el riesgo previo de obtener el resultado concreto que se está midiendo, al margen de la calidad de la atención prestada (1). Entre los sistemas de ajuste de riesgos el más extendido es los grupos relacionados por el diagnóstico (GRD), un sistema de clasificación de pacientes en clases clínicamente coherentes y con similar consumo de recursos (2). Los GRD se obtienen del registro de altas de hospitalización llamado conjunto mínimo bá-

sico de datos (CMBD), mediante un tratamiento informático con programas agrupadores de diagnósticos. El CMBD, en vigor desde 1987 tras su aprobación por el Consejo Interterritorial para los hospitales del Sistema Nacional de Salud (SNS), es una fuente de datos normalizada de información clínico-epidemiológica sobre la morbilidad atendida mediante hospitalización y forma parte del Plan Estadístico Nacional (3). Los diagnósticos y procedimientos se codifican mediante la clasificación internacional de enfermedades, 9ª revisión, modificación clínica (CIE-9-MC). Las variables del CMBD fundamentales para el ajuste de riesgos son el diagnóstico principal, los diagnósticos secundarios (comorbilidad y complicaciones) y los procedimientos realizados, junto a la edad del paciente (4).

El uso más frecuente de los GRD en España – donde apenas se aplica como medida de reembolso de costes – es controlar la comparación de la estancia media (EM) entre hospitales, ya que la estancia hospitalaria es un indicador aceptado de eficiencia debido a la alta correlación que mantiene con el consumo de recursos. La EM de un hospital depende del tipo de pacientes que trata y cuando se evalúan comparativamente varios hospitales las diferencias provienen no sólo de la eficiencia de los diversos centros, sino también de su diferente casuística, la cual representa un factor de confusión que se ajusta mediante la ponderación de cada uno de los GRD atendidos (1,5). Como primer paso del ajuste de riesgos, se procede sistemáticamente a la detección y eliminación de las altas con valores atípicos de estancia hospitalaria en cada GRD, bajo el supuesto de que la EM obtenida mediante este procedimiento tiene mayor validez que el promedio de estancia correspondiente a la totalidad de las altas que constan en cada GRD (2).

A partir del CMBD y de los GRD se elaboran algunos indicadores. El Consejo Interterritorial del SNS aprobó en el año 2007 un conjunto de 110 indicadores, que el Ministerio de Sanidad y Consumo publicó en el documento oficial “Indicadores clave del Sistema Nacional de Salud” (6). La selección de indicadores y su metodología de obtención se basaron en el consenso alcanzado entre las distintas administraciones sanitarias representadas en el Consejo Interterritorial del SNS y se inscribían en el proyecto ECHI (European Community Health Indicators), promovido por la Comisión Europea desde el año 2000. Los indicadores de casuística y de funcionamiento se encontraban en el apartado “SISTEMA SANITARIO. Utilización de la atención sanitaria (estándares comparativos)” y eran los siguientes:

a) Estancia media (EM).

a.1: EM: Promedio de días de estancia del total de altas válidas.

a.2: EM depurada: Promedio de días de estancia excluyendo los casos extremos.

b) Estancia media ajustada por la casuística.

c) Estancia media ajustada por el funcionamiento.

d) Índice de complejidad.

e) Índice de la estancia media ajustada.

f) Porcentaje de casos con estancias extremas.

Recientemente, la subcomisión de sistemas de información del Consejo Interterritorial del SNS ha considerado preciso actualizar la lista de indicadores mediante un proceso en el que, además de la reformulación o nueva inclusión de algunos indicadores, se han contabilizado varios de los apartados originales enumerando los subindicadores específicos que los componían. El resultado ha sido una lista completa de 247 indicadores que el actual Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) ha publicado en el año 2014 como la versión 2.0 de los indicadores clave del SNS. En ella se suprimen los indicadores EM depurada y porcentaje de casos con estancias extremas, pese a

que para los cálculos de los indicadores de casuística y funcionamiento hospitalarios se mantiene la exclusión de las altas con valores extremos de estancia (7).

Los indicadores se confeccionan para el conjunto del SNS y de forma desagregada para cada Comunidad Autónoma conforme a la metodología expuesta en una ficha técnica. De inicio, se excluyen del análisis los casos extremos de estancia hospitalaria, sin aducir ninguna razón que justifique tal decisión. Cada indicador se expresa mediante un dato puntual, producto del cálculo directo de la fórmula que lo define, sin que medie un planteamiento estadístico con una estimación por intervalo de confianza para un nivel de significación determinado (6,7). Sin embargo, con anterioridad a la publicación de los indicadores clave se había observado en España que la comparación de resultados hospitalarios requiere una cuidada metodología estadística (5). Y más actualmente, se ha expuesto la conveniencia de aplicar criterios estadísticos para la obtención de los indicadores de gestión hospitalaria (8). Se pretende demostrar que la exclusión de las altas con valores extremos de estancia de los GRD para el cálculo de los indicadores de casuística y funcionamiento hospitalarios carece de fundamento estadístico y es por tanto inadecuada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ha sido necesario disponer de las siguientes dos variables correspondientes a las 3 742 850 altas del CMBD de hospitalización del año 2009, para el global del SNS: número de estancias producidas durante el ingreso; número del GRD, según la versión All patient en vigor para el año de análisis (AP-GRD 23). La obtención de este material ha exigido cursar una solicitud de acceso y extracción de datos del CMBD al Instituto de Información Sanitaria del MSSSI, junto a un compromiso de confidencialidad (9). Además, se han analizado las normas estatales correspondientes a los años 2008, 2009 y 2011 (la norma estatal del año 2010 no existe), obtenidas mediante acceso libre al banco de datos del MSSSI a través de su página web. La norma estatal es un grupo de datos e indicadores que definen la casuística y el funcionamiento del conjunto de hospitales del SNS en relación con los episodios de hospitalización del CMBD, una vez clasificados por los AP-GRD (10).

En las fichas técnicas de los indicadores de casuística y funcionamiento se indica que “para los cálculos se excluyen los casos extremos, considerando como tales los casos cuya estancia está por debajo o por encima de unos puntos de corte. Los puntos de corte se calculan para todo el SNS y por cada GRD de acuerdo con los siguientes criterios:

Punto de corte inferior: Estancia del GRD por debajo de la cual se considera caso extremo, obtenido mediante la fórmula: $\text{Percentil } 25 - 1,5 (\text{Percentil } 75 - \text{Percentil } 25)$.

Punto de corte superior: Estancia del GRD por encima de la cual se considera caso extremo, obtenido mediante la fórmula: $\text{Percentil } 75 + 1,5 (\text{Percentil } 75 - \text{Percentil } 25)$ (6,7).

Se mostrará en primer lugar la distribución de las altas hospitalarias del CMBD de los años 2008, 2009 y 2011, según la norma estatal correspondiente. Las altas hospitalarias válidas se clasificarán en altas depuradas y en casos extremos. Y en estos últimos se diferenciarán los casos extremos inferiores de los superiores, consignando para cada uno de los dos grupos el número absoluto y la proporción relativa de su composición. Se aplicará a cada uno de los 676 GRD correspondientes a la versión 23 de los AP-GRD, en vigor en el año 2009, una prueba de Normalidad en la que se contraste la hipótesis nula H_0 “La variable número de estancias hospitalarias es Normal” con la hipótesis alternativa $H_1 \equiv$ “La variable número de estancias hospitalarias no es Normal”, para un nivel de confianza del 95%. Asimismo, se hallarán los coeficientes de asimetría y de curtosis de cada GRD. Y se calculará, en cada una de las Comunidades Autónomas y en toda España, la variación producida en los promedios de estancia de

las altas depuradas con respecto a las altas válidas, mediante la comparación de los respectivos indicadores clave del SNS.

RESULTADOS

Se observa un número de casos extremos superior al 5% en los tres años de estudio, porcentaje de casos incompatible con el propio concepto de outlier, que es por definición un valor raro. Llama la atención la disparidad de los casos extremos, con una enorme desproporción a favor de los valores superiores.

AÑO	2008	2009	2011
ALTAS VÁLIDAS	3.740.158	3.742.850	3.640.064
CASOS extremos inf.	190	203	196
CASOS extremos sup.	206.210	200.957	193.567
ALTAS DEPURADAS	3.533.758	3.541.690	3.446.301
% CASOS extremos	5,52%	5,37%	5,32%
PROPORCION extremos sup.	99,91%	99,90%	99,90%

Tabla 1. Normas estatales 2008, 2009 y 2011 – Casos extremos. Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto de Información Sanitaria.

Una vez aplicadas las pruebas de hipótesis de Normalidad y descontados los GRD 752 (envenenamiento por plomo) y 754 (cuidados posteriores nivel terciario, edad ≥ 1 año), que presentan un único registro, solamente el GRD 635 (cuidados posteriores neonatales para incremento de peso), con 15 altas, no obtiene la significación estadística para un error $\alpha = 0,05$. Las causas de la no Normalidad de la distribución de los valores de estancia hospitalaria son el marcado sesgo hacia la derecha y la excesiva concentración o apuntamiento de los datos. Por ello, los coeficientes de asimetría y de curtosis de todos los GRD son positivos, con la excepción obligada de los GRD 637 (neonato, exitus dentro del primer día, nacido en el centro) y 638 (neonato, exitus dentro del primer día, no nacido en el centro), que presentan un coeficiente de asimetría igual a cero y un coeficiente de curtosis negativo. Valga como ejemplo paradigmático de la distribución no Normal de las estancias hospitalarias la representación del tercer GRD más frecuente, el parto con complicaciones.

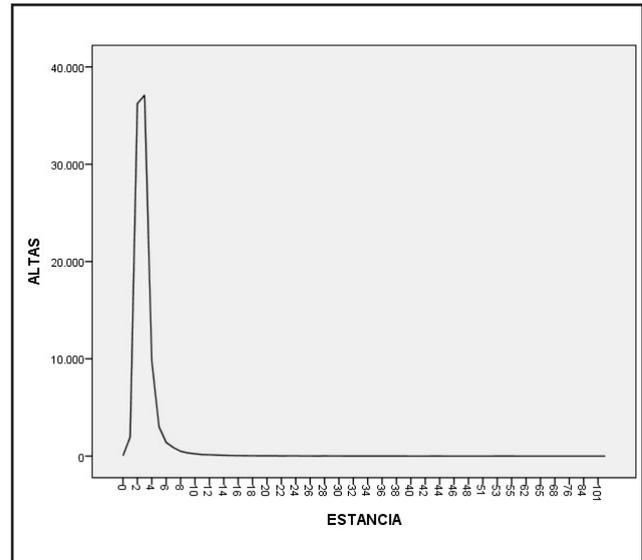


Gráfico 1. Distribución de las estancias del GRD 372: Parto con complicaciones. CMBD 2009

La EM de las altas depuradas disminuye con respecto a la EM de las altas válidas en un valor constante para el conjunto de España que se sitúa en torno al 16,5% en los tres años de comparación. En las Comunidades Autónomas de Canarias, Galicia y Madrid, y en la ciudad autónoma de Melilla, la exclusión de los casos extremos comporta invariablemente un descenso en el promedio de duración de la estancia hospitalaria superior al 20% (11).

COMUNIDAD AUTÓNOMA	EM VÁLIDA			EM DEPURADA			DIFERENCIA		
	2008	2009	2011	2008	2009	2011	2008	2009	2011
ANDALUCÍA	7,50	7,37	7,09	6,26	6,18	5,99	-16,53%	-16,15%	-15,51%
ARAGÓN	7,91	7,75	7,38	6,50	6,33	6,09	-17,83%	-18,32%	-17,48%
ASTURIAS	8,35	8,09	7,75	6,97	6,79	6,54	-16,53%	-16,07%	-15,61%
BALEARES	7,00	6,93	6,77	5,95	5,90	5,80	-15,00%	-14,86%	-14,33%
CANARIAS	8,35	8,20	8,19	6,37	6,32	6,28	-23,71%	-22,93%	-23,32%
CANTABRIA	7,87	7,54	7,18	6,44	6,19	6,12	-18,17%	-17,90%	-14,76%
CASTILLA Y LEÓN	7,90	7,59	7,46	6,65	6,42	6,29	-15,82%	-15,42%	-15,68%
CASTILLA-LA MANCHA	7,20	7,10	6,93	5,96	5,86	5,76	-17,22%	-17,46%	-16,88%
CATALUÑA	6,44	6,39	6,22	5,56	5,52	5,42	-13,66%	-13,62%	-12,86%
VALENCIA	6,39	6,23	5,96	5,58	5,45	5,27	-12,68%	-12,52%	-11,58%
EXTREMADURA	6,82	6,69	6,49	5,93	5,83	5,60	-13,05%	-12,86%	-13,71%
GALICIA	9,00	8,78	8,59	7,12	6,97	6,85	-20,89%	-20,62%	-20,26%
MADRID	8,12	7,90	7,65	6,48	6,30	6,10	-20,20%	-20,25%	-20,26%
MURCIA	7,32	7,05	6,93	6,10	6,00	5,87	-16,67%	-14,89%	-15,30%
NAVARRA	6,66	6,81	6,68	5,93	5,75	5,71	-10,96%	-15,57%	-14,52%
PAÍS VASCO	7,42	6,91	6,95	6,44	6,05	5,98	-13,21%	-12,45%	-13,96%
LA RIOJA	6,58	6,38	6,09	5,81	5,62	5,42	-11,70%	-11,91%	-11,00%
CEUTA	5,87	6,10	5,67	5,02	5,09	4,82	-14,48%	-16,56%	-14,99%
MELILLA	6,18	6,35	5,86	4,73	4,91	4,65	-23,46%	-22,68%	-20,65%
TOTAL ESPAÑA	7,40	7,23	7,03	6,17	6,04	5,89	-16,62%	-16,46%	-16,22%

Tabla 2. Diferencia entre la EM depurada y la válida – Años 2008, 2009 y 2011. Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto de Información Sanitaria.

DISCUSIÓN

Es clásica la definición de outlier de Hawkins, calificada por él mismo de intuitiva. A la pregunta sobre qué es un outlier, Hawkins responde que “sería una observación que se desvía tanto de otras observaciones como para despertar sospechas de que fue generada por un mecanismo diferente” (12). Los métodos estadísticos paramétricos de detección de outliers parten del supuesto de una distribución de los datos conocida, que generalmente es una distribución Normal, y se basan en estimaciones estadísticas de los parámetros de la distribución. En general, la media y la varianza de la muestra dan una buena estimación de la distribución de los datos. Pero cuando la base de datos está contaminada por outliers, esos estimadores pueden desviarse, pues son altamente sensibles a los valores extremos. Se dice entonces que son estimadores poco robustos (13). Tukey abordó en 1977 el problema de los estimadores robustos e introdujo el diagrama de caja (boxplot) en el análisis exploratorio de datos (14). El diagrama de caja es una representación gráfica basada en la distribución de los cuartiles, en la que los valores atípicos aparecen remarcados. Los cuartiles primero (Q1) o percentil 25 y tercero (Q3) o percentil 75 se utilizan para obtener una medida robusta de variabilidad, el rango intercuartílico ($Q3 - Q1$), que puede sustituir a la desviación típica (DT), mientras que el cuartil segundo o mediana se usa como una medida robusta de centralización, en lugar de la media. El gráfico de caja y bigotes proporciona una representación de la distribución de la variable en la que los límites inferior y superior de la caja corresponden a los cuartiles primero y tercero, respectivamente, coincidiendo por tanto la altura de la caja con el rango intercuartílico. La línea horizontal dentro de la caja corresponde a la mediana y los bigotes inferior y superior al mínimo y máximo valor tales que su distancia a los límites inferior y superior de la caja sea igual a $1,5 (Q3 - Q1)$. Los puntos de corte son entonces $Q1 - 1,5 (Q3 - Q1)$ y $Q3 + 1,5 (Q3 - Q1)$, más allá de los cuales las observaciones serán consideradas valores atípicos. El coeficiente 1,5 se elige por las características propias de la distribución Normal, ya que para una gran muestra de una población con este tipo de distribución los puntos de corte deben estar cercanos a la media $\pm 2,67 DT$ y sólo alrededor del 0,8% de los datos serán observaciones atípicas (14,15).

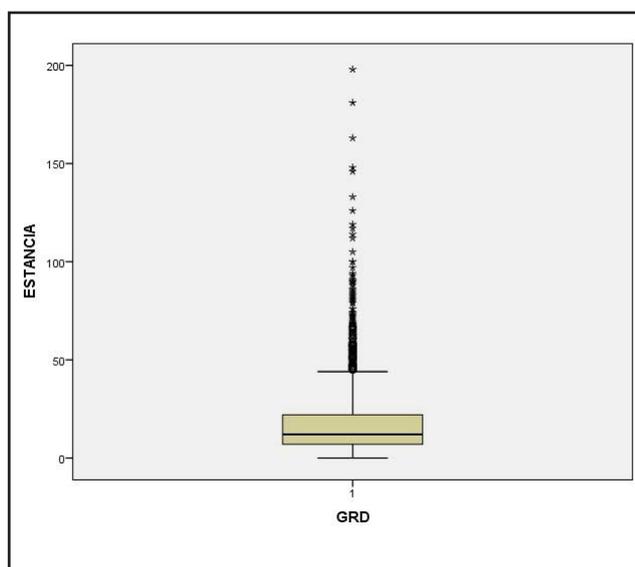


Gráfico 2. Diagrama de caja del GRD 1: Craneotomía edad >17 con complicaciones. CMBD 2009

La metodología descriptiva de los datos propuesta por Tukey mediante el diagrama de caja es adoptada por M. Casas en 1991 para la detección y eliminación de las altas con valores atípicos de estancia hospitalaria en el sistema de clasificación de pacientes de los GRD. Casas afirma que “un GRD puede con-

tener algunas observaciones con valores muy prolongados de estancia. Estas observaciones tienen la capacidad de alterar los estadísticos del conjunto de los datos, en especial la media aritmética – la estancia media – y las medidas de dispersión. Por consiguiente, respecto a estas observaciones es de interés su detección y exclusión, para la caracterización sin distorsiones de los estadísticos del conjunto restante” (2). Y señala, sin citar la referencia del diagrama de caja de Tukey como fundamento originario de su método, que “la detección y posterior exclusión se realiza mediante el procedimiento de ‘trimming’ (depuración), que determina los puntos de corte fuera de los cuales los casos se consideran observaciones atípicas” (2). Pero el objetivo de Tukey era identificar las observaciones que se encuentran en la llamada “zona outlier” o región de valor atípico y no su eliminación, que de ningún modo puede hacerse integralmente para todos los datos atípicos mediante la depuración masiva propuesta por Casas, pues es preceptivo para ello un procedimiento específico que sucesivamente someta a cada una de las observaciones atípicas a una prueba de hipótesis para ser considerada outlier, empezando por la observación que más diste de la media (12,14,16,17). En el proceso de depuración de cada GRD, Casas utiliza solamente el punto de corte superior del diagrama de caja $Q3 + 1,5 (Q3 - Q1)$, indicando que “todas las observaciones cuya estancia supera el valor de corte se consideran observaciones extremas atípicas (outliers) y son excluidas para el cálculo de estadísticos sobre las observaciones restantes (estadísticos depurados)” (2). Sin embargo, la mera aplicación de un solo punto de corte unilateral supone implícitamente la aceptación de la asimetría de la distribución de las estancias hospitalarias, lo cual es contradictorio con la hipótesis de Normalidad en que se basan la detección y eliminación de los outliers (12,14,17).

El método de Casas ha sido admitido en España de forma acrítica por todo tipo de organismos oficiales, autonómicos y nacionales, incluido el Ministerio de Sanidad. En las dos ediciones de los indicadores clave del SNS se asume el criterio de excluir los llamados casos extremos en el cálculo de los indicadores de casuística y funcionamiento hospitalarios. Aunque, bien es verdad, con una nota oficial complementaria: la de añadir al punto de corte superior, establecido para la detección y eliminación de los valores atípicos superiores, un punto de corte inferior opuesto, para la detección y eliminación asimismo de los valores atípicos inferiores (6,7). Esta aportación ministerial es lógica y pretende dotar de coherencia interna al sistema de detección y eliminación de los casos extremos, si bien la prueba informal de Normalidad que habitualmente supone la aplicación bilateral de los puntos de corte del diagrama de caja viene a mostrar de modo fehaciente la asimetría de la distribución de las estancias hospitalarias, ya que regularmente el 99,9% de los casos extremos son valores superiores. Es ilustrativo a este respecto que en la norma estatal del año 2009 los puntos de corte inferiores, obtenidos mediante la fórmula $Q1 - 1,5 (Q3 - Q1)$, señalan valores positivos de estancia solamente en 13 de los 676 GRD (10). Las fórmulas de los puntos de corte están basadas en el supuesto de una distribución Normal de los datos. Pero esta premisa no se cumple en el caso de las estancias hospitalarias, ya que la curva de su distribución es asimétrica, con una cola hacia la derecha más prolongada. Ello se debe a que el límite inferior de la estancia es un día – aunque se incluyen en el CMBD determinadas altas con estancia de cero días (18) – no habiendo, en cambio, límite superior para la duración de la misma, que puede extenderse de forma ilimitada, con el consiguiente sesgo positivo de sus valores (19). Si la distribución de las estancias hospitalarias fuera Normal, la exclusión de los casos extremos no supondría una variación sustancial en la estimación puntual de la EM, debido a la simetría que caracteriza a ese tipo de distribución. Pero el sesgo positivo de los datos convierte a los casos extremos superiores, de modo sistemático, en valores influyentes sobre un estimador tan poco robusto como la media, a la que una sola observación puede hacer variar considerablemente (20). Por ello, el efecto de la eliminación de los casos extremos, que representan más de un 5% de las altas hospitalarias del CMBD, es una gran disminución de la varianza de las estancias y una importante subestimación de la media.

CONCLUSIONES

La detección y eliminación de los outliers se basan en la hipótesis de Normalidad de los datos. La distribución de las estancias hospitalarias no es Normal, ya que presenta una asimetría con un marcado sesgo positivo y una curtosis con un pronunciado apuntamiento. En consecuencia, la exclusión de las altas con valores extremos de estancia de los GRD para el cálculo de indicadores es inadecuada.

La metodología de obtención de los indicadores de casuística y funcionamiento hospitalarios, expuesta en las dos ediciones de la publicación oficial del Ministerio de Sanidad "Indicadores clave del Sistema Nacional de Salud", debe ser modificada en el sentido de no excluir como caso extremo a ninguna de las altas hospitalarias del CMBD estatal.

REFERENCIAS

- Peiró S. Métodos de medición de casuística y ajuste de severidad [Internet]. Madrid: Escuela Nacional de Sanidad [consultado 20 agosto 2013]. Tema 7.7 Disponible en: <http://cursosvirtuales.uned.es/dotlrn/classes/ep/5088/50880147-3/07evaluacineservicios/file-storage/index?folder%5fid=81439469&return%5furl=index%3ffolder%255fid%3d81114969>.
- Casas M. Los grupos relacionados con el diagnóstico: experiencia y perspectivas de utilización. Masson y SG editores. Barcelona, 1991.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Explotación del registro de altas CMBD del Sistema Nacional de Salud [consultado 18 noviembre 2013]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbd>
- Librero J, Ordiñana R, Peiró S. Análisis automatizado de la calidad del conjunto mínimo de datos básicos. Implicaciones para los sistemas de ajuste de riesgos. Gac Sanit 1998; 12: 9-21.
- Peiró S. Los mejores hospitales. Entre la necesidad de información comparativa y la confusión. Rev Calidad Asistencial 2001; 16: 119-130.
- Instituto de Información Sanitaria. Indicadores clave del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 2007. También disponible en: http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/docsInclSNS/INCLASNS_2012
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Indicadores clave del Sistema Nacional de Salud (versión 2) [consultado 1 junio 2014]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/inclasSNS_DB.htm
- Moreno Rodríguez FJ. La obtención del índice de utilización de estancias en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. Actual Med 2010; 781: 19-24.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Registro de altas CMBD de hospitalización y atención ambulatoria especializada – Solicitud de extracción de datos [consultado 26 agosto 2013]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estMinisterio/SolicitudCMBD.htm>
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Registro de altas de los hospitales generales del Sistema Nacional de Salud. CMBD. Norma estatal [consultado 26 agosto 2013]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbd.htm>
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Indicadores clave del Sistema Nacional de Salud. Datos por Comunidad Autónoma y total Nacional [consultado 30 agosto 2013]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/inclasSNS_DB.htm
- Hawkins D. Identification of outliers. Chapman and Hall. London, 1980.
- Hampel F R. The influence curve and its role in robust estimation. Journal of the American Statistical Association 1974; 69:382-389.
- Tukey J W. Exploratory Data Analysis. Addison-Wesley, 1977.
- Dawson R. How significant is a boxplot outlier? Journal of Statistics Education 2011; 19 (2) [consultado 10 noviembre 2013]. Disponible en: <http://www.amstat.org/publications/jse/v19n2/dawson.pdf>
- Davies L, Gather U. The identification of multiple outliers. Journal of the American Statistical Association 1993; 88 (423): 782-792.
- Martín Andrés A, Luna del Castillo JD. Bioestadística para las ciencias de la salud. Ediciones Norma-Capitel. Madrid, 2004.
- Servicio Andaluz de Salud. Manual de instrucciones del Conjunto Mínimo Básico de Datos de Andalucía. Año 2009. Consejería de Salud, Junta de Andalucía. Sevilla, 2008. También disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/publicaciones/listado.asp?idp=306>
- Cuesta Gómez A, Moreno Ruiz JA, Gutiérrez Martí R. La calidad de la asistencia hospitalaria. Ediciones Doyma. Madrid, 1986.
- Hampel F R. A general qualitative definition of robustness. Annals of Mathematics Statistics 1993; 42: 1887-1896.

Evaluación microscópica de la transdiferenciación de las células madre de la gelatina de Wharton hacia urotelio

Microscopic evaluation of transdifferentiation of Wharton's jelly stem cells to urothelium

Boris Damian Jaimes Parra

Escuela Tecnológica del Oriente. Colombia

Resumen

Introducción: Las células madre de la gelatina de Wharton (HWJSC) han demostrado su capacidad de transdiferenciarse hacia piel, tejido neural, hueso, tejido adiposo, cartilago y recientemente córnea. En este estudio evaluamos los cambios en la morfología de las (HWJSC) hacia la morfología del urotelio, y así abrir la posibilidad de su utilización en el manejo de patologías urológicas.

Material y métodos: Se cultivaron células uroteliales que posteriormente fueron expandidas, a partir de estos cultivos primarios de urotelio se obtuvo el medio condicionado. Este medio condicionado se utilizó para inducir cambios morfológicos de los cultivos primarios de las HWJSC hacia urotelio. Dichos cambios morfológicos se evaluaron a los 7 y 14 días.

Resultados: Los resultados revelaron que las HWJSC cultivadas con Amniomax® (Gibco BRL) presentaron forma fusiforme a los 7 días, mientras que las HWJSC que se encontraban con medio condicionado a los 7 y 14 días, presentaron cambios morfológicos tipo poligonal característico de las células uroteliales.

Discusión: Las HWJSC inducidas en nuestro trabajo con medio condicionado, revelan que los cambios morfológicos de tipo poligonal y en adoquín característicos de las células uroteliales, son más acentuados al día 14. Estos hallazgos morfológicos revelan la potencialidad de las células del cordón umbilical para diferenciarse hacia endotelio.

Abstract

Introduction: Wharton's jelly (HWJSC) stem cells have demonstrated their ability to differentiate into skin, neural tissue, bone, fat, cartilage and, more recently, cornea. We assessed changes in the morphology of HWJSC differentiated to the urothelial lineage, which may open the possibility of using these cells for the management of urological pathologies.

Material and methods: Urothelial cells were cultured and expanded ex vivo and a conditioned medium was obtained from these cultures. This conditioned medium was used to induce morphological changes in primary cultures of HWJSC to urothelium. These morphological changes were assessed at 7 and 14 days.

Results: The results revealed that HWJSC cultured in Amniomax® (Gibco BRL) had spindle-like morphology after 7 days, whereas HWJSC cultured in conditioned medium for 7 and 14 days showed cobblestone and polygonal-type morphological changes that were typical of urothelial cells.

Discussion: The use of conditioned medium on HWJSC was able to induce characteristic urothelial-like morphological changes, especially at day 14. These findings reveal the potentiality of these umbilical cord cells to differentiate into endothelial cells.

Palabras clave: células madre de la gelatina de Wharton, células uroteliales

Keywords: mother of Wharton's jelly cells, urothelial cells

INTRODUCCIÓN

La ingeniería tisular es una rama de la investigación, que en las últimas décadas ha desarrollado grandes avances en el tratamiento de diversas patologías (1). Los tratamientos convencionales son insuficientes e incluso en algunos casos generan

importantes complicaciones para el mismo paciente. Una de las ramas que se ha visto beneficiada en este ámbito ha sido la urología. En la que la posibilidad de creación de tejidos artificiales con células madre abre nuevos campos de aplicación terapéutica. Actualmente, los tratamientos de cirugía urológica reconstructiva especialmente de vejiga, están enfocados a la utilización de

segmentos de tejidos gastrointestinales, ya sea para el reemplazo o la reparación de la vejiga (1-3). La utilización de implantes de tejidos gastrointestinales en el sistema urinario disminuye sin embargo la tolerancia de estos tejidos al contacto con la orina y produce graves riesgos tales como producción excesiva de moco, urolitiasis, trastornos metabólicos y malignización (1-3). De este modo, la ingeniería tisular se presenta como una alternativa viable y prometedora en el tratamiento de pacientes que requieran reemplazo o reparación de la vejiga urinaria. La mayoría de los sustitutos vesicales desarrollados hasta el momento se basan en la utilización de cultivos autólogos de células uroteliales (1). En este sentido, se ha descrito, la escasa capacidad proliferativa de estas células *in vitro*, lo cual dificulta la creación de tejidos artificiales vesicales. En este contexto, las células madre mesenquimales de la gelatina de Wharton (HWJSC) podrían representar una fuente alternativa para la construcción de estos tejidos. Las propiedades inmunomoduladoras (4-6), su capacidad de transdiferenciación en los tres linajes embrionarios (7-11), así como su alta tasa de expansión, convierten a esta estirpe celular en una fuente de células madre idónea para su utilización en protocolos de ingeniería tisular, como se ha demostrado en la construcción de distintos tejidos como son córnea y piel (7-8, 10). El presente trabajo tiene por objeto el estudio de los cambios morfológicos que presentan las HWJSC inducidas hacia urotelio, utilizando un nuevo medio condicionado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Obtención de cultivos primarios de células uroteliales y células madre de la gelatina de Wharton.

En primer lugar, para la generación de cultivos primarios de células uroteliales de la vejiga humana, se utilizó la técnica de explante a partir de pequeños fragmentos de vejiga, de acuerdo con los protocolos establecidos al respecto. Una vez obtenidos los fragmentos de tejido vesical, las células uroteliales se cultivaron en frascos de cultivo de 25 cm² con medio de cultivo (QC) durante 7 y 14 días. El medio de cultivo QC estaba constituido por HAM-F12: 150 ml; DMEM: 300 ml; suero bovino fetal: 50 ml; penicilina-estreptomicina: 50 UI/ml; adenina: 24 µg/ml; insulina: 5 µg/ml; triyodotironina: 1.3 ng/ml; toxina colérica: 8.3 ng/ml; hidrocortisona: 0.4 µg/ml; factor de crecimiento epidérmico: 10 ng/ml. En el caso de los cultivos primarios de células de HWJSC, se obtuvieron pequeños fragmentos de cordón umbilical y se sometieron a digestión enzimática con colagenasa tipo I (Gibco BRL Life Technologies) y tripsina 0,5 g / L-etilendiaminotetraacético ácido solución de 0,2 g / l (EDTA) (Gibco BRL). Las células disgregadas se mantuvieron en medio de cultivo Amniomax® (Gibco BRL) bajo condiciones de cultivo estándar durante 7 y 14 días (7).

Inducción de cambios morfológicos de tipo urotelial en células HWJSC.

Para llevar a cabo el proceso de inducción de las HWJSC, se utilizó medio condicionado (MC) obtenido a partir de cultivos primarios de células uroteliales. Para la obtención del MC fue necesario mantener las células uroteliales en medio de cultivo QC durante nueve días. Posteriormente, el medio QC fue obtenido, filtrado, y suplementado con 10% de suero bovino fetal (SBF), 0,1% factor de crecimiento epidérmico (EGF) y 1% de antibióticos, pasando a denominarse MC. El proceso de cambio en la morfología de las HWJSC hacia urotelio se realizó utilizando 20.000 HWJSC, las cuales se cultivaron en MC durante 7 y 14 días. Como control, se utilizaron 20.000 HWJSC cultivadas en medio Amniomax® (Gibco BRL) con el objeto de mantener el perfil de indiferenciación de dichas células.

Evaluación microscópica del proceso de transdiferenciación urotelial de las HWJSC.

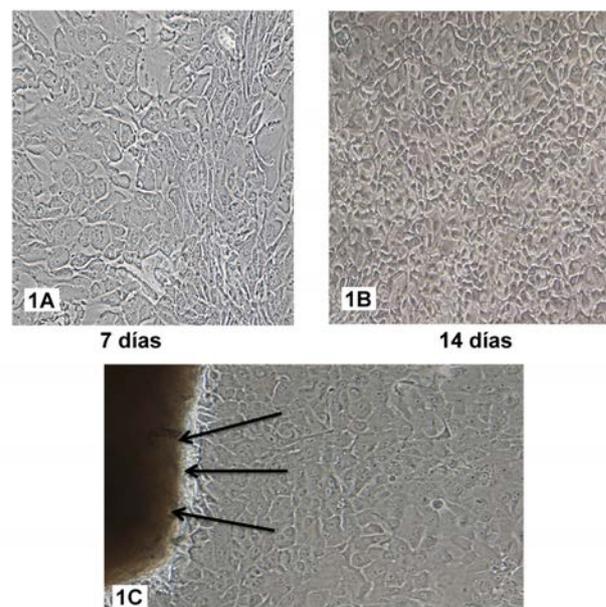
En el presente trabajo, se realizó una evaluación microscópica de las células uroteliales cultivadas en medio QC, así como de las HWJSC cultivadas en medio Amniomax® y las cultivadas con

MC durante 7 y 14 días. Para la evaluación microscópica, se utilizó un microscopio Nikon eclipse Ti-U, con el cual se tomaron imágenes con aumento de 10X de todos los cultivos celulares. Posteriormente, todas las imágenes fueron procesadas y analizadas utilizando el software ImageJ 1.48v. En primer lugar, se calculó el porcentaje de confluencia en dos imágenes correspondientes a cada grupo de estudio: urotelio cultivado con QC, HWJSC cultivado con MC y de control las HWJSC cultivado con Amniomax®. En segundo lugar, se calculó el diámetro celular en las dos dimensiones (largo y ancho) de 20 células correspondientes a cada uno de los grupos experimentales. El análisis se llevó a cabo calculando el valor promedio y la desviación estándar de cada grupo. En este sentido, la evaluación de la capacidad de transdiferenciación de las HWJSC hacia urotelio se analizó mediante la identificación de cambios morfológicos utilizando los datos previamente descritos.

RESULTADOS

Obtención de cultivos primarios de células uroteliales y células madre de la Gelatina de Wharton.

Tras la obtención de las biopsias de vejiga humana, se lograron obtener cultivos primarios correspondientes a la capa mucosa, concretamente, de células uroteliales. Como primeros hallazgos encontramos que los cultivos primarios de células uroteliales presentaban una confluencia del 75% a los 7 días y mayor del 90% a los 14 días de cultivo, cuyo crecimiento era en colonias (Figuras 1A y 1B). Además, como se observa en la Figura 1C, las células uroteliales crecieron alrededor del explante, tomando una morfología poligonal que les da la característica forma de "adoquines" cuyas dimensiones fueron 6,614±1,049 x 3,966±1,051 µm a los 7 días y 5,293±1,011 x 4,057±1,300 µm a los 14 días. Como segundo hallazgo, encontramos que las HWJSC cultivadas en medio Amniomax®, utilizadas como control en este trabajo, presentaron una confluencia del 85% a los 7 días y mayor del 90% a los 14 días. También se observó una rápida capacidad de proliferación *in vitro*. El análisis morfológico reveló que a los 7 y 14 días presentaban morfología fusiforme (Figuras 2A y 2B) cuyas dimensiones fueron 9,046±2,831 x 1,868±0,685 µm a los 7 días postcultivo y 9,172±2,006 x 1,568±0,566 µm a los 14 días, a diferencia de la morfología de las células uroteliales.



Figuras 1A. Células uroteliales cultivadas con medio QC a los 7 días. 1B Células uroteliales cultivadas con medio QC a los 14 días. Figura 1C. Células uroteliales cultivadas con medio QC presentando crecimiento alrededor del explante. (Flechas negras).

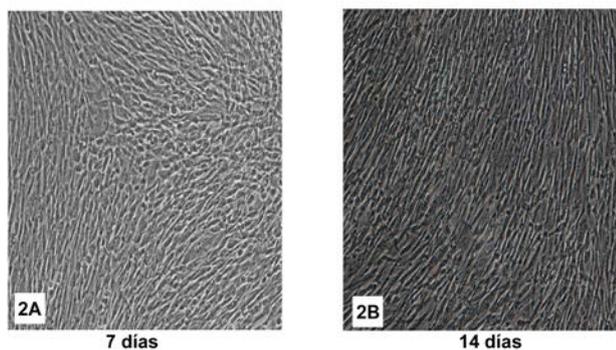
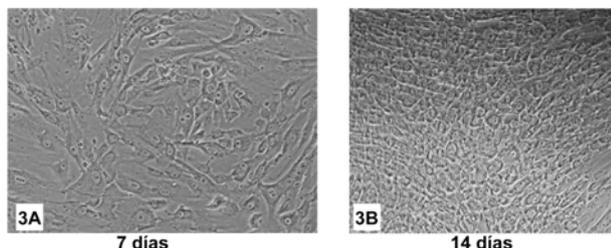


Figura 2A. HWJSC a los 7 días de cultivo con medio Amniomax®. Figura 2B. HWJSC a los 14 días de cultivo con medio Amniomax®.

Evaluación del cambio morfológico de las HWJSC hacia urotelio inducido por medio condicionado.

En la evaluación de las HWJSC que se encontraban inmersas en medio condicionado (MC), se observó que estas células presentaron una confluencia del 70% a los 7 días y una confluencia mayor del 95% a los 14 días. Además de los hallazgos anteriores, la cuantificación de las dimensiones celulares reveló a los 7 días, la persistencia de una morfología elongada y fusiforme con unas dimensiones medias de $13,138 \pm 4,876 \times 5,020 \pm 1,750 \mu\text{m}$. Por otra parte, a los 14 días, presentaron morfología poligonal o en "adoquín", cuyas dimensiones fueron $3,711 \pm 0,990 \times 4,035 \pm 1,419 \mu\text{m}$ (Figura 3A y 3B), similar a las células uroteliales humanas.



Figuras 3A células HWJSC bajo medio condicionado a los 7 días. 3B células HWJSC bajo medio condicionado a los 14 días.

DISCUSIÓN

Las HWJSC se han sugerido como una novedosa posibilidad para el tratamiento de diferentes patologías urológicas, gracias a sus propiedades inmunomoduladoras (4-6), a su capacidad de diferenciación en los tres linajes embrionarios (7-11), a su alta tasa de expansión, así a como a su fácil obtención. A pesar de todas estas capacidades, el uso de las HWJSC en patologías urológicas aun es muy limitado, y esto se debe a que la transdiferenciación de las HWJSC hacia urotelio aún no ha sido suficientemente investigada.

Estudios previos como el de Wu S. y col (3) y Kang HH. y col (2) demostraron que el uso de medios condicionados era capaz de inducir cambios morfológicos de las células madre mesenquimales hacia urotelio. En el presente trabajo corroboramos que las células HWJSC que se encontraban bajo medio condicionado presentaron cambios morfológicos poligonales en "adoquín", similares a los de las células uroteliales. Cabe resaltar que a los 7

días postinducción con el medio condicionado, los cambios diferenciativos hacia la estirpe endotelial aún eran muy leves. Este hallazgo es similar al encontrado por Tian H. y col (12), quienes describen que la morfología de las células madre mesenquimales de la médula ósea a los 7 días postinducción con medios condicionados presentaban cambios poligonales leves en su morfología, pero que no alcanzaban las características clásicas de las células uroteliales. En nuestro estudio encontramos que a los 14 días postinducción, las HWJSC que se encontraban en el medio condicionado adquirieron una morfología poligonal en "adoquín", característica de las células uroteliales, corroborado por los cambios en sus dimensiones, los cuales fueron similares a las dimensiones morfológicas de las células uroteliales. A pesar de esto, se observaron algunas zonas donde las HWJSC aún presentaban una leve morfología fusiforme. Estos hallazgos son de relevancia, ya que estudios previos como los realizados por Wu S. y col (3) con células madre del cordón umbilical diferenciadas hacia urotelio utilizando medios condicionados, demostraron que a los 14 días postinducción, empezaban a tomar una leve morfología poligonal característica de las células uroteliales. De igual forma, estudios realizados por Shi J. y col (13) utilizando medios condicionados indujeron la transdiferenciación de células madre mesenquimales del tejido adiposo hacia urotelio a los 14 días postinducción, y encontraron que el 25%-50% de estas células presentaban cambios morfológicos poligonales característicos de las células uroteliales. Comparativamente con los hallazgos realizados por Shi J. y col (13) y Wu S. y col (3), la morfología poligonal o en "adoquín" a los 14 días postinducción es más evidente en nuestros resultados. Ello demuestra que las HWJSC inducidas con el medio condicionado utilizado en este trabajo desarrollan una mayor eficiencia de transdiferenciación hacia urotelio y una mayor similitud morfológica, como demuestran los datos morfométricos en comparación con los hallados por Shi J. y col (13).

CONCLUSIÓN

En este trabajo demostramos que las HWJSC tienen la capacidad de adquirir una morfología similar a las células uroteliales cuando se encuentran inducidas por medio condicionado. Este hallazgo es compatible con los presentados en estudios previos que demuestran la capacidad de las HWJSC para transdiferenciarse a células de otro linaje como es el urotelio. Sin embargo, es necesario realizar estudios posteriores, donde se investigue en profundidad la capacidad de transdiferenciación de las HWJSC, en los cuales se detallen los cambios que se presentan a nivel molecular.

REFERENCIAS

1. Yoo JJ, Olson J, Atala A, Kim B. Regenerative Medicine Strategies for Treating Neurogenic Bladder. *Int Neurourol J.* 2011; 15: 109-19.
2. Kang HH, Kang JJ, Kang HG, Chung SS. Urothelial differentiation of human amniotic fluid stem cells by urothelium specific conditioned medium. *Cell Biol Int.* 2014; 38: 531-7.
3. Wu S, Chenga Z, Guohua L, Xinfeng Z, Liang Z, Yingjian Z, Jiang Z. Urothelial differentiation of human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells in vitro. *Analytical Cellular Pathology.* 2013; 36: 63-9.
4. Dae-Won K, Meaghan S, Kazutaka S, Paolina P, Sung-Don K, Borlongan CV. Wharton's Jelly-Derived Mesenchymal Stem Cells: Phenotypic Characterization and Optimizing Their Therapeutic Potential for Clinical Applications. *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14: 11692-712.
5. Jyothi Prasanna S, Sowmya Jahnavi V. Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cells as Off-The-Shelf Cellular Therapeutics: A Closer Look into their Regenerative and Immunomodulatory

- Properties. *The Open Tissue Engineering and Regenerative Medicine Journal*. 2011; 4: 28-38.
6. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005; 4: 1815-1.
 7. Garzón I, Miyake J, González-Andrades M, Carmona R, Carda C, Sánchez-Quevedo Mdel C, Campos A, Alaminos M. Wharton's jelly stem cells: a novel cell source for oral mucosa and skin epithelia regeneration. *Stem Cells Transl Med*. 2013; 2: 625-32.
 8. Zhang L, Zhang HT, Hong SQ, Ma X, Jiang XD, Xu RX. Cograftered Wharton's jelly cells-derived neurospheres and BDNF promote functional recovery after rat spinal cord transection. *Neurochem Res* 2009; 34: 2030-9.
 9. Garzón I, Pérez-Köhler B, Garrido-Gómez J, Carriel V, Nieto-Aguilar R, Martín-Piedra MA, García-Honduvilla N, Buján J, Campos A, Alaminos M. Evaluation of the cell viability of human Wharton's jelly stem cells for use in cell therapy. *Tissue Eng Part C Methods*. 2012; 18: 408-19.
 10. Garzon I, Martin-Piedra MA, Alfonso-Rodriguez C, González-Andrades M, Carriel V, Martínez-Gómez C, Campos A, Alaminos M; Generation of a biomimetic human artificial cornea model using Wharton's jelly mesenchymal stem cells; invest ophthalmol cis sci. 2014; 55: 40713-83.
 11. Mitchell KE, Weiss ML, Mitchell BM, Martin P, Davis D, Morales L, Helwig B, Beerenstrauch M, Abou-Easa K, Hildreth T, Troyer D, Medicetty S. Matrix cells from Wharton's jelly form neurons and glia. *Stem Cells*. 2003; 21: 50-60.
 12. Tian H, Bharadwaj S, Liu Y, Ma PX, Atala A, Zhang Y. Differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells into bladder cells: potential for urological tissue engineering. *Tissue Eng Part A*. 2010 ; 16: 1769-79.
 13. Shi JG, Fu WJ, Wang XX, Xu YD, Li G, Hong BF, Hu K, Cui FZ, Wang Y, Zhang X. Transdifferentiation of human adipose-derived stem cells into urothelial cells: potential for urinary tract tissue engineering. *Cell Tissue Res*. 2012; 347:737-46.

Valor del estudio metabólico urinario en pacientes con litiasis recidivante. Estudio en nuestra área de salud

Value of urinary metabolic study in patients with recurrent renal stones. Study in our Health Area

María del Carmen Cano-García¹, Miguel Ángel Ochoa-Hortal Rull²

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

²Servicio de Ortopedia y Traumatología. Hospital Rafael Méndez. Lorca. Murcia

Resumen

Objetivos: El objetivo de este estudio es analizar las principales alteraciones metabólicas presentes en los pacientes de nuestra área de salud en un periodo de tiempo determinado para demostrar la utilidad de dicha prueba en el diagnóstico y tratamiento.

Métodos: Estudio transversal con 17 pacientes diagnosticados de litiasis recidivante y/o múltiple que se solicita estudio metabólico entre los meses de octubre-diciembre de 2014. Se realiza estudio en sangre, orina fresca y orina de 24 h, evaluándose diferentes factores y parámetros de riesgo litogénico entre los que destacan calciuria, oxaluria, uricosuria, citraturia y magnesuria. Análisis estadístico con programa SPSS 20.0 y significación estadística $p \leq 0.05$.

Resultados: La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de 47.6 ± 15.8 años, siendo el 64.7% hombres y el 35.3% mujeres. La principal alteración metabólica encontrada fue hipercalciuria (38.9%), hipomagnesuria (33.3%), hiperoxaluria (27.8%), hipocitraturia (22.2%) e hiperuricosuria (22.2%). Existió correlación lineal positiva y estadísticamente significativa entre la excreción de úrico y calcio en orina y entre la excreción de calcio en orina y el calcio/creatinina en orina de ayunas.

Conclusión: El diagnóstico metabólico que nos ofrece este estudio completo en sangre y orina nos permite conocer las causas de la formación de litiasis y establecer un tratamiento dietético y médico dirigido con el objetivo de disminuir las recidivas.

Abstract

Objectives: The aim of this study is to analyze the main metabolic alterations in patients, in our health area and in a period of time, to demonstrate the usefulness of this test in the diagnosis and treatment.

Methods: Cross-sectional study with 17 patients diagnosed with recurrent and/or multiple lithiasis, where a metabolic study is requested between the months of October to December 2014. The study was performed on blood, fresh urine and urine of 24 h, evaluating different lithogenic risk factors and parameters among which calciuria, oxaluria, uricosuria, citraturia and magnesuria. Statistical Analysis with SPSS 20.0 software and statistical significance $p \leq 0.05$.

Results: The mean age of the patients included in the study was 47.6 ± 15.8 years, with 64.7% men and 35.3% women. The main metabolic abnormality found was hypercalciuria (38.9%), hypomagnesuria (33.3%), hyperoxaluria (27.8%), Hypocitraturia (22.2%) and hyperuricosuria (22.2%). Existed positive and statistically significant correlation between urinary uric and urinary calcium excretion and between urinary calcium and fasting calcium / creatinine ratio.

Conclusion: The metabolic diagnosis offered by this comprehensive study in blood and urine allows us to know the causes of stone formation and establish a dietary and medical treatment directed in order to decrease recurrences.

Palabras clave: Litiasis recidivante; Estudio metabólico; Factores litogénicos

Keywords: recurrent lithiasis; Metabolic study; lithogenic factors

INTRODUCCIÓN

La litiasis urinaria es una patología muy frecuente con una incidencia media del 0.5-1% y una prevalencia anual en la población mundial entre el 5-10%, siendo su causa multifactorial, influyendo factores anatómicos, dietéticos, endocrinos y metabólicos principalmente (1, 2). La recurrencia de la litiasis es más elevada aún que la prevalencia, por lo que es fundamental un correcto seguimiento metabólico en los pacientes que presentan litiasis renal recidivante (2), que se puede realizar con un estudio metabólico en orina de 24 horas en este tipo de pacientes (3). La evaluación metabólica consiste en el estudio en sangre y orina de diferentes parámetros que influyen en la formación de la litiasis. Entre los parámetros más importantes a estudiar y valorar en un estudio metabólico se encuentran los marcadores del metabolismo fosfo-cálcico, ácido úrico, oxalato, citrato y magnesio (4-6). En función de los resultados obtenidos en el estudio metabólico se pueden diferenciar distintas alteraciones como hipercalcemia (excreción mayor a 260 mg en orina de 24 h), hiperoxaluria (excreción mayor a 40 mg en orina de 24 h), hiperuricosuria (excreción mayor a 750 mg en orina de 24 h), hipocitraturia (excreción menor de 320 mg en orina de 24 h) e hipomagnesuria (excreción menor de 35 mg en orina de 24 h). Es importante recordar el efecto de los inhibidores de la cristalización como el citrato y el magnesio en la litogénesis, de ahí que sea tan importante un déficit de inhibidores como un exceso de facilitadores de la litogénesis como el calcio, oxalato y úrico (1, 2). Aunque otros factores y enfermedades concomitantes pueden influir en la aparición de litiasis, lo más habitual es que los factores que determinan la aparición de la misma sean idiopáticos, es decir no encontremos una causa determinada que provoque dichas alteraciones, aunque en gran medida está relacionada con la dieta y la ingesta hídrica, de ahí que estas sean las dos medidas iniciales a tener en cuenta en un paciente con litiasis (2).

El objetivo de este trabajo es describir las principales alteraciones metabólicas presentes en los pacientes con litiasis recidivante en el área de salud Norte de Almería, así como las posibilidades que ofrece al urólogo el estudio metabólico en el tratamiento de la litiasis recidivante.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal entre Octubre-Diciembre de 2014 en el Hospital La Inmaculada de Huércal Overa (Almería), en el que se realiza estudio metabólico en pacientes con litiasis renal recidivante.

Un total de 17 pacientes han participado en el estudio cumpliendo los criterios de inclusión/exclusión que quedan definidos a continuación.

· Criterios de inclusión: Edad (18-70 años), Litiasis renal recidivante y/o múltiple.

· Criterios de exclusión: Paciente en tratamiento con tiacidas, calcio, vitamina D, bifosfonatos, citrato potásico, bicarbonato sódico, alopurinol, fitato. Paciente diagnosticado de enfermedad metabólica conocida que produzca alteraciones en los parámetros urinarios-séricos.

· Variables demográficas estudiadas: Edad, sexo.

· Variables estudio metabólico en sangre: Creatinina, Úrico, Calcio, Fósforo, Sodio, Potasio, Cloro, PTHi, 25-OH vitamina D, TSH.

· Variables estudio metabólico en orina fresca: pH, calcio/creatinina ayunas.

· Variables estudio metabólico en orina 24 h: Aclaramiento Creatinina, Calcio, Fosfaturo, Oxaluria, Uricosuria, Citraturia, Natriuria, Magnesuria.

· Estudio estadístico: Se realiza estudio estadístico con programa SPSS 20.0 con análisis de media y desviación típica. Estudio de proporciones para análisis de pacientes que cumplen factores litogénicos (hipercalcemia, hiperoxaluria, hiperuricosuria, hipocitraturia, hipomagnesuria). Análisis de correlación lineal mediante test de correlación de Pearson. Se considera significación estadística $p < 0.05$

· Instrucciones al paciente: Se explica a cada paciente el modo de recogida de orina, así como la participación en este estudio, dando su consentimiento a participar en el mismo.

RESULTADOS

La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de 47.6 años, siendo el 64.7% hombres y el 35.3% mujeres. Los resultados de las medias y desviación típica de los parámetros evaluados en el estudio metabólico están presentes en la tabla 1. En la tabla 2 se recogen los resultados pertenecientes a la presencia de algunos de los factores litogénicos anteriormente comentados, siendo la hipercalcemia el más frecuente, hasta en el 38.9% de los pacientes, seguida de la hipomagnesuria hasta en el 33.3% de los mismos. En el estudio de correlación lineal se observan como datos más relevantes la existencia de correlación lineal positiva entre uricosuria y calciuria ($R=0.581$; $p=0.01$) [Figura 1] y entre calciuria y calcio/creatinina en ayunas ($R=0.529$; $p=0.05$) [Figura 2].

	Media \pm Desviación típica
Edad (años)	47.6 \pm 15.8
Creatinina (mg/dl)	1 \pm 0.35
Ácido úrico (mg/dl)	5.8 \pm 1.1
Calcio (mg/dl)	9.6 \pm 0.6
Fósforo (mg/dl)	2.9 \pm 0.6
TSH (μ UI/ml)	1.9 \pm 1
PTH intacta (pg/ml)	52.7 \pm 36.5
25-OH Vitamina D (ng/ml)	27.5 \pm 10.5
Aclaramiento Creatinina (ml/min)	106.1 \pm 42.1
Uricosuria (mg 24 h)	557 \pm 204.7
Calciuria (mg 24 h)	199.6 \pm 125.6
Fosfaturo (g 24 h)	0.8 \pm 0.3
Natriuria (mg 24 h)	194.7 \pm 60.6
Citraturia (mg 24 h)	492.1 \pm 254.5
Oxaluria (mg 24 h)	27 \pm 13.8
Magnesuria (mg 24 h)	71 \pm 55.9
Calcio/Creatinina ayunas (mg mg)	0.13 \pm 0.08
pH urinario	5.9 \pm 0.6

Tabla 1: Media y desviación típica de las principales variables del estudio metabólico mineral en sangre y orina de pacientes con litiasis renal recidivante.

	% pacientes con alteración metabólica
Hipercalciuria (> 260 mg /24h)	38.9%
Hiperoxaluria (> 40 mg /24h)	27.8%
Hipeuricosuria (> 750 mg /24h)	22.2%
Hipocitraturia (< 320 mg /24h)	22.2%
Hipomagnesuria (<35 mg/24h)	33.3%

Tabla 2: Presencia de las principales alteraciones metabólicas presentes en los pacientes del estudio.

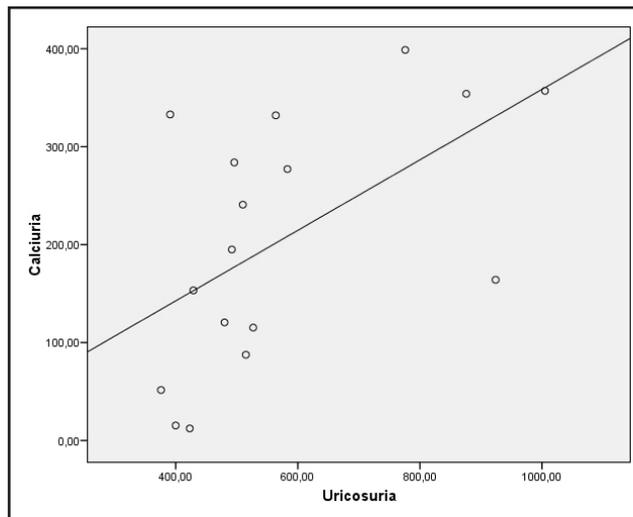


Figura 1. Representación gráfica mediante dispersión por puntos, en el que se observa la existencia de correlación lineal positiva entre uricosuria y calciuria, es decir cuanto mayor es la excreción de úrico en orina mayor es la de calcio.

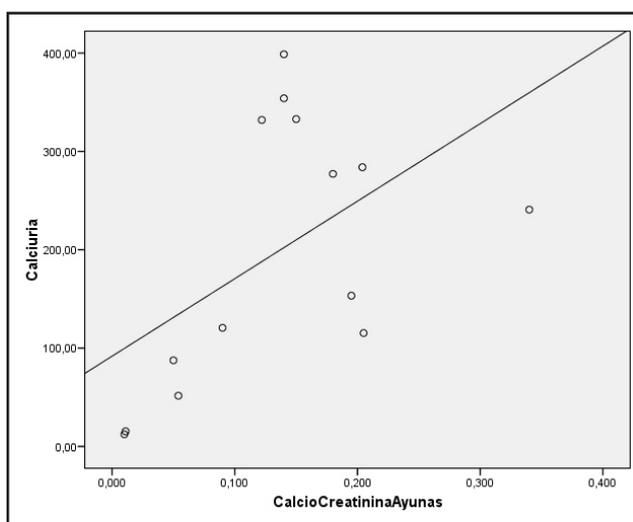


Figura 2: Representación gráfica mediante dispersión por puntos, en el que se observa la correlación lineal positiva y significativa entre calciuria y cociente calcio/creatinina en ayunas.

El diagnóstico de las alteraciones metabólicas en los pacientes con litiasis renal de este estudio nos ha permitido iniciar tratamiento dietético y/o médico en función de los resultados (usando tiacidas, citrato potásico, piridoxina, alopurinol, fitato).

DISCUSIÓN

El estudio metabólico en pacientes con litiasis está indicado fundamentalmente en pacientes con litiasis recidivante y/o múltiple o con factores de riesgo para la formación de cálculos renales (1). Aunque hace años se recomendaba la realización de al menos dos estudios metabólicos para confirmar los resultados obtenidos, la evidencia científica actual nos indica que la realización de un único estudio es suficiente para evaluar de manera fiel a este tipo de pacientes, lo que sin duda limita los costes y evita inconvenientes para el paciente (7). Es cierto, que aunque el estudio metabólico no está indicado en pacientes que presentan litiasis por primera vez, algún estudio demuestra que existen alteraciones similares que en pacientes con litiasis recidivante (8), por lo que si el paciente lo solicita estaría indicado realizarlo, aunque esto es un punto controvertido hasta la fecha. Entre las alteraciones más importantes y más frecuentes observadas en el estudio metabólico de pacientes litiasicos se encuentra la hipercalciuria (2, 9), tal y como sucede en nuestra estudio, para lo cual el tratamiento con tiacidas es una buena opción siempre y cuando no exista hiperparatiroidismo primario (2). No obstante, es importante destacar que en función de la región geográfica, características ambientales y dietéticas, las alteraciones metabólicas pueden cambiar y ser más frecuente la hiperoxaluria o la hipocitraturia (10, 11). Es importante, que no sólo el urólogo esté familiarizado con este tipo de estudios, sino también el médico de familia y otros especialistas, ya que se ha visto una importante discrepancia en cuanto a la solicitud e interpretación de los mismos (12). La evaluación correcta del estudio está en relación entre otros factores con la recogida adecuada del mismo por parte del paciente (13), lo cual permite una orientación sobre la posible composición de la litiasis cuando no se dispone del análisis por espectrometría de infrarrojos y difracción de rayos X por los motivos que sean (14). La importancia del estudio metabólico no solo radica como hemos visto en los resultados del estudio, en el diagnóstico de alteraciones metabólicas, sino que es capaz de predecir la probabilidad de la formación de litiasis, lo cual influye de manera determinante en el tratamiento médico y seguimiento del paciente (15). En nuestra pequeña serie de pacientes de nuestra área de salud evaluados en un corto periodo de tiempo hemos demostrado que el estudio metabólico es de utilidad para el diagnóstico y poder establecer un tratamiento médico adecuado, que permita reducir el riesgo de recidiva litiasica y controlar la enfermedad.

CONCLUSIÓN

El estudio metabólico urinario es una prueba sencilla y útil en el diagnóstico y tratamiento en pacientes con litiasis recidivante, con el objetivo de reducir las recidivas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arrabal Martin M, Fernández Rodríguez A, Arrabal Polo MA, Ruíz García MJ, Zuluaga Gómez A. Estudio de factores físico-químicos en pacientes con litiasis renal. Arch Esp Urol. 2006; 59: 583-94.
2. Arrabal Martin M. Proceso Asistencial Integrado Urolitiasis. 2012. http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/urolitiasis/urolitiasis.pdf.
3. Lifshitz DA, Shalhav AL, Lingeman JE, Evan AP. Metabolic evaluation of stone disease patients: a practical approach. J Endourol. 1999; 13: 669-78.
4. Bek-Jensen H, Tiselius HG. Repeated urine analysis in patients with calcium stone disease. Eur Urol. 1998; 33: 323-32.
5. Asplin JR. Evaluation of the kidney stone patient. Semin

- Nephrol. 2008; 28: 99-110.
6. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Twenty-four-hour urine chemistries and the risk of kidney stones among women and men. *Kidney Int.* 2001; 59: 2290-8.
 7. Castle SM, Cooperberg MR, Sadetsky N, Eisner BH, Stoller ML. Adequacy of a single 24-hour urine collection for metabolic evaluation of recurrent nephrolithiasis. *J Urol.* 2010; 184: 579-83.
 8. Eisner BH, Sheth S, Dretler SP, Herrick B, Pais VM Jr. Abnormalities of 24-hour urine composition in first-time and recurrent stone-formers. *Urology.* 2012; 80: 776-9.
 9. Kadlec AO, Turk TM. Update on the evaluation of repeated stone formers. *Curr Urol Rep.* 2013; 14: 549-56.
 10. Parvin M, Shakhssalim N, Basiri A, Miladipour AH, Golestan B, Mohammadi Torbati P et al. The most important metabolic risk factors in recurrent urinary stone formers. *Urol J.* 2011; 8: 99-106.
 11. Wu W, Yang D, Tiselius HG, Ou L, Liang Y, Zhu H 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.
 12. 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.
 13. McGuire BB, Bhanji Y, Sharma V, Franey BT, McClean M, Dong C et al. Predicting patients with inadequate 24- or 48-hour urine collections at time of metabolic stone evaluation. *J Endourol.* 2014. doi:10.1089/end.2014.0544.
 14. Moreira DM, Friedlander JI, Hartman C, Elsamra SE, Smith AD, Okeke Z. Using 24-hour urinalysis to predict stone type. *J Urol.* 2013; 190: 2106-11.
 15. Turney B, Robertson W, Wiseman O, Amaro CRPR, Leitao VA, Leme da Silva I et al. Use of the probability of stone formation (PSF) score to assess stone forming risk and treatment response in a cohort of Brazilian stone formers. *Int Braz J Urol.* 2014; 40: 507-12.

Análisis descriptivo de una serie de 32 tumores del tracto urinario superior en un hospital de segundo nivel

Descriptive analysis of a series of 32 upper urinary tract tumors in a second level hospital

Antonio Jiménez-Pacheco¹, Araceli Jiménez-Pacheco², Eva María del Moral Domínguez³, Alfonso López-Luque¹, Manuel Verdú-Martínez¹

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

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

³ Delegación Provincial de Educación. Granada. Junta de Andalucía

Resumen

Introducción: El objetivo del estudio es analizar, basándonos en los pacientes tratados en nuestro servicio de tumores del tracto urinario superior, las características epidemiológicas y clínicas así como las variables que han influido en la evolución y mortalidad de estos pacientes.

Materiales y Métodos: Se analizaron retrospectivamente 32 pacientes diagnosticados de tumores del tracto urinario superior en el Hospital comarcal Santa Ana de Motril (Granada), en el periodo comprendido entre enero del 2003 y diciembre del 2013.

Resultados: La edad media fue de 72,25 años. El 75% eran hombres y el 25% mujeres. El 71.9% eran hipertensos, el 46.9% fumadores. El 18.8% presentaba un tumor vesical en el momento del diagnóstico. El 90.6% debutó con hematuria. El 53.1% se localizó en el lado derecho y el 43.8% en el izquierdo. El 25% se desarrollaron en los cálices, el 46.8% en la pelvis renal y el 50% a nivel ureteral. El estadio anatomopatológico al diagnóstico fue: 6.3% Ta, 25% T1, 28.1% T2, 37.5% T3 y 3.1% T4. El 21.9% eran grado I, el 34.4% grado II y el 43.8% grado III. No se observó recidiva tumoral en ningún paciente, siendo la mortalidad cáncer -específica del 0%. En 8 pacientes se diagnosticó un tumor vesical durante su seguimiento. La media de estancia hospitalaria fue de 7 días.

Conclusiones: A pesar de ser una casuística limitada los resultados obtenidos son satisfactorios independientemente de la técnica quirúrgica empleada, al ser la supervivencia libre de enfermedad en el periodo de seguimiento del 100% y la mortalidad cáncer-específica del 0%.

Abstract

Introduction: The aim of the study is to analyze, based on patients treated in our department of upper urinary tract tumors, epidemiological and clinical characteristics as well as the variables that have influenced the evolution and mortality of these patients

Material and methods: 32 patients diagnosed of upper urinary tract tumors in Santa Ana Hospital of Motril (Granada) between January 2003 and December 2013 were retrospectively analyzed.

Results: The mean age was 72.25 years. 75% were male and 25% female. 71.9% were hypertensive, 46.9% were smokers. 18.8% had a bladder tumor at diagnosis. 90.6% debuted with hematuria. 53.1% was located on the right side and 43.8% on the left. 25% were developed in the chalice, 46.8% in the renal pelvis and ureteral 50%. The pathologic stage at diagnosis: 6.3% Ta, 25% T1, 28.1% T2, 37.5% T3 and 3.1% T4. 21.9% were grade I, grade II 34.4% and 43.8% grade III. No tumor recurrence was observed in any patient being cancer -specific mortality of 0%. In 8 patients bladder tumor was diagnosed during follow-up. The mean hospital stay was 7 days.

Conclusions: Despite being limited casuistry the results are satisfactory regardless of the surgical technique used, being disease-free survival in the follow-up period of 100% and cancer-specific mortality of 0%.

Palabras clave: carcinoma urotelial del tracto superior, tratamiento, resultados oncológicos

Keywords: upper tract urothelial carcinoma, treatment, oncologic outcomes

INTRODUCCIÓN

Los tumores del tracto urinario superior (TUS) representan menos del 5% de todas las neoplasias uroteliales, con un porcentaje de recurrencia superior al 90% y una supervivencia a los 5 años que oscila entre el 30-60% (1). En la historia natural de los tumores uroteliales del TUS, el 60% de dichos tumores son invasivos al diagnóstico respecto a sólo el 15% de los tumores de vejiga (2). Tienen un pico de incidencia en la década de los 70-80 años, y son tres veces más prevalentes en hombres que en mujeres.

Muchos factores ambientales contribuyen al desarrollo de este tipo de tumores. El tabaco y la exposición profesional siguen siendo los principales factores de riesgo exógenos relacionados con la aparición de estos tumores. La exposición al tabaco incrementa el riesgo relativo de sufrir un tumor del TUS de 2,5 a 7 (2).

Los pacientes con tumores del TUS comúnmente se presentan con hematuria (56-98%) y ocasionalmente refieren dolor en el flanco, y sólo el 10-15% de las lesiones se detectan de forma incidental en los estudios de imagen (1).

El estudio diagnóstico estándar incluye pruebas de imagen del tracto urinario superior, ya sea ultrasonidos, urografía intravenosa, pielografía retrógrada o tomografía axial computerizada, siendo esta última la de elección al tener una sensibilidad del 90% aunque infraestadía los tumores infiltrantes en un 59% de los casos, así como citología selectiva, aunque su sensibilidad y especificidad oscila en torno al 60%, siendo mayor en el caso de tumores de alto grado y finalmente la ureterorenoscopia con toma de biopsia (1, 3) (Figura 1 y 2).



Figura 1: Urografía intravenosa donde se observa un defecto de repleción a nivel del uréter proximal izquierdo compatible con tumor del tracto urinario superior.



Figura 2: Reconstrucción tridimensional de urografía por tomografía axial computerizada donde se observa el defecto de repleción a nivel del uréter proximal izquierdo compatible con tumor del tracto urinario superior.

Según las guías de la Asociación Europea de Urología la nefroureterectomía radical con extirpación de rodete vesical aún continúa siendo el gold estándar del tratamiento de los tumores del TUS (4).

El tratamiento endoscópico es una opción aceptable para aquellos tumores pequeños y de bajo grado, especialmente en pacientes donde es una indicación imperativa la conservación renal (por ejemplo, pacientes con insuficiencia renal o comorbilidad múltiples) (5).

El objetivo del presente estudio es analizar, en primer lugar, basándonos en los pacientes tratados en nuestro Servicio, las características epidemiológicas, clínicas, diagnósticas y terapéuticas para posteriormente poder compararlas con lo publicado por otros autores, así como las variables que han influido en la evolución y mortalidad de estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio analiza retrospectivamente 32 pacientes diagnosticados de tumores del TUS en el Hospital comarcal Santa Ana de Motril (Granada), en el periodo comprendido entre enero del 2003 y diciembre del 2013. El diagnóstico se basó fundamentalmente en la historia clínica, pruebas de imagen y endoscópicas.

Las variables a estudiar han sido las siguientes: datos de filiación: edad y sexo; mediana de seguimiento; antecedentes personales, incluyendo fundamentalmente la presencia de HTA, de otros tumores y tabaquismo; coexistencia con un tumor vesical; sintomatología que refirió el paciente inicialmente o si fue incidental, lateralidad del proceso neoplásico y localización del mismo en la vía urinaria (calicial, pélvico, ureteral), cirugía realizada (abierta, laparoscópica, conservadora) y tipo de desinserción ureteral realizada (abierta o endoscópica); estadio y grado anatómopatológico de la pieza quirúrgica; presencia de metástasis en el momento del diagnóstico; necesidad de quimioterapia adyuvante; recidiva tumoral; mortalidad cáncer-específica; desarrollo de tumor urotelial vesical durante el periodo de seguimiento y características del mismo y días de estancia hospitalaria.

Entre los criterios de inclusión se consideraron todos aquellos pacientes diagnosticados de tumores del TUS que decidieron ser tratados y seguidos en nuestra unidad durante el periodo de estudio establecido, excluyendo a aquellos que no cumplían dicho requisito.

Para el análisis descriptivo de las variables numéricas se han calculado medidas de tendencia central y dispersión. Se calculó la media y desviación típica, así como mediana y percentiles para las variables que no se ajustaban a la distribución normal. Para las variables cualitativas se calcularon frecuencias absolutas y relativas.

Para el análisis de los datos se ha creado una base de datos en el programa estadístico SPSS 19.0.

RESULTADOS

Se han estudiado un total 32 pacientes diagnosticados de tumor del TUS durante el periodo de tiempo referido. La edad media de los pacientes ha sido de 72,25 años (desviación estándar [DE] de 9,94 años).

El 75% eran hombres y el 25% mujeres. La mediana de seguimiento fue de 36 meses.

El 71.9% eran hipertensos, el 46.9% fumadores y el 12.5% habían presentado otro tipo de tumor.

El 18.8% presentaba un tumor urotelial vesical en el momento del diagnóstico.

En el 9.3% el diagnóstico fue incidental, siendo la hematuria la manifestación clínica más frecuente al diagnóstico (90.6%).

El 53.1% se localizó en el lado derecho y el 43.8% en el izquierdo. El 25% se desarrollaron en los cálices, el 46.8% en la pelvis renal y el 50% a nivel ureteral.

En el 25% se realizó cirugía laparoscópica, en el 68.7% cirugía abierta, en el 6.2% cirugía conservadora (debido a la comorbilidad asociada, localización distal del tumor y aspecto no infiltrante en las pruebas de imagen, se decidió realizar ureterectomía distal con amplios márgenes y reimplante ureteral según la técnica de Lich-Gregoir), realizando desinserción endoscópica en el 59.3%. En ningún caso se contempló actitud expectante.

El estadio anatomopatológico al diagnóstico fue: 6.3% Ta, 25% T1, 28.1% T2, 37.5% T3 y 3.1% T4. El 56.2% fueron tumores de bajo grado y el 43.8% tumores de alto grado (Tabla 1).

TABLA I: ESTADIO T DE LOS TUMORES DEL TUS				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Ta	2	6,3	6,3	6,3
T1	8	25,0	25,0	31,3
T2	9	28,1	28,1	59,4
T3	12	37,5	37,5	96,9
T4	1	3,1	3,1	100,0
Total	32	100,0	100,0	

Tabla 1: Estadaje de los tumores de urotelio superior en los pacientes de nuestra serie.

Ningún paciente debutó con metástasis en el momento del diagnóstico.

En el 6.2% se administró quimioterapia adyuvante con Carbplatino y Gemcitabina.

No se observó recidiva tumoral en ningún paciente. El 31.2% de los pacientes han fallecido durante el periodo de estudio, siendo la mortalidad cáncer -específica del 0%.

En 8 pacientes se diagnosticó un tumor vesical durante su seguimiento (mediana de aparición de lesión vesical de 18 meses, con un mínimo de 7 y un máximo de 48), siendo en todos los casos superficiales (T1GIII en 3 casos, T1GII en 4 y TaGI en un caso).

La media de estancia hospitalaria fue de 7 días.

DISCUSIÓN

Los carcinomas uroteliales del TUS son tumores poco frecuentes, (menos del 5-10%) entre todos los tumores uroteliales, con una tasa de incidencia de 1.45-2.06 casos por cada 100.000 personas-año, presentando un pico en la octava década de la vida (6, 7, 8).

Los tumores de vías urinarias superiores, son más raros

y agresivos que los tumores vesicales. La mayoría de los estudios muestran una preponderancia de tumores de alto grado y estadio cuando se encuentra afectado el tracto urinario superior. Martín et al (9), encontraron que el 50.9% eran superficiales y un 32,3% infiltrantes. En nuestra serie, el 59.4% de los tumores fueron superficiales, el 56.2% de bajo grado y el 43.8% alto grado.

Aproximadamente el 75% están localizados en sistema pielocalicial renal, y solo el 25% en el uréter, siendo a su vez más frecuentes los tumores del uréter distal que los del uréter medio y proximal (1).

La presentación bilateral y sincrónica alcanza según las estadísticas el 1-5%, pudiendo llegar hasta el 5% en regiones endémicas de nefropatía balcánica. La recurrencia en vejiga es del 23-30% y en el uréter contralateral del 5,8%, en cambio el riesgo de aparición de un tumor ureteral en un paciente que ha padecido un tumor primario de vejiga, es mucho menor (0-3,1%) (9). En nuestro estudio un 25% de los pacientes desarrolló un tumor vesical durante el seguimiento (mediana de 18 meses).

El pronóstico en general depende en gran medida de la etapa del diagnóstico, con una tasa de supervivencia a los 5 años que van del 100% para los tumores en estadio Ta y Tis al 40% para los tumores estadio T3 (8). La mortalidad cáncer-específica de nuestra serie fue del 0%.

Muchos factores han sido implicados en la génesis de los tumores de vías urinarias: analgésicos como la fenacetina, factores ocupacionales, ciclofosfamida, infecciones crónicas y litiasis, etc., sin embargo el tabaco es uno de los principales factores, incrementándose el riesgo en los fumadores seis veces más (10).

Su diagnóstico se basa fundamentalmente en la historia clínica, la exploración física, las pruebas de imagen y eventualmente la citología. Casi todos los tumores de las vías urinarias superiores se diagnostican durante la vida del paciente, por lo que este tipo de tumor representa un hallazgo de autopsia poco frecuente (11).

La urografía intravenosa ha sido un medio tradicional para el diagnóstico de las lesiones de la vía urinaria superior, ya que permiten visualizar la morfología del tracto urinario, valorar lesiones asociadas y la función del riñón contralateral.

Debido a los avances acontecidos en el ámbito del radiodiagnóstico en las últimas décadas, se viene produciendo una paulatina sustitución de la urografía por la tomografía computerizada, lo cual ha supuesto una optimización de la exploración para la identificación de tumores del sistema urinario. Por tanto, la urografía por tomografía computerizada multidetector (UTCMD) se ha convertido en el gold estándar de las exploraciones radiológicas en el diagnóstico y seguimiento de este tipo de tumores, reemplazando a la urografía intravenosa (12, 13, 14).

La urografía por resonancia magnética (RM) está indicada en los pacientes que no pueden someterse a una UTCMD (15).

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET), constituye una de las técnicas más novedosas en el diagnóstico por imagen de estas lesiones, aunque la experiencia es muy limitada y su aplicación clínica no está bien definida. La mayoría de los autores consideran que carece de utilidad en el diagnóstico inicial del tumor primario de pelvis renal, uréter o vejiga (9).

La ureterorenoscopia y/o toma de biopsias resulta especialmente útil cuando existen dudas diagnósticas (1, 4). Aunque el aspecto endoscópico de los tumores transicionales tiene un valor predictivo del 88%, no todas las imágenes exofíticas o eritomasos son neoplásicas, de ahí la importancia de establecer un diagnóstico anatomopatológico.

La rentabilidad diagnóstica de la citología urinaria en los tumores del TUS es muy variable, dependiendo del número y tipo de muestras, del grado de diferenciación tumoral, de la

coexistencia de inflamación, etc., además de estar íntimamente ligada al adecuado procesamiento de la muestra y a la experiencia del patólogo en su interpretación (16).

Según algunas series, la sensibilidad y el valor predictivo positivo (VPP) de la citología fueron del 56% y 54% respectivamente para los tumores de alto grado, y del 62% y 44% para tumores infiltrantes. La inclusión de citologías atípicas junto con las positivas aumenta la sensibilidad y el VPP para el alto grado (74% y 63%) y para tumores infiltrantes (77% y 45%) (17). En carcinomas *in situ* alcanza su rendimiento máximo, con una sensibilidad en torno al 90% y una especificidad del 98 al 100% (16).

Actualmente el estudio citológico convencional puede completarse con técnicas especiales de inmunohistoquímica (detección de anomalías moleculares mediante hibridación *in situ* con fluorescencia) y de biología molecular (test urinario de detección de la proteína matriz nuclear 22 (NMP22)). Pero ninguna de estas técnicas, por sí solas, muestran mayor rendimiento que la citología convencional (18, 19).

El gold estandar del tratamiento de los tumores del TUS, independientemente de la localización del tumor, continúa siendo la nefroureterectomía radical con rodete vesical.

Una demora de más de 45 días entre el diagnóstico y la resección del tumor constituye un aumento de riesgo de progresión de enfermedad (20).

El tratamiento conservador o también denominado cirugía conservadora de nefronas de los tumores del TUS puede ser considerado en casos indispensables (insuficiencia renal o riñón funcional solitario) o en casos de bajo riesgo (cuando el riñón contralateral es funcional) (4). Incluye la resección endoscópica, resección segmentaria del uréter y la nefrectomía parcial.

La ablación endoscópica puede ser considerada en casos altamente seleccionados, como sería tumores unifocales, menores de 1-1.5 cm, de bajo grado y sin evidencia de lesión infiltrante en la urografía por tomografía computerizada multidetector, sin embargo, existe el riesgo de infraestadije de la enfermedad con este tipo de tratamiento (1, 3). Es preferible el uso de ureteroscopia flexible frente al rígido, quedando el acceso percutáneo como una opción para los tumores localizados a nivel calicial a los cuales no se puede acceder mediante ureterorenoscopia (21, 22). El laser es la fuente de energía recomendada en el tratamiento endoscópico.

La resección segmentaria del uréter afecta con amplios márgenes proporciona una adecuada muestra anatomopatológica para el análisis definitivo del grado y estadio tumoral a la vez que preserva el riñón ipsilateral. Al igual que en el tratamiento endoscópico las limitaciones de su indicación serían: tumores no invasivos, de bajo grado del uréter medio o proximal que no pueden ser reseccionados completamente por vía endoscópica (bien por tamaño o número) y tumores de alto grado o invasivos cuando la conservación renal es imprescindible para conservar la función renal.

La ureterectomía distal con reimplantación, bien mediante cirugía abierta o mínimamente invasiva (laparoscópica/robótica) es empleada con frecuencia en pacientes con tumores de alto grado, invasivos o voluminosos del uréter distal (23).

La nefrectomía parcial puede ser una estrategia razonable de tratamiento conservador cuando las técnicas endoscópicas no son factibles por el tamaño del tumor, localización (polar) o alto grado o estadio del mismo (24).

Muchos estudios han reportado resultados oncológicos similares entre el tratamiento radical y conservador en el tratamiento de los tumores del TUS. Un estudio retrospectivo realizado por Giannarini et al (25), compara los resultados oncológicos de 43 pacientes diagnosticados de tumor de uréter distal. En 19 pacientes se realiza resección ureteral y de rodete vesical y reim-

plante ureteral y en 24 nefroureterectomía radical. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos referente a supervivencia ni recurrencia vesical, aunque los pacientes en los que se practicó la nefroureterectomía tuvieron una mayor incidencia de T3 y tumores de alto grado. Solo dos pacientes del grupo de cirugía conservadora tuvieron recurrencia en el TUS ipsilateral. En nuestra serie, solo en el 6.2% se realizó cirugía conservadora, realizando en todos los casos ureterectomía distal y reimplante ureteral.

Goel et al (24), realizan nefrectomía parcial en 12 pacientes con tumor del TUS. Tras una media de seguimiento de 40.8 meses, la supervivencia global fue del 86%, el 42% presentó recurrencia de la enfermedad y el 50% demostró progresión de la enfermedad.

En lo que respecta a la quimioterapia endovesical e inmunoterapia, es bien conocido su efecto beneficioso en el carcinoma urotelial de vejiga. En cambio, su eficacia en los tumores del TUS no está claramente demostrada en cuanto a prevención de recurrencia tras el tratamiento conservador o como tratamiento primario del CIS del tracto urinario superior (la tasa inicial de respuesta positiva de estos tumores a BCG oscila entre el 60-100%), siendo esto motivo de futuras investigaciones (26, 27, 28). Los agentes más comúnmente empleados son el bacilo de Calmette-Guerin (BCG), mitomicina, tiotepa, epirubicina y BCG/interferón alpha (29). Comúnmente se ha administrado la BCG después de procedimientos percutáneos (administrado fundamentalmente a través de nefrostomía), mientras que la mitomicina se preferido tras la ureterorenoscopia (administrado a través de catéter ureteral) (1).

La quimioterapia sistémica está indicada en caso de enfermedad metastásica, recidiva locoregional y enfermedad ganglionar.

En un meta-análisis realizado por Leow et al (30), encontraron un beneficio en la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes tratados con Cisplatino administrado de forma adyuvante comparado con aquellos tratados sólo con cirugía, sin embargo observaron una tendencia no significativa hacia la supervivencia cáncer específica. A pesar de estos resultados, hay una evidencia insuficiente para recomendar el uso rutinario de Cisplatino administrado de forma adyuvante para los tumores del TUS, requiriéndose más ensayos clínicos con un mayor número de pacientes.

En nuestro estudio tan solo en 2 pacientes (6.25%) se administró quimioterapia con Carbaplatino + Gemcitabina.

Tan sólo en un estudio se ha descrito el efecto de la quimioterapia neoadyuvante, lo que contrasta con lo que se ha demostrado en la vejiga. Mientras se esperan unos datos de supervivencia más sólidos y un seguimiento más prolongado, los datos preliminares actuales justifican el respaldo mantenido de ensayos en los que se emplee esta estrategia en caso de tumores del TUS (31).

Entre las limitaciones de nuestro estudio encontramos que el tamaño muestral es pequeño comparado con otras series así como que a pesar de que en la mayoría de los casos se realizó nefroureterectomía radical con rodete vesical, en unos casos se realizó vía abierta y en otros vía laparoscópica, en otros desinserción endoscópica y en otros vía abierta. Todo esto no nos ha permitido poder establecer relaciones estadísticas entre grupos en términos de supervivencia, recidivas, días de estancia hospitalaria, relaciones con el estadio y grado anatomopatológico, etc.

En cambio, hay que tener en cuenta de que a pesar de tratarse de un tumor poco frecuente y que dicha serie corresponde a un hospital comarcal los resultados obtenidos son satisfactorios independientemente de la técnica quirúrgica empleado, al ser la supervivencia libre de enfermedad en el periodo de seguimiento del 100% y la mortalidad cáncer-específica del 0%.

CONCLUSION

Los tumores del tracto urinario superior son una entidad poco frecuente, donde la urografía por tomografía computerizada multidetector (UTCMD) se ha convertido en el gold estándar de las exploraciones radiológicas en el diagnóstico y seguimiento de este tipo de tumores.

El gold estándar del tratamiento de los tumores del TUS, independientemente de la localización del tumor, continúa siendo la nefroureterectomía radical con rodete vesical, aunque la cirugía conservadora de nefronas en sus diferentes técnicas, es en la actualidad una buena alternativa en casos seleccionados.

A pesar de ser una casuística limitada, los resultados obtenidos son satisfactorios independientemente de la técnica quirúrgica empleada al ser la supervivencia libre de enfermedad en el periodo de seguimiento del 100% y la mortalidad cáncer-específica del 0%.

REFERENCIAS

1. Suriano F, Brancato T. Nephron-sparing management of upper tract urothelial carcinoma. *Rev Urol* 2014; 16:21-28.
2. Rouprêta M, Zigeuner R, Palou A, et al. European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinoma 2011 update. *Eur Urol* 2011; 59: 584-94.
3. Liatsikos EN, Dinlenc CZ, Kapoor R, Smith AD. Transitional-cell carcinoma of the renal pelvis: ureteroscopic and percutaneous approach. *J Endourol* 2001; 15:377-83.
4. Rouprêt M, Babjuk M, Compérat E, et al. European guidelines on upper tract urothelial carcinomas: 2013 update. *Eur Urol* 2013; 63:1059-71.
5. Sverrisson EF, Kim T, Espiritu PN, et al. The merits of cytology in the work up for upper tract urothelial carcinoma - a contemporary review of a perplexing issue. *Int Braz J Urol* 2014; 40: 493-8.
6. Visser O, Adolfsson J, Rossi S, et al. Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. *Eur J Cancer* 2012; 48:456-64.
7. Yakoubi R, Colin P, Seisen T, et al. Radical nephroureterectomy versus endoscopic procedures for the treatment of localised upper tract urothelial carcinoma: A meta-analysis and a systematic review of current evidence from comparative studies. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 1629-34.
8. Ristau BT, Tomaszewski JJ, Ost MC. Upper tract urothelial carcinoma: Current treatment and outcomes. *Urology* 2012; 79: 749-56.
9. Martín Martín S, Calleja Escudero J, Trueba Arguiñarena FJ, Rivero Martínez MD, Sanz Ruiz A, Fernández del Busto E. Tumores del tracto urinario superior. Nuestra experiencia. *Arch Esp Urol* 2008; 61: 499-506.
10. Crivelli JJ, Xylinas E, Kluth LA, Rieken M, Rink M, Shariat SF. Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma: A systematic review of the literature. *Eur Urol* 2014; 65: 742-54.
11. Fanigan R. Tumores uroteliales de las vías urinarias. En Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*. 9th ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2008. p: 1638-52.
12. Wan LJ, Wong YC, Huang CC, Wu CH, Hung SC, Chen HW. Multidetector computerized tomography urography is more accurate than excretory urography for diagnosing transitional cell carcinoma of the upper urinary tract in adults with hematuria. *J Urol* 2010; 183: 48-55.
13. Cowan NC. CT urography for hematuria. *Nature* 2012; 9: 218-26.
14. Wang LJ, Wong YC, Chuang CK, Huang CC, Pang ST. Diagnostic accuracy of transitional cell carcinoma on multidetector computerized tomography urography in patients with gross hematuria. *J Urol* 2009; 181: 524-31.
15. Takahashi N, Glockner JF, Hartman RP, et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J Urol* 2010; 183: 1330-65.
16. Izquierdo Reyes L. Tumores del tracto urinario superior. *Clin Urolog* 2012; 4: 7-16.
17. Messer J, Shariat SF, Brien JC, et al. Urinary cytology has a poor performance for predicting invasive or high-grade upper-tract urothelial carcinoma. *BJU Int* 2011; 108(5): 701-5.
18. Mian C, Mazzoleni G, Vikoler S, et al. Fluorescence in situ hybridisation in the diagnosis of upper urinary tract tumours. *Eur Urol* 2010; 58: 288-92.
19. Jovanovic M, Soldatovic I, Janjic A, et al. Diagnostic value of the nuclear matrix protein 22 test and urine cytology in upper tract urothelial tumors. *Urol Int* 2011; 87: 134-7.
20. Waldert M, Karakiewicz PI, Raman JD, et al. A delay in radical nephroureterectomy can lead to upstaging. *BJU Int* 2010; 105: 812-7.
21. Cutress ML, Stewart GD, Zakikhani P, Phipps S, Thomas BG, Tolley DA. Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review. *BJU Int* 2012; 110:614-28.
22. Rouprêt M, Traxer O, Tligui M, et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. *Eur Urol* 2007; 51:709-14.
23. Rouprêt M, Harmon JD, Sanderson KM, et al. Laparoscopic distal ureterectomy and anastomosis for management of low-risk upper urinary tract transitional cell carcinoma: preliminary results. *Br J Urol* 2007; 99:623-27.
24. Goel MC, Matin SF, Derweesh I, Levin H, Streem S, Novick AC. Partial nephrectomy for renal urothelial tumors: clinical update. *Urology* 2006; 67:490-5.
25. Giannarini G, Schumacher MC, Thalmann GN, Bitton A, Fleischmann A, Studer UE. Elective management of transitional cell carcinoma of the distal ureter: can kidney-sparing surgery be advised? *BJU Int* 2007; 100(2): 264-8.
26. Rastinehad AR, Ost MC, Vanderbrink BA, et al. A 20-year experience with percutaneous resection of upper tract transitional carcinoma: is there an oncologic benefit with adjuvant bacillus Calmette Guérin therapy? *Urology* 2009; 73: 27-31.
27. Iborra I, Solsona E, Casanova J, Ricos JV, Rubio J, Climent MA. Conservative elective treatment of upper urinary tract tumors: a multivariate analysis of prognostic factors for recurrence and progression. *J Urol* 2003; 169: 82-5.
28. Thalmann GN, Markwalder R, Walter B, Studer UE. Long-term experience with bacillus Calmette-Guérin therapy of upper urinary tract transitional cell carcinoma in patients not eligible for surgery. *J Urol* 2002; 168:1381-5.
29. Katz MH, Lee MW, Gupta M. Setting a new standards for

topical therapy of upper tract transitional cell carcinoma: BCG and interferon-alpha2b. *J Endourol* 2007; 21:374-7; discussion 377.

30. Leow JJ, Martin-Doyle W, Fay AP, Choueri TK, Chang SL, Bellmunt J. A systematic review and meta-analysis of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2014; 66:529-41.
31. Matin SF, Margulis V, Kamat A, et al. Incidence of downstaging and complete remission after neoadjuvant chemotherapy for high-risk upper tract transitional cell carcinoma. *Cancer* 2010; 116: 3127-34.

Un máster de salud pública en África: la experiencia de Mauritania

A master of public health in Africa: experience of Mauritania

Rafael Rodríguez-Contreras Pelayo¹; Sid'Ahmed Ould Mogueya²; Ignacio Gallardo³; Baidy Boudou, Lô⁴

¹ Agencia Sanitaria de Cooperación al Desarrollo. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Universitario San Cecilio, Universidad de Granada. Director de los másteres en Salud Pública de Mauritania

² Decano de la Facultad de Medicina de Nuakchot (Mauritania).

³ Médicus Mundi Andalucía en Mauritania. Responsable operativo del máster de Salud Pública de Mauritania

⁴ Director de Instituto Nacional de Investigaciones en Salud Pública de Mauritania (INISP).

Resumen

Objetivos: Nuestro objetivo son analizar los dos másteres de Salud Pública desarrollados en la Facultad de Medicina de Nuakchot (Mauritania), los primeros que se ejecutan en dicho país, con el fin de formar en Salud Pública a profesionales del Ministerio de Salud y generar un Departamento de dicha especialidad en la Facultad, dada la carestía de recursos humanos expertos en ella.

Métodos: Se detallan las acciones y propuestas organizativas, la selección de contenidos, el calendario docente en función de las actividades laborales de los alumnos. La elección de los participantes y los mecanismos para reforzar la equidad de género y la accesibilidad geográfica, así como las estrategias para impulsar la investigación. **Resultados:** Estudiamos variables demográficas, académicas y evaluativas. Nos interesa saber el papel de las mujeres y de profesionales que no sean médicos. Conocer si el lugar donde realizan su actividad laboral –central ó periférica- tiene ó no relación con la probabilidad de superar el máster, cosa que no ocurre. Analizar si los temas de las Memorias de Investigación tienen relación con las prioridades sanitarias.

Conclusiones: Se señalan como elementos clave para alcanzar los objetivos: a) Conseguir un amplio consenso con las Administraciones Públicas, sobre objetivos, contenidos y metodología así como sobre las responsabilidades en la dirección, administración y gestión del Máster. b) Generar una alianza con la Facultad de Medicina de Nuakchot y contar con el apoyo de las Agencias de Naciones Unidas del país. c) Reforzar por medio de un profesional cualificado local, el control de las Memorias de Investigación.

Abstract

Objectives: Our objective is to analyze the two Masters of Public Health, developed at the Faculty of Medicine of Nouakchott (Mauritania), the first to be executed in that country, in order to train professionals in Public Health, Ministry of Health and generate a Department of this specialty in the School, given the shortage of trained human resources in it.

Methods: actions and organizational proposals, selection of content, faculty calendar based on the labor activities of students are detailed. The choice of participants and mechanisms to strengthen gender equality and geographical accessibility, as well as strategies to promote research.

Results: We studied demographic, and academic qualifications obtained variables. We are interested in the role of women and non-medical professionals. Knowing whether the spot where they operate or work - center or peripheral - is unrelated to the probability of exceeding the Masters, which is not true. Analyze whether issues of Research Reports relate to health priorities.

Conclusions: designated as key elements to achieve the objectives: a) Ensuring broad consensus with the government on objectives, content and methodology as well as responsibilities in the management, administration and management of the Master. b) Build a partnership with the Faculty of Medicine of Nouakchott and have the support of UN agencies in the country. c) Strengthening by a local professional, control of Memories Research.

Palabras clave: Máster. Salud Pública, Epidemiología

Keywords: Master, Public Health, Epidemiology

INTRODUCCIÓN

Dentro de la gran diversidad sanitaria del Continente Africano, se podrían señalar como sus principales problemas en el ámbito de la salud, la enorme carestía de recursos humanos, junto al precario desarrollo de la estrategia de la Atención Primaria de Salud, hechos que se hacen muy patentes en el África Subsahariana. (1)

Esto caracteriza la sanidad en Mauritania, país que presenta un perfil de riesgo propio del subdesarrollo; donde coexisten en la infancia, una baja cobertura vacunal y una acusada desnutrición, junto a unas elevadas tasas de mortalidad por paludismo, cólera, cardiovasculares, cáncer, y diabetes entre los adultos. (2)

Su índice sintético de fecundidad la define demográficamente como una población joven. Sus elevadas cifras de mortalidad materno-infantil, junto al fuerte desequilibrio entre el medio urbano y el rural, en recursos sanitarios, infraestructuras y accesibilidad, nos señalan su enorme inequidad, siendo los grupos más débiles de la sociedad -mujeres y niños- los más perjudicados. (3)

Su Sistema Nacional de Salud, con un gasto público del 2'3% del PIB - inferior al que destina en su defensa militar- tiene un enfoque asistencialista, con una falta de impulso a la Atención Primaria, una escasa formación en salud pública de sus pocos profesionales (0'1 médicos por cada 1000 habitantes) y una gran debilidad en la gestión sanitaria por parte del Ministerio de Salud. (2,3)

Todo ello justificó la aceptación por parte de Medicus Mundi Andalucía, de la demanda realizada por la Embajada de España, para que asumiera la puesta en marcha de un Máster en Salud Pública en Mauritania, formación académica que se articuló a través de la Universidad Internacional de Andalucía, siendo la primera vez que una Universidad española lo realizaba en el Continente Africano.

Los objetivos del Máster fueron los siguientes: 1º.- Capacitar a profesionales del Ministerio de Salud a alcanzar una formación de excelencia por medio de un Máster en Salud Pública. 2º.- Apoyar a la Facultad de Medicina de Nuakchot, promoviendo un Departamento de Salud Pública. 3º.- Contribuir a que el Ministerio de Salud mauritano impulse las estrategias sanitarias más eficientes, en el marco de la Atención Primaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Contexto académico

Debido a las dificultades del proyecto y a la inexistencia en la Facultad de Medicina de experiencia y recursos para este tipo de formación, se procedió a crear una Unidad de Coordinación y Gestión que ha sido la encargada de pilotar la acción. Está célula formada por el Director del máster, y por el Decano de la Facultad de Medicina, fue reforzada por la actividad de un responsable operativo, contratado a tiempo completo, que se encargó de la administración, gestión y apoyo logístico. Su papel ha sido clave para el buen desarrollo del proceso.

Contenidos

Se priorizaron para la formación aquellas materias esenciales que potenciaran la estrategia de la Atención Primaria de Salud.

Siguiendo los criterios de Bolonia, el máster se articuló en 60 créditos ECTS (European Credit Transfer System), repartidos en los siete módulos de formación que se exponen a continuación:

Módulo I	Prevención y promoción de la salud con criterios de salud pública	5 créditos ECTS
Módulo II	Metodología de investigación en salud pública	9 créditos ECTS
Módulo III	Salud sexual y reproductiva	8 créditos ECTS
Módulo IV	Atención Integrada de las enfermedades prevalentes de la infancia (AIEPI)	8 créditos ECTS
Módulo V	Gestión de la calidad de los servicios sanitarios	8 créditos ECTS
Módulo VI	Salud y Medio Ambiente	8 créditos ECTS
Módulo VII	Memoria de Investigación	14 créditos ECTS

Se establecieron períodos de un mes de separación entre ellos (de 15 días de actividad presencial cada uno) para que los alumnos pudieran volver a sus puestos de trabajo y no se resintiera en mucho su actividad laboral.

En cada uno, existió un coordinador de módulo que recayó sobre un profesor con experiencia, apoyado por el responsable operativo.

En el máster han participado un total de dieciocho profesores de universidades de diferentes países: cinco de España, cuatro de Mauritania, tres de Senegal y dos de Marruecos. Además de cuatro pertenecientes a la OMS; UNICEF Y PNUD.

Selección del alumnado:

Se realizó un concurso público a nivel nacional con los siguientes criterios de selección:

Título académico: Médico generalista.

Experiencia: Cinco años trabajando en el Ministerio de Salud.

Se establecieron mecanismos de discriminación positiva para estimular la participación de la mujer y la de los sanitarios que estuvieran desarrollando su labor en el entorno rural (en la periferia), fijándose una cuota mínima del 50% para ellos. Dicha decisión se introdujo dada su importancia para reforzar la accesibilidad y equidad del sistema. Asimismo debido a que en su mayoría trabajan en condiciones más precarias y tienen menores posibilidades de formación que los del nivel central.

Evaluación de los conocimientos de los alumnos:

Se estableció una metodología basada en la práctica, la discusión y la presentación de trabajos de grupo.

Dichos ejercicios, que fueron la base de sus Memorias de Investigación, se buscaron de entre la realidad laboral de los participantes, seleccionando aquellas actividades de mayor trascendencia para mejorar su labor profesional.

Tras ello se designaron profesores tutores para cada una de dichas memorias.

En un segundo máster realizado, se reforzó esta área con la creación de un coordinador de memorias elección que recayó en un Profesor Mauritano, Director del Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSISP), quién supervisó su formulación y metodología. Siendo de gran importancia para mejorar el desarrollo del máster.

RESULTADOS

1º. - Resultados académicos alcanzados

En las tablas nº 1 y 2 se establecen las características demográficas y académicas, así como las calificaciones obtenidas.

En el primer máster (Noviembre 2008-Abril 2010) participaron diecinueve profesionales del Sistema Público de Salud Mauritano, y veintidós lo hicieron en el segundo (Noviembre 2011-Marzo 2013).

La edad media de los alumnos aptos en ambos másteres es de 43,3 años (intervalo de confianza al 95%: 41,8 a 44,8 años), siendo de 41,95 años los del primero y de 44,5 años los del segundo.

Nº	Edad en años	Sexo	Título académico	Lugar trabajo (central ó periférico)	Calificación Máster
1	38	v	Méd. generalista	Central (hospital)	Sobresaliente
2	41	v	Méd. pediatra	Central (hospital)	Sobresaliente
3	42	v	Méd. generalista	Periferia	Sobresaliente
4	37	v	Méd. generalista	Periferia	Notable
5	49	v	Méd. generalista	Periferia	Notable
6	46	v	Méd. generalista	Periferia	Notable
7	51	v	Méd. generalista	Central (hospital)	Notable
8	42	v	Méd. generalista	Periferia	Notable
9	44	v	Méd. generalista	Periferia	Aprobado
10	44	v	Méd. generalista	Periferia	Aprobado
11	38	v	Méd. generalista	Periferia	Aprobado
12	42	v	Méd. generalista	Central (Ministerio)	Suspense
13	47	v	Méd. generalista	Central (Ministerio)	Suspense
14	41	v	Méd. generalista	Periferia	Suspense
15	38	v	Méd. generalista	Central (Hospital)	Suspense
16	36	v	Méd. pediatra	Periferia	Suspense
17	37	v	Méd. generalista	Central (Ministerio)	Suspense
18	39	v	Nutricionista	Central (E. Enfermería)	Suspense
19	45	v	Méd. generalista	Periferia	Suspense

Tabla 1. Características demográficas, académicas y evaluativas en alumnos del primer máster

En relación al sexo, ninguna mujer se presentó al concurso de selección del primer máster, por el contrario sí lo realizaron dos de ellas en el segundo. Ambas obtuvieron la calificación de Sobresaliente y ocuparon lugares relevantes en la clasificación final (tabla nº2).

Nº	Edad en años	Sexo	Título académico	Lugar trabajo (central ó periférico)	Calific. Máster
1	46	M	Bióloga	Central (INI S. Pública)	Sobr.
2	43	v	Farmacéutico	Central (INI S. Pública)	Sobr.
3	50	v	Méd. generalista	Central (Ministerio)	Sobr.
4	39	M	M. Dermatóloga	Central (Hospital)	Sobr.
5	53	v	Méd. generalista	Central (Hospital)	Notable
6	47	v	Méd. generalista	Periferia	Notable
7	37	v	Méd. generalista	Periferia	Notable
8	49	v	Méd. generalista	Periferia	Notable
9	41	v	Méd. generalista	Central (Hospital)	Notable
10	44	v	Méd. generalista	Periferia	Notable
11	48	v	Méd. generalista	Periferia	Notable
12	42	v	Nutricionista	Central (E. Enfermería)	Notable
13	36	v	Economista	Central (Ministerio)	Notable
14	40	v	Méd. pediatra	Central (Ministerio)	Notable
15	50	v	Méd. generalista	Periferia	Notable
16	42	v	Economista	Central (Ministerio)	Aprobado
17	49	v	Méd. ginecólogo	Central (Hospital)	Aprobado
18	47	v	Méd. generalista	Central (Ministerio)	Aprobado
19	42	v	Méd. generalista	Periferia	Aprobado
20	53	v	Méd. generalista	Periferia	Aprobado
21	42	v	Méd. generalista	Periferia	Aprobado
22	39	v	Méd. pediatra	Central (Ministerio)	Suspense

Tabla 2. Características demográficas, académicas y evaluativas en alumnos del segundo máster

En cuanto a los alumnos que superaron los másteres, nos encontramos que, en su conjunto, lo hicieron en un 80,93% (intervalo de confianza al 95%: 66,18 al 89,95%).

En el primero hubo un 15,79% de sobresalientes y un 26,32% de notables. Con un 42,11% de suspensos.

En el segundo bajó notablemente el porcentaje de suspensos que fue de un 4,54% y crecieron los demás: 18,18% sobresalientes y 50% notables.

Si consideramos el lugar donde desempeñan su actividad, en el primer máster el 57,89% procedían del medio rural, mientras que en el segundo, dicha procedencia fue del 45,45%.

Hemos querido conocer si existía relación entre dicho lugar (central ó periférico) y la probabilidad de superar el máster.

Tras aplicar el Test de chi-cuadrado (chi-cuadrado experimental=1,45; P=0,228) no se encontraron diferencias significativas.

Asimismo calculamos la razón de prevalencias entre iguales variables. Coherentemente con lo que ocurrió en la prueba anterior no se aprecian diferencias significativas, dado que siendo su valor de 0,87, su IC (95%): 0,64-1,18, incorpora entre sus márgenes el valor nulo.

Ambas pruebas se han realizado sobre el total de alumnos de ambos másters, para aumentar su fuerza.

En las Memorias de investigación se estudiaron problemas prioritarios del país, como la salud sexual y reproductiva (la mortalidad materno-infantil en Mauritania es una de las más altas de África Subsahariana), las patologías más prevalentes de la infancia y la edad adulta, así como las que evalúan los análisis de gestión de calidad de la atención sanitaria, (tabla nº3) "por lo que deberían ser documentos de consulta para definir las estrategias del Ministerio de Salud de Mauritania" según se expresa en la evaluación realizada.(4)

Materias de Memorias de Investigación	Primer Máster	Segundo Máster	Total
Salud sexual y reproductiva	3	4	7
Vacunaciones	2	2	4
Gestión de Calidad de la Atención sanitaria	1	3	4
Malnutrición	1	2	3
Epidemiología enfermedades infecciosas (Sida, Paludismo, Tuberculosis, Bilharziosis)	3	4	7
Epidemiología de enfermedades crónicas (Cáncer, Tabaquismo, Dermatología y. Accidentes tráfico)		5	5
Economía de la salud	1	1	2

Tabla 3. Número y temas de las Memorias que superaron el examen del primer y segundo máster.

2º. - Creación del Departamento de Salud Pública de la Facultad de Medicina de Nuakchot y realización de una segunda edición del Máster de Salud Pública.

Tras la finalización del primer máster (cuyos alumnos decidieron denominarse Promoción Granada) se alcanzó el objetivo de crear el Departamento de Salud Pública. Tras ello se incorporaron al equipo de profesores, tres alumnos de dicha promoción.

Debido a la fuerte demanda ejercida tanto por el Ministe-

rio de Salud de Mauritania como por la Facultad de Medicina de Nuakchot y tras valorar la Embajada y el Ministerio de Asuntos Exteriores Español, la pertinencia de su financiación, se ha realizado una segunda edición del máster, con la misión principal de reforzar dicho Departamento de Salud Pública, quien ha participado activamente en su docencia y desarrollo.

Otro objetivo alcanzado en él, ha sido conseguir la presencia como alumnos de mujeres, así como abrirlo a otras profesiones (economistas, farmacéuticos, biólogos y nutricionistas).

DISCUSIÓN

Los sanitarios de África Occidental realizan preferentemente su formación en las Universidades de África del Oeste o las del Magreb. Aunque dada la influencia francófona, muchos lo hacen aún en Francia. Es a través de las universidades africanas, francesas ó belgas (por su larga experiencia en cooperación), donde realizan su especialización.

Analizamos las propuestas de los másteres ofertados en esos ámbitos, como modelos de referencia, para compararlos con los ejecutados en Mauritania.

Tal vez el Máster en Salud Pública más prestigioso del África Occidental sea el del Instituto Regional de Salud Pública de Quidah-Bénin y la OMS. (5) Especializado en Calidad de Cuidados y Gestión de Servicios de Salud, es organizado en consorcio con las Escuelas de Salud Pública de la Universidad Libre de Bruselas, de la Universidad Católica de Lovaina y la Universidad de Lieja. Cuenta con la financiación de la Comisión Europea. Su duración es de 120 créditos ECTS. Su gran demanda y la residencia en Benín lo hacen estar sólo al alcance de profesionales con recursos.

Tanto sus contenidos como su duración son mayores a los desarrollados en Mauritania.

La Universidad Séngor, constituida en 1989 en Dakar por el conjunto de los Jefes de Estado de países de habla francesa, está localizada en Alejandría y se define como operador directo de la francofonía. Oferta un Máster en Desarrollo durante dos años de estudio, que comprende Salud Internacional, y Políticas nutricionales, con un total de 119 créditos. Imparte también cursos a distancia vía internet, aunque se requiere una estancia mínima de 4 meses en Alejandría. (6) De igual manera su contenido y duración es superior a los ejecutados en Nuakchot.

Recientemente se han puesto en marcha en Mali, por la Facultad de Medicina y Odontología (FMOS) de Bamako, un Máster en Salud Pública (7), que alcanzó su primera promoción en 2013. Su costo total se ha estimado en más de 727 millones de francos cefa (sobre 1.108.300 euros); cifra muy superior a los 419.106 euros, coste global de los dos másteres de Mauritania.

La Universidad Víctor Segalen de Burdeos 2 (8), a través del Instituto de Salud Pública, Epidemiología y Desarrollo (ISPED), lleva a cabo vía internet, un Máster de Salud Pública Internacional, con una duración de 60 ECTS, similar a la de los mauritanos analizados.

Obliga a los alumnos en su segundo semestre a permanecer un mínimo de ocho semanas de estancia en Francia. El examen se puede hacer en diferentes lugares de África (Burkina, Mali, Argelia, Túnez, Benín, Marruecos).

La Universidad de Amberes, con una larga y prestigiosa trayectoria de trabajo académico en países africanos, organiza otro, bajo el título de Curso Internacional para la Promoción de la Salud. (9) Sus 60 créditos ECTS, lo hacen de análoga extensión a los realizados en Mauritania; sus objetivos, contenido y duración también son muy similares.

En parámetros análogos en cuanto a su duración se sitúan los de Marsella (10) y Toulouse (11) aunque más centrados en la Gestión de Calidad, la Economía de la Salud y el análisis comparado de los Servicios Sanitarios. Finalmente el Máster de Salud Pública París 11 (12), con una duración de 112 créditos ECTS, desarrolla un mayor abanico de materias.

La capacidad, recursos y experiencia de la mayor parte de las Instituciones anteriores, son superiores a las que aportábamos. Ello nos ha obligado a seleccionar una formación centrada en las necesidades prioritarias de Mauritania, en el marco de la Atención Primaria, reforzando un aprendizaje metodológico esencial y eliminando lo accesorio. Para alcanzar así una formación práctica y conseguir la autonomía de los alumnos.

Su accesibilidad, el establecer una discriminación positiva de profesionales que trabajan en la periferia, así como de mujeres; junto a un diseño de cursos presenciales adecuado -que ha permitido mantener la actividad laboral de los participantes- han sido otros elementos a destacar. Su menor coste y su mayor equidad, hacen más fácil su sostenibilidad.

Según la evaluación externa del Máster realizada por encargo del Ministerio de Asuntos Exteriores y de Cooperación Español, se señala "En Mauritania se ha implementado la primera formación nacional de postgrado en el campo de la salud pública, con niveles de calidad y exigencia equiparables a los europeos".

"se puede señalar entre los puntos fuertes para su éxito: Una estrategia de trabajo definida y compartida por los diferentes actores y la implicación de las autoridades sanitarias locales como socias de las acciones... "la implicación directa del Decano de la Facultad de Medicina ha sido uno de los grandes éxitos." (13)

Recientemente hemos tenido conocimiento de que la Cooperación Francesa quiere apoyar financieramente la realización de un tercer Máster ante el éxito de los anteriores . (14)

CONCLUSIONES

En relación con la implantación de un Máster de Salud Pública en el Continente Africano, la experiencia desarrollada en Mauritania nos permite señalar como elementos clave para garantizar su correcta ejecución los siguientes:

1º.- Alcanzar un amplio consenso con las Administraciones Públicas Mauritanas, tanto sobre objetivos, contenido y metodología, como sobre responsabilidades de dirección, administración y gestión, así como lograr el apoyo de las Agencias de Naciones Unidas del país, las cuales deben participar en el proceso educativo.

2º.- Generar una alianza con la Facultad de Medicina de Nuakchot, por medio de una Unidad de Coordinación y Gestión, conformada como órgano de decisión y control tanto docente como administrativo y financiero.

3º.- Hacer recaer el papel de Coordinador de las Memorias de Investigación en un profesor mauritano, lo que ha contribuido a mejorar notablemente los resultados.

SUBVENCIONES

Ambos Máster han recibido subvenciones de parte del Ministerio de Asuntos Exteriores y de Cooperación a través de la Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AECID). El primero de 189.106 euros y el segundo de 230.000 euros. (4,15)

AGRADECIMIENTOS

Queremos mostrar nuestro agradecimiento a las siguientes personas:

Alejandro Polanco, Alonso Dezcallar, Juan Peña, Francisco Sancho, José Antonio Roldán, Alberto Torres, Pedro Saturno, Casilda Velasco, Abdeharraman Sow, Issa Wone, Rachid Besad, Ba Mohamed Lemine, Aziza Lyaghfour, Sid'Ahmed Dadhi, Abdallahi Vally, Idoumou Mohamed Vall, Abdi Salem Cheikh Saidbouh, Sidi Laghdaf, Yauci Blanco, Pedro Martín, Damiano Sartori, José Luis Ayerbe y José Antonio Caba.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo 2008. La atención primaria de salud, más necesaria que nunca. Capítulo 5 (85-100pp). Ginebra; 2008.
2. World Health Organization Mauritania Factsheets of Health Statistics 2010.Regional Office for Africa. Geneva; 2010
3. Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo. Informe sobre Desarrollo Humano 20013.El ascenso del Sur: progreso humano en un mundo diverso. PNUD. Ed. Mundi-Prensa. Nueva York; 20013.
4. Convocatoria de subvenciones de la AECID a Medicus Mundi. Informe final del proyecto. Ministerio de Asuntos Exteriores y Cooperación. "Mejora de los indicadores de salud materna e infantil en el Magreb en los sectores de infraestructuras sociales y servicios mediante programas y proyectos de desarrollo" pp.28, 42 Código 06-C01-0. <http://www.aeci.es>
5. Institut Régional de Santé Publique de Ouidah - Bénin <http://www.irsp.bi.refer.org/article.php3?id.article=174>
6. Université Senghor. Alexandrie – Egypte. Spécialité Sante Internationale <http://www.usenghor-francophonie.org/fc.htm>.
7. Faculté de médecine, d'odontostomatologie (FMOS). Bamako. Mali. Master de santé publique. <http://news.abamako.com/h/17649.html>
8. Université Victor Segalen Bordeaux 2 Bordeaux (France). Master Santé Publique Internationale <http://ead.isped.u-bordeaux2.fr/>
9. Université d'Anvers. Master Santé Publique .Cours International pour la Promotion de la Santé (CIPS) <http://www.itg.be>
10. Université de Marseille. Master Santé Publique et Ingénierie des systèmes de santé. <http://cybertim.timone.univ-mrs.fr/enseignement/troisieme-cycle/master-eisis/sis2>
11. Université Paul Sabatier. Faculté de Médecine Toulouse. Master Professionnel de Santé Publique. Gestion des Institutions et Services de Santé. Site web : master-SantepubGestion.ups-tlse.fr
12. Université Paris 11. Master Santé Publique. <http://u569.kb.inserm.fr/MasterSP/>
13. JUCAR, Consultores de Desarrollo Social. Ministerio de Asuntos Exteriores y Cooperación."Mejora de los indicadores de salud materna e infantil en el Magreb en los sectores de infraestructuras sociales y servicios mediante programas y proyectos de desarrollo" Pgs 50-53.
14. Alain Carayon. Asesor del Ministro de Salud de Mauritania. Comunicación personal.

15. Universidad Internacional de Andalucía. II Máster de Salud Pública en Mauritania. Convocatoria abierta de ayuda de la Agencia Española de Cooperación Internacional. 2011 Ministerio de Asuntos Exteriores y Cooperación.Pag.15. <http://www.aeci.es>

Treatment Options for the Atrophic Posterior Maxilla

Ismael Khoully, DDS, MS, PhD¹; Diego Gallego Rivero, DDS²; Alejandro Perez, DDS²; Said Khoully, DDS, MS³; Sang-Choon Cho, DDS²; Stuart J. Froum, DDS²

¹ Department of Oral & Maxillofacial Surgery, New York University College of Dentistry, New York, USA; Bluestone Center for Clinical Research, New York University College of Dentistry, New York, USA

² Department of Periodontology and Implant Dentistry, New York University College of Dentistry, New York, USA

³ Private Practice, San Sebastian, Spain

Abstract

Maxillary sinus augmentation has been shown to be a predictable surgical procedure used to enhance bone volume for the placement of dental implants in the atrophic posterior maxilla. Therefore, various techniques have been proposed in order to achieve the necessary bone dimension for the insertion of implants in previously compromised sites. Careful case and material selection corresponding to different indications can be beneficial to achieving predictable and consistent treatment outcomes in the posterior atrophic maxilla.

The purpose of this review was to discuss the indications, contraindications, limitations, and case selection criteria used to determine treatment options for the different techniques. It is necessary to define case selection criteria according to the remaining crestal bone and the anatomy of the sinus cavity.

Keywords: Maxillary sinus augmentation; dental implant; osteotome; lateral wall; bone graft

INTRODUCTION

Implant therapy for rehabilitation of edentulous posterior maxillary regions often presents a challenge due to inadequate alveolar ridge and poor quality of bone. Resorbed alveolar processes result from a combination of pneumatization of the maxillary sinus, the effects of periodontal disease, and physiological bone resorption. Therefore, various techniques have been proposed in order to achieve the necessary bone volume for the insertion of implants in the atrophic posterior maxilla. (1-4) During the past few decades, maxillary sinus augmentation has been shown to be the most predictable of the preprosthetic surgical techniques used to enhance bone volume for the placement of dental implants in previously compromised sites. (5-8)

Although there have been some modifications, the most common approach is the Lateral Wall Sinus Floor Elevation (LWSFE), whereby an osteotomy "window" in the lateral wall of the sinus is made for access, sinus membrane elevation and packing the floor of the sinus with a graft material. (1-5) Implants can be placed simultaneously with the grafting procedure or after a healing and graft consolidation period of 4 to 9 months. Elevation of the sinus membrane can also be accomplished with the transcrestal approach to the maxillary sinus, known as the Bone Added Osteotome Sinus Floor elevation (BAOSFE) that has been advocated as "minimally invasive". (3,4,9) However, some limitations related to these techniques have been reported. (7,10,11) In order to reduce these complications, other approaches have been proposed, including, but not limited to, the

use of short implants and Osteotome-Assisted Sinus Augmentation (OASA) technique. (12-20)

It is necessary to define case selection criteria according to the remaining crestal bone and the anatomy of the sinus cavity. The purpose of this review was to discuss the indications, contraindications, limitations, and case selection criteria used to determine the most predictable treatment options of the different techniques.

MATERIALS AND METHODS

A search of the literature was performed focusing on techniques related to the sinus augmentation procedure. Clinical data in this study was obtained from the anonymous Implant Database (ID) at the Ashman Department of Periodontology and Implant Dentistry at the New York University College of Dentistry (NYUCD) Kriser Dental Center. This Data was extracted as deidentified information from the routine treatment of patients. The ID was certified by the Health Insurance Portability and Accountability act (HIPAA) and approved by the University Committee on the Activities Involving Human Subjects (UCASHS). A computer search of electronic databases from MEDLINE and PUBMED at the Waldman Library at the NYUCD Kriser Dental Center was performed. Keywords such as "maxillary sinus," "sinus lift," "sinus augmentation," "sinus elevation," "sinus graft," "bone grafting," "dental implants," and "endosseous implants" were used, alone and in combination, to search the databases. Non-

English language publications were excluded. The search was limited to studies involving human subjects. Restrictions were not placed regarding the type of study design.

RESULTS

A total of 15 articles from reviewed journal published in English were collected from a search performed using Medline and Pubmed at the Waldman Library at the NYUCD Kriser Dental Center. The following guideline tables are the result of this literature review (TABLES 1, 2).

Residual Bone Height (mm)	Procedure
<4	Lateral wall, staged approach (delayed placement)*
4-7	OASA Technique
8-10	Osteotome Technique

Table 1. Treatment options for atrophic posterior maxilla for single implant. *Simultaneous implant placement if primary stability is achieved (V-Shape sinus).

Residual Bone Height (mm)	Procedure
<4	Lateral wall, staged approach (delayed placement)*
4-7	Lateral wall, simultaneous placement
8-10	Osteotome Technique

Table 2. Treatment options for atrophic posterior maxilla for multiple implants. *Simultaneous implant placement if primary stability is achieved (V-Shape sinus).

DISCUSSION

Due to the improvement of surgical techniques and the progress of research in the field of biomaterials, excellent outcomes have been reported for implant-supported rehabilitations in the atrophic posterior maxilla in the past years. (21,22) The most commonly utilized augmentation method for maxillary sinus reconstruction was first presented by Tatum 19772, and published by Boyne and James in 19801, using a window through the lateral wall of the alveolus for sinus access. The LWSFE technique has been widely described in the literature and is recommended with a residual bone height less than 4 to 5 mm. This procedure has been shown to be highly predictable for implant therapy with an overall implant survival rate well beyond 90%. 5,6,7,23 Advantages of the lateral window (LWSFE) approach to the sinus include direct view of the sinus cavity, access to the Schneiderian membrane, and an appropriate graft material placement15 (Fig.1, 2). However, this procedure presents the disadvantages of prolonged time, cost, and morbidity for the patient. (24,25)

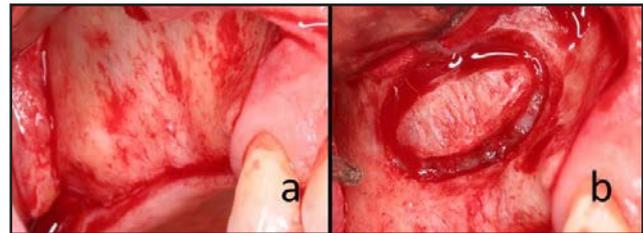


Fig. 1a. Intraoperative view of lateral wall of the maxillary sinus with Full thickness flap; Fig. 1b: Osteotomy of lateral wall window.

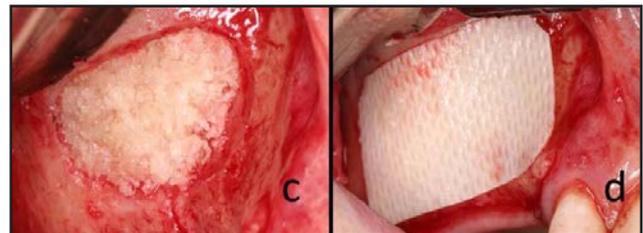


Fig. 1c: Placement of bone graft material in the sinus cavity; Fig. 1d: Resorbable membrane secured over the lateral window.

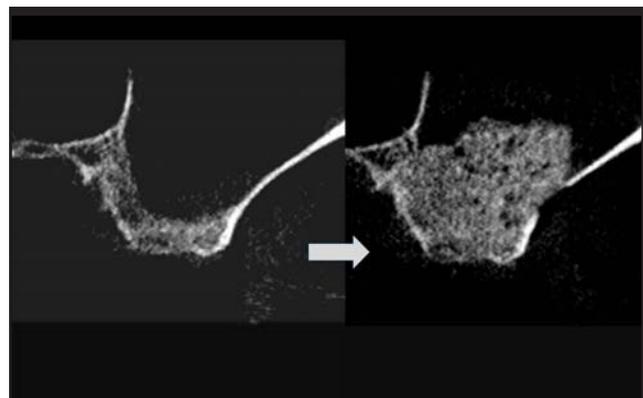


Fig. 2. Paraxial CT scans of sinus taken pre and post surgery.

To reduce complications and trauma that may occur using the lateral wall approach, different techniques have been proposed. The transcresal approach to the maxillary sinus (BAOSFE) has been advocated as ‘minimally invasive’ because of the undisturbed vascularization of the graft and less postoperative morbidity.4,9 According to standard protocol, the osteotome technique should be used when the ridge height is greater than 4 to 5 mm where implants are placed simultaneously with the elevation of the sinus floor (Fig.3). (3,4) Recently, a systematic review of the literature showed that crestal sinus lift can be an effective treatment option, reporting a mean weighted survival rate of 95% after 5 years of function.26 The same review also showed that the majority of failures occurred during the first year after treatment. However, limitations of this procedure include: limited accessibility and visibility for elevation of the sinus membrane and inability to diagnose and treat membrane perforations. (27,28,10) When the membrane is lifted more than 3 mm, the risk of membrane perforation increases significantly. (29,30) The use of an endoscope has been proposed to diagnose the membrane perforation during BAOSFE, increasing the cost and time of the procedure. (29,30) Thus, in cases where crestal height is 4-7 mm and an implant length of 10-13 mm is desired, the sinus membrane will be lifted greater than 3mm, increasing the risk of membrane perforation. An additional complication reported following the use of osteotomes is paroxysmal positional vertigo. (9)

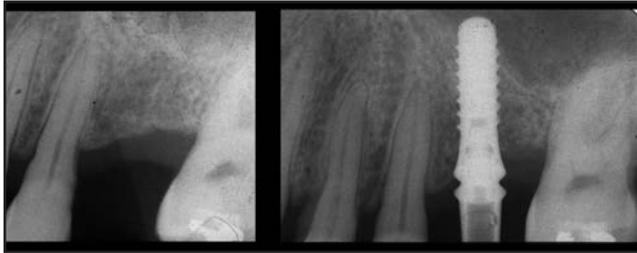


Figure 3. Periapical X-Rays of implant placed using BAOSFE technique, prior to surgery and 6 months post-surgery.

A modified transcresal approach with a vertical slot osteotomy (OASA technique) was proposed to provide good visual access in order to reflect the Schneiderian membrane at the inferior border of the sinus floor, avoid perforation of membrane, obtain access to repair membrane perforation, and have control of bone graft placement.(15) Drilling with direct vision and protection of the membrane avoided the trauma of the osteotome touching the membrane, which also decreased the chances of perforation related to the tapping sequence.(31,32) However, this procedure may increase time and morbidity to the patient. (15)

Currently, which bone graft material is most effective for these techniques is unknown. A number of clinical studies using a variety of autogenous bone grafts, allografts, xenografts, and alloplast in the posterior maxilla have been conducted and were discussed in a number of systematic reviews. (5-8,33-37) As described in the literature, such heterogeneity had no relevant effect on the clinical outcomes. (38,39) Although, sinus augmentation without graft have been reported successfully using lateral wall or osteotome procedures. (40,41) Moreover, no significant difference in outcomes were reported between studies using bone graft materials during sinus augmentation versus no graft material. (26) The surgical concern is how to achieve better blood supply and better stability for placed implants, while avoiding trauma.

Recently, short implants (less than 10 mm long) have been proposed as an alternative to sinus augmentation in order to rehabilitate posterior maxilla. (13,14) The use of short implants may reduce the occurrence of surgical complications and avoid augmentation procedures reducing patient's discomfort. (13,14,42) Prior to placement of short implants the residual bone height and width must be evaluated carefully. There must be sufficient residual volume to accommodate the implants ensuring primary stability. The use of short implants is promising but needs further investigation to be considered as effective as the other techniques in the long term. (43)

A careful evaluation of the sinus anatomy is mandatory prior to any surgical procedure involving the sinus. Studies by Avila et al (44) and Soardi et al (45) reported that a direct relation exists between sinus morphology and vital bone formation. The results of these studies demonstrated that sinuses with a narrow horizontal width and greater exposure of the medial and lateral walls showed a greater percentage of vital bone than sinuses with a wider width and less surrounding bone exposure. They showed that significant time is necessary for graft maturation, especially in wide sinuses. Since the blood supply to the sinus is critical for healing and bone formation any factor that brings this supply closer to the graft material would be expected to improve healing. For example, a sinus with a narrow horizontal width, closer proximity of surrounding walls, and V-shaped allows better blood supply and better stability when implants are placed simultaneously. (Fig. 4, 5) The implants will support the Schneiderian membrane and the site can heal even without adding bone grafting. In narrow maxillary sinuses, the higher amount of remaining residual crestal bone and presence of slope, the osteotome procedures may be recommended. A smaller width and height would allow

cells and healing proteins less distance to migrate. However, wide, U-shaped sinuses may provide less chances of blood supply. For cases with less of crestal bone and a flatter sinus floor in wide sinus, a conventional sinus augmentation with lateral wall procedure may provide more predictable outcomes.



Figure 4. Relation between sinus morphology and vital bone formation.



Figure 5. Implant stabilization regarding the sinus shape (V-shaped vs U-shaped)

CONCLUSIONS

The primary purpose of sinus lift procedure is to create sufficient bone structure to allow implant placement and its posterior prostheses in a predictable way. Which technique to use depends on the ability and experience of the operator and the anatomical characteristics of the remaining bone. Based on the remaining bone, the following guidelines are suggested: with a residual bone height (RBH) of 4mm or less, a LWSFE procedure is recommended for single or multiple implant placement; with 4-7mm of RBH, a OASA technique is recommended for single implants and a LWSFE for multiple implant placement; with more than 7mm of RBH, BAOSFE can be used. Simultaneous implant placement is recommended whenever primary stability can be obtained, this occurs more often in V-shaped sinuses.

Using the proposed guidelines, careful case and material selection corresponding to different indications can be beneficial to achieve predictable treatment outcomes in the posterior atrophic maxilla. Even though sinus lift procedures have been thoroughly studied for several years, further studies including sinus anatomy should assess improvements in this field.

REFERENCES

1. Boyne PJ, James RA. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *J Oral Surg* 1980; 38: 613-616.
2. Tatum H Jr. Maxillary and sinus implant reconstructions. *Dent Clin North Am* 1986; 30: 207-229.
3. Summers, R.B. A new concept in maxillary implant surgery: the osteotome technique. *Compendium* 1994; 15: 152-158.
4. Summers, R.B. The osteotome technique: part 3—less invasive methods of elevating the sinus floor. *Compendium* 1994; 15: 698-702.
5. Aghaloo T, Moy PK. Which hard tissue augmentation techniques are the most successful in furnishing bony support for implant placement? *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007; 22(suppl): 49-70.
6. Wallace SS, Froum SJ. Effects of maxillary sinus augmentation on the survival of endosseous dental implants. A systemic review. *Ann Periodontol* 2003; 8: 328-343.
7. Del Fabbro M, Testori T, Franceitti L, Weinstein R. Systemic review of survival rates for implants placed in the grafted maxillary sinus. In *J Periodontics Restorative Dent* 2004; 24: 565-578.
8. Van Den Bergh JP, ten Bruggenkate CM, Krekeler G, Tuinzing DB. Maxillary sinus floor elevation and grafting with human demineralized freeze dried bone. *Clin Oral Implants Res* 2000; 11: 487-493.
9. Engelke W, Schwarzwaller W, Behnsen A, Jacobs HG. Subantrosopic laterobasal sinus floor augmentation (SALSA): an up-to-5-year clinical study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003; 18(1): 135-143.
10. Di Girolamo M, Napolitano B, Arullani CA, Bruno E, Di Girolamo S. Paroxysmal positional vertigo as a complication of osteotomesinus floor elevation. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262: 631-633.
11. Penarrocha-Diago M, Rambla Ferrer J, Perez V, Perez-Garrigues H. Benign paroxysmal vertigo secondary to placement of Maxillary implants using the alveolar expansion technique with osteotome: a study of 4 cases. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2008; 23: 129-132.
12. Stelzle F, Benner KU. Evaluation of different methods of indirect sinus floor elevation for elevation heights of 10 mm: an experimental ex vivo study. *Clin Implant Dent Res*. 2011 Jun; 13(2): 124-133.
13. Annibaldi S, Cristalli MP, Dell'Aquila D, Bignozzi I, LaMonaca G, Pilloni A. Short dental implants: a systematic review. *J Dent Res* 2012; 91: 25-32.
14. Esposito M, Cannizzaro G, Soardi E, et al. Posterior atrophic jaws rehabilitated with prostheses supported by 6 mm-long, 4 mm-wide implants or by longer implants in augmented bone. Preliminary results from a pilot randomised controlled trial. *Eur J Oral Implantol* 2012; 5: 19-33.
15. Froum S, Cho SC, Cayarga R, Khouly I. Osteotome-Assited Sinus Augmentation Procedure for Single Implant Plcement in the Atrophic Posterior Maxilla. *Dental Learning*. 2012 (4); Sept:1-16.
16. Jung UW, Hong JY, Lee JS, Kim CS, Cho KS, Choi SH. A hybrid technique for sinus floor elevation in the severely resorbed posterior maxilla. *J Periodontal Implant Sci* 2010; 40(2): 76-85.
17. Bidra AS, Hyunh-Ba G. Implants in the pterygoid region: a systematic review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011; 40(8): 773-781.
18. Candel E, Peñarrocha D, Peñarrocha M. Rehabilitation of the atrophic posterior maxilla with pterygoid implants: a review. *J Oral Implantol* 2012; 38: 461-466.
19. Chrcanovic BR, Abreu MH. Survival and complications of zygomatic implants: a systematic review. *Oral Maxillofac Surg* 2013; 17(2): 81-93.
20. Sharma A, Rahul GR. Zygomatic implants/fixture: a systematic review. *J Oral Implantol*. 2013; 39(2): 215-224.
21. Tonetti MS, Hammerle CH. Advances in bone augmentation to enable dental implant placement: consensus report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 168-172.
22. Rickert D, Vissink A, Slater JJ, Meijer HJ, Raghoobar GM. Comparison between conventional and piezoelectric surgical tools for maxillary sinus floor elevation. A randomized controlled clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res* 2013; 15: 297-302.
23. Pjetursson BE, Tan WC, Zwahlen M, Lang NP. A systematic review of the success of sinus floor elevation and survival of implants inserted in combination with sinus floor elevation. *J Clin Periodontol* 2008; 35(suppl): 216-224.
24. Nkenke E, Stelzle F. Clinical outcomes of sinus floor augmentation for implant placement using autogenous bone or bone substitutes: a systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2009; 20 (Suppl 4): 124-133.
25. Chiapasco M, Casentini P, Zaniboni M. Bone augmentation procedures in implant dentistry. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009; 24 (Suppl): 237-259.
26. Del Fabbro M, Corbella S, Weinstein T, Ceresoli V, Taschieri S. Implant survival rates after osteotome mediated maxillary sinus augmentation: a systematic review. *Clin Implant Dent Relat Res* 2012; 14 (Suppl 1): e159-e168.
27. Aimetti M, Romagnoli R, Ricci G, Massei G. Maxillary sinus elevation: the effect of macrolacerations and microlacerations of the sinus membrane as determined by endoscopy. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2001; 21: 581-589.
28. Berengo M, Sivoilella S, Majzoub Z, Cordioli G. Endoscopic evaluation of the bone-added osteotome sinus floor elevation procedure. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 33: 189-194.
29. Nkenke E, Schlegel A, Schultze-Mosgau S, Neukam FW, Wiltfang J. The endoscopically controlled osteotome sinus floor elevation: a preliminary prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2002; 17: 557-566.
30. Ardekian L, Oved-Peleg E, Mactei EE, Peled M. The clinical significance of sinus membrane perforation during augmentation of the maxillary sinus. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006; 64(2): 277-282.
31. Emmerich D, Att W, Stappert C. Sinus floor elevation using osteotomes: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*. 2005; 76(8): 1237-1251.
32. Chiapasco M, Ronchi P. Sinus lift and endosseous implants--preliminary surgical and prosthetic results. *Eur J Prosthodont Restor Dent*. 1994 Sep; 3(1): 15-21.
33. Froum SJ, Wallace SS, Elian N, Cho SC, Tarnow DP. Comparison of mineralized cancellous bone allograft (Puros) and anorganic bovine bone matrix (Bio-Oss for sinus augmentation: Histomorphometry at 26 to 32 weeks after grafting. *Int J*

Periodontics Restorative Dent 2006; 26: 543-551.

34. Froum SJ, Tarnow DP, Wallace SS, Rohrer MD, Cho SC Sinus floor elevation using anorganic bovine bone matrix (OsteoGraf/N) with and without autogenous bone: a clinical, histologic, radiographic, and histomorphometric analysis--Part 2 of an ongoing prospective study. *Int J Peri Resto Dent* 1998; 18: 528-543.
35. Froum SJ, Wallace S, Cho SC, Khouly I, Rosenberg E, Corby P, Froum S, Bromage T, Schoor R, Norman R, Tarnow DP. Histomorphometric comparison of different concentrations of recombinant human bone morphogenetic protein with allogeneic bone compared to the use of 100% mineralized cancellous bone allograft in maxillary sinus grafting. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2013 Nov-Dec;33(6):721-30.
36. Froum SJ, Wallace S, Cho SC, Rosenberg E, Froum S, Schoor R, Mascarenhas P, Tarnow DP, Corby P, Elian N, Fickl S, Ricci J, Hu B, Bromage T, Khouly I. A histomorphometric comparison of Bio-Oss alone versus Bio-Oss and platelet-derived growth factor for sinus augmentation: a postsurgical assessment. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2013; 33(3): 269-79.
37. Wheeler SL. Sinus augmentation for dental implants: the use of alloplastic materials. *J Oral MaxSurg* 1997; 55: 1287-1293.
38. Del Fabbro M, Wallace SS, Testori T. Long-term implant survival in the grafted maxillary sinus: a systematic review. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2013 Nov-Dec; 33(6): 773-83.
39. Chiapasco M, Casentini P, Zaniboni M. Bone augmentation procedures in implant dentistry. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009; 24 (Suppl): 237–259.
40. Sohn DS, Lee JS, Ahn MR, et al. New bone formation in the maxillary sinus without bone grafts. *Implant Dent*. 2008; 17: 321.
41. Nedir R, Bischof M, Vazquez L, Szmukler-Moncler S, Bernard JP. Osteotome sinus floor elevation without grafting material: A 1-year prospective pilot study with ITI implants. *Clin Oral Implant Res*. 2006; 17: 679-686.
42. Atieh MA, Zadeh H, Stanford CM, Cooper LF. Survival of short dental implants for treatment of posterior partial edentulis: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2012; 27: 1323–1331.
43. Corbella S, Taschieri S, Del Fabbro M. Long-Term Outcomes for the Treatment of Atrophic Posterior Maxilla: A Systematic Review of Literature. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2013 May 8. doi: 10.1111/cid.12077. [Epub ahead of print]
44. Avila G, Wang HL, Galindo-Moreno P, Misch CE, Bagramian RA, Rudek I, Benavides E, Moreno-Riestra I, Braun T, Neiva R.. The influence of the bucco-palatal distance on sinus augmentation outcomes. *J Periodontol* 2010; 81: 1041–1050.
45. Soardi CM, Spinato S, Zaffe D, Wang HL. Sinus floor augmentation with mineralized human bone allograft in sinuses of different size: An histologic and histomorphometric analysis. *Clin Oral Implants Res* 2011; 22: 560–566.

Lesiones del ligamento cruzado anterior. Nuevas opciones de tratamiento mediante ingeniería de tejidos

Anterior cruciate ligament injury. New treatment options by
tissue engineering

Bolívar Arroyo, Víctor; Raya Villarraso, Ana; Garrido Gómez, Juan
Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Resumen

Las lesiones del ligamento cruzado anterior (LCA) constituyen una causa frecuente de lesiones en población joven. Al tratarse de una estructura intraarticular, el ligamento cruzado lesionado no cicatriza de forma similar al de otros ligamentos extraarticulares, de forma que entre los cabos de ruptura no se interpone el coágulo de fibrina que aparece en las fases iniciales de la cicatrización. La ruptura del LCA conlleva la aparición de inestabilidad de rodilla, daño meniscal y aparición de artrosis precoz. El tratamiento quirúrgico mediante reconstrucción anatómica con injertos es una técnica eficaz aunque no ha demostrado que prevenga la aparición de artrosis precoz. La ingeniería tisular contribuye al desarrollo de nuevas técnicas de tratamiento basadas en terapia celular, terapia génica, uso de factores de crecimiento y de matriz extracelular para tratar de conseguir una cicatrización del LCA sin necesidad de recurrir al uso de injertos. El uso de una matriz de colágeno impregnada con PRP asociando sutura directa del LCA ha demostrado un buen resultado funcional con una menor tasa de aparición de artrosis al año de seguimiento. Esta revisión se ha realizado a partir de una búsqueda bibliográfica en pubmed con las palabras clave tomando los artículos más recientes. El objetivo es poner de manifiesto las nuevas opciones de tratamiento en las lesiones del ligamento cruzado anterior mediante ingeniería de tejidos.

Abstract

Injuries to the anterior cruciate ligament (ACL) is a common cause of injury in young population. Being an intraarticular structure, the ACL does not heal in a similar manner to other extra-articular ligaments, so the break between the two ends of the injured ACL is not filled with the fibrin clot that appears in the early stages of healing. The ACL tear involves the occurrence of knee instability, meniscal injury and early onset of osteoarthritis. Surgical treatment by anatomic reconstruction with grafts is an effective technique but has not proven to prevent the onset of early osteoarthritis. Tissue engineering contributes to the development of new treatment techniques based on cell therapy, gene therapy, use of growth factors and scaffolds to try to get an ACL healed without the disadvantages of the use of grafts. The use of a collagen matrix impregnated with PRP associating direct suture of the ACL has demonstrated a good functional outcome with a lower rate of presence of osteoarthritis at one year of follow-up. This review is performed by a literature research with the keywords in pubmed taking the most recent articles. The aim is to highlight the new treatment options for lesions of the anterior cruciate ligament using tissue engineering.

Palabras clave: ligamento cruzado anterior, lesión, reconstrucción, reparación, ingeniería tisular

Keywords: anterior cruciate ligament, injury, reconstruction, repair, tissue engineering

INTRODUCCIÓN

Las lesiones del ligamento cruzado anterior (LCA) constituyen una de las lesiones ligamentosas más frecuentes en el organismo. Suelen producirse en población joven, deportista (fundamentalmente esquiadores y futbolistas) y son más frecuentes en el sexo femenino. (1)

Debido a la incidencia de estas lesiones en jóvenes, el impacto económico y social que acarrea es considerable en términos de costes indirectos derivados del riesgo de presentar complicaciones como inestabilidad, osteoartritis postraumática de rodilla, y aparición de daño meniscal, así como por el elevado coste de su tratamiento (conservador o quirúrgico) (2).

El LCA es una estructura intraarticular compuesta de fibras de colágeno tipo I que se origina en la superficie posterolateral de la escotadura intercondílea del fémur, y discurre en sentido anterodistal para insertarse en una región anterior a la eminencia intercondílea. Se compone de dos fascículos entrecruzados que soportan diferente tensión en función del grado de flexoextensión de la rodilla. La función principal del ligamento consiste en garantizar la estabilidad anterorrotatoria de la tibia sobre el fémur. Además, contribuye como propioceptor de la articulación. Está irrigado por ramas arteriales en íntimo contacto con el ligamento (3).

La lesión del LCA generalmente ocurre cuando se provoca un valgo forzado de la rodilla con rotación interna de la tibia y traslación anterior de la misma. Es frecuente la percepción de un chasquido seguido de derrame articular de rápida instauración (hemartros) y dolor (4).

Se recomienda la realización de radiografías simples para descartar la presencia de lesiones óseas asociadas. La resonancia magnética se emplea para confirmar el diagnóstico de sospecha y establecer una adecuada planificación quirúrgica (5).

Histológicamente, tras la ruptura, el LCA atraviesa cuatro fases histológicas: fase inflamatoria, fase de regeneración epiligamentosa, fase proliferativa y fase de remodelado (6). La respuesta a la lesión es similar a la que ocurre en otros tejidos conectivos con algunas peculiaridades como la ausencia de tejido entre los cabos de ruptura, la formación de una capa de células sinoviales en la superficie de los extremos del ligamento lesionado y la presencia de la fase de regeneración epiligamentosa (7). Estas diferencias se atribuyen al hecho de que el LCA se encuentra inmerso en un microambiente de líquido sinovial que impide la formación de un coágulo que sirva de puente entre los cabos de la ruptura, altera la respuesta inflamatoria y el metabolismo celular (8). Por otro lado, la ruptura del LCA va asociado a la lesión de las ramas vasculares que lo nutren por lo que presenta un insuficiente aporte vascular una vez lesionado. No obstante los estudios histológicos demuestran la existencia de vascularización intraligamentaria en las fases precoces tras la lesión del LCA (9). Los ligamentos extraarticulares de la rodilla son estructuras bien vascularizadas que presentan una fase inflamatoria con formación de un coágulo que permite la cicatrización del mismo (10). A pesar de las diferencias observadas en las fases de cicatrización, los fibroblastos que componen el LCA tienen similar capacidad para la cicatrización que los existentes en el ligamento colateral medial (LCM) de la rodilla (11).

Para abordar el objetivo de esta revisión se ha realizado una búsqueda bibliográfica en pubmed con los términos "anterior cruciate ligament", "injury", "reconstruction", "repair" y "tissue engineering" revisando aquellos artículos más recientes así como los más citados por su relevancia. Se ha prestado especial interés en aquellos artículos que hacían referencia a técnicas de ingeniería tisular como tratamiento de este tipo de lesiones.

TRATAMIENTO ACTUAL DE LAS LESIONES DEL LCA

Las opciones terapéuticas de las que disponemos actualmente en la clínica, son:

TRATAMIENTO CONSERVADOR

El tratamiento conservador incluye la realización de ejercicios de fortalecimiento muscular del cuádriceps y los isquiotibiales. Se reserva para casos de baja demanda funcional, bien por comorbilidad o bien por presentar ocupaciones sedentarias y no realizar práctica deportiva (5). Además, no todas las lesiones del LCA conllevan inestabilidad de rodilla. Un reciente de coste-efectividad en EEUU revela que el tratamiento conservador basado en rehabilitación conlleva mayor gasto económico que la reconstrucción quirúrgica (12). No obstante, en otra revisión sistemática reciente se indica que actualmente no hay argumentos basados en la evidencia que recomienden una reconstrucción sistemática del LCA para los pacientes que se lo lesione (13).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La reparación del LCA mediante sutura directa fue descrita por primera vez por Mayo Robson en 1900 (14). A mediados del siglo XX se empleó como técnica quirúrgica de elección. No obstante este procedimiento se abandonó debido a que la tasa de fracaso alcanzaba el 90% a los 5 años de seguimiento (15). Diversos estudios han comparado la eficacia del tratamiento con sutura directa del LCA respecto al tratamiento conservador, sin encontrar diferencias significativas entre ambas opciones (16).

Actualmente el tratamiento de elección de las lesiones del LCA se basa en la reconstrucción quirúrgica mediante el uso de plastias o injertos (17). Se han descritos varias técnicas para crear una estructura que trata de reproducir el LCA mediante injertos. El injerto ideal es aquel que imita la anatomía y las propiedades del LCA. Debe ser capaz de resistir una tensión adecuada, seguir el trayecto anatómico del LCA nativo, garantizar una fijación inicial segura y ser capaz de madurar e integrarse adecuadamente (18). La selección del injerto debe realizarse teniendo en cuenta diversas características (Tabla 1).

Injerto	VENTAJAS	INCONVENIENTES
HTH	Integración del hueso en los túneles Tensión similar al LCA nativo	No adecuado para doble fascículo Dolor anterior Riesgo de fractura de rótula Tamaño predeterminado
ISQUIOTIBIALES	Permite doble fascículo Menor tasa de morbilidad del injerto	Integración de tejidos blandos Pérdida de fuerza en musculatura isquiotibial Mayor tasa de infección postquirúrgica
TENDÓN CUÁDRICEPS	Permite doble fascículo	Integración tejidos blandos
ALOINJERTO	Sin morbilidad injerto Distintos tamaños	Transmisión enfermedades Tarda en integrarse

Tabla 1. Características de las distintas plastias para la reconstrucción del LCA.

Plastia autóloga hueso - tendón -hueso (HTH): se compone de tendón rotuliano con fragmentos óseos procedentes de la rótula y la tibia. Este tipo de injertos permite una fijación adecuada (integración hueso-hueso) con una tasa baja de fracasos, a pesar de contar con un alto índice de dolor anterior de rodilla con una ligera pérdida de la capacidad de extensión y presentan riesgo de sufrir fracturas de rótula. El tamaño del mismo está predeterminado. No permite reconstrucción mediante la técnica del doble fascículo (19). (Figura 1)

Plastia autóloga tetrafascicular (injerto de isquiotibiales): En contraposición a los injertos HTH presentan una tasa inferior de dolor anterior de rodilla, pero la tasa de fracaso es ligeramente superior. Puede modificarse el tamaño del mismo. La integración se basa en una interacción hueso - tejido blando. Un estudio sugiere que a pesar de que es una técnica segura y eficaz, la tasa de infección postquirúrgica es superior cuando se emplea este tipo de autoinjerto (20). (Figura 2)



Figura 1. Visión intraoperatoria de reparación de LCA mediante plastia HTH.

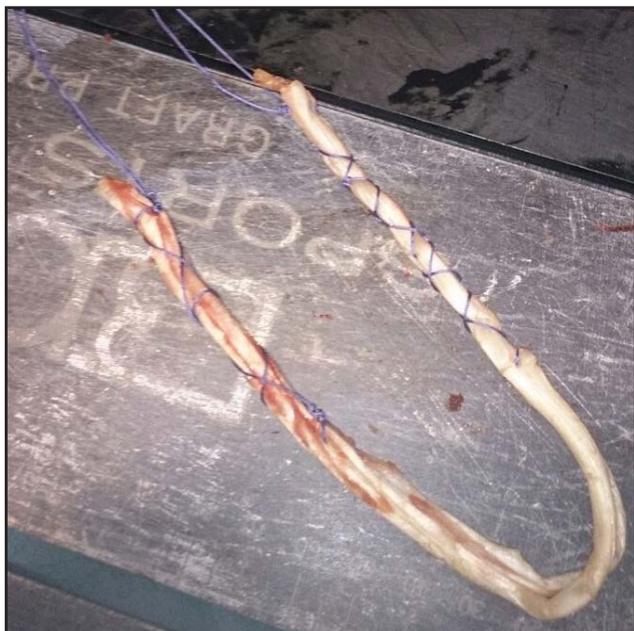


Figura 2. Preparación de injerto de tetrafascicular.

Injerto de tendón cuadriceps: permite realizarse bien incluyendo un fragmento óseo rotuliano o bien injerto libre de hueso. Supone una alternativa al uso de plastia de isquiotibiales (21).

Injerto alogénico: La ventaja principal del injerto alogénico es que evita la morbilidad del lugar de extracción del injerto autólogo. Entre los principales inconvenientes cabe destacar el elevado coste, los problemas derivados de la posibilidad de transmisión de enfermedades y fallos en la integración del mismo (22).

Para integrar la plastia es preciso realizar túneles en fémur y tibia y así permitir el anclaje de la plastia en el hueso. Numerosos estudios han procurado establecer qué técnica para la realización de túneles es más eficaz (túnel transtibial o túnel anteromedial) para garantizar una reconstrucción anatómica. Una revisión sistemática que compara ambas técnicas concluye que la técnica anteromedial pretende garantizar una mejoría en la biomecánica de la rodilla intervenida pero que la técnica transtibial es capaz de producir resultados similares si se realiza correctamente y con algunas modificaciones (23). Otros estudios tratan de establecer

correlación mediante el uso de RM para valorar la maduración e integración de la plastia en el organismo y así valorar el éxito o el fracaso de la plastia (24).

Con el objetivo de conseguir una plastia anatómicamente similar al LCA nativo se ha desarrollado la técnica del doble fascículo. Esta técnica representa una mejora en la estabilidad de la rodilla al trata de imitar la morfología bifascicular del LCA. No obstante no hay evidencias suficientes para recomendar esta técnica respecto a la reconstrucción simple del LCA. Es posible lograr una plastia anatómica utilizando ambas (25).

NUEVAS OPCIONES DE TRATAMIENTO MEDIANTE INGENIERÍA DE TEJIDOS

El empleo de injertos en la reconstrucción del LCA constituye actualmente el gold standard en el tratamiento de las lesiones completas de esta estructura, no obstante, presentan problemas como los descritos en relación a la morbilidad del injerto. Otras limitaciones relevantes del tratamiento quirúrgico son la aparición de artrosis postraumática, pérdida de propiocepción y déficit neuromuscular en la articulación (26).

En una reciente revisión sistemática de la literatura sobre los resultados en la cirugía de reconstrucción del LCA, se ha comprobado que los pacientes que se someten a reconstrucción presentan menos lesiones meniscales, menos cirugías de revisión y una mejoría funcional basada en la escala Tegner (17). Sin embargo, no se observaron resultados significativos en cuanto al desarrollo de artrosis radiológica. Por tanto, algunos estudios advierten de la necesidad de informar a los pacientes que se sometan a tratamiento quirúrgico de LCA que a pesar de la cirugía no va a conseguirse evitar el desarrollo de artrosis (26).

El auge de la ingeniería tisular ha propiciado que se hayan desarrollado alternativas a la reconstrucción mediante injerto del LCA. De conseguir una técnica eficaz mediante ingeniería tisular se lograría una mejora en la biomecánica de la rodilla al preservar el ligamento nativo y se evitarían las complicaciones que presenta la reconstrucción mediante injertos autólogos o heterólogos.

Terapia celular:

Las células madre mesenquimales son capaces de diferenciarse en fibroblastos que permiten la regeneración de los ligamentos y otros tejidos (27). La aplicación de estas células mediante inyecciones intraarticulares en roturas parciales del LCA han demostrado buenos resultados en estudios en ratas (28). Esta técnica precisa de más estudios que avalen el uso de esta terapia para conseguir la diferenciación específica de las células madre mesenquimales en células especializadas en la reparación tisular, así como mejorar el desarrollo y mantenimiento de las células en el lugar de la lesión.

Terapia génica:

La transferencia de genes permite, a través del uso de vectores, modular la expresión de factores de crecimiento en las células encargadas de la regeneración tisular modificando la síntesis de proteínas (29). Actualmente hay estudios basados en el uso de vectores virales en conejos con el LCA roto que buscan incrementar la expresión de colágeno y otros factores de crecimiento en las células del LCA, con resultados que muestran incremento en la concentración de estas moléculas durante 6 semanas (30). Otro reciente estudio muestra que las células del LCA tratadas con vectores adenovirales consiguen expresar FGF-2 de forma mantenida que permite aumentar el proceso de curación en las lesiones del LCA en humanos (31). El uso de terapia génica se ve limitado por la necesidad de mantener esta expresión a lo largo del tiempo, y el riesgo potencial de desarrollo de tumores inducidos por los vectores (32).

Factores de crecimiento

Los factores de crecimiento (IGF, TGF, PDGF, VEGF, FGF, NGF)

han demostrado ser capaces de regular y mejorar la proliferación celular, el crecimiento de matriz extracelular y de diferenciar a las células madre mesenquimales hacia fibroblastos. Diferentes estudios avalan el uso de estos factores como potenciadores en la reparación de ligamentos dañados (33).

El plasma rico en plaquetas (PRP) ha sido empleado recientemente como tratamiento en distintas lesiones musculoesqueléticas. Este método permite obtener de forma sencilla una alta concentración de factores de crecimiento mediante la separación por centrifugación de las plaquetas y la sangre. El uso de PRP se fundamenta en el hecho de que las plaquetas inicialmente alcanzan el lugar de la lesión y liberan numerosas señales que favorecen la restitución del tejido dañado. Son especialmente relevantes en el desarrollo y producción de fibroblastos y colágeno los factores PDGF y TGF (34). El uso de PRP en el tratamiento de las lesiones del LCA ha sido estudiado por diversos autores que han encontrado mejoras en la reparación de lesiones del LCA *in vitro* y en modelos animales (35). No obstante un reciente artículo indica que el uso aislado de PRP no es suficiente para promover la cicatrización en cruzados rotos tratados mediante sutura directa (36).

Uno de los principales inconvenientes del uso de factores de crecimiento es la corta duración del efecto que presentan, así como el mantenimiento de los factores en el lugar de la lesión y el desarrollo de técnicas que permitan su reproducción.

Scaffolds, matrices o andamios:

El uso de matrices consiste en la aplicación de estructuras sintéticas o biológicas que han sido utilizadas en medicina regenerativa a modo de soportes de matriz extracelular (37). En el caso del LCA se han empleado diversas matrices de colágeno mostrando resultados prometedores en la regeneración del LCA (38). La submucosa de intestino delgado de cerdo contiene un alto contenido en colágeno así como diversas citoquinas y factores de crecimiento útiles para la cicatrización de tejidos conectivos (39). Uno de estos estudios, utilizando una cabra como modelo, indica que a través de una matriz extracelular basada en submucosa de intestino delgado de cerdo se acelera la curación en la sutura directa tras una ruptura controlada del LCA, con una hipertrofia limitada del tejido y cierta mejoría en las propiedades biomecánicas (40). No obstante un estudio reciente indica que el uso de matrices basadas en colágeno de forma aislada no mejoran las propiedades funcionales en LCA tratados mediante sutura directa en modelos animales (41).

Murray (42) ha presentado recientemente estudios que avalan el uso de una matriz extracelular basada en colágeno suplementada con PRP y sutura directa que mejora la reparación del LCA en animales comparado con la sutura directa aislada del LCA lesionado. Esta técnica combinada de matriz extracelular y PRP se fundamenta en la hipótesis de que la reparación espontánea del LCA no se produce debido a la ausencia inicial de hematoma entre los dos extremos del LCA roto por el efecto de lavado que genera el líquido sinovial en el que se halla inmerso el ligamento y al consiguiente déficit de factores de crecimiento que se encuentran en el coágulo. Empleando como modelo el cerdo, realizan un estudio comparando la respuesta a los 6 meses y al año en cerdos en los que se opta por tratamiento mediante sutura directa, reconstrucción quirúrgica mediante aloinjerto HTH, reconstrucción quirúrgica mediante aloinjerto HTH más matriz de colágeno con PRP ("bio-enhanced ACL reconstruction") y reparación quirúrgica mediante sutura del LCA implementada con matriz de colágeno con PRP ("bio-enhanced ACL repair"). Al año de seguimiento las articulaciones tratadas mediante reparación bioestimulada presentaban menos lesiones cartilaginosas que el resto de grupos de la comparación. Al parecer, esta nueva técnica permite desarrollar un nuevo método de tratamiento menos invasivo que la reconstrucción quirúrgica del LCA que conduce al desarrollo de un ligamento adecuado biomecánicamente así como reducir el daño en el cartílago que aparece tras la lesión del LCA.

CONCLUSIONES

Las lesiones del ligamento cruzado anterior ocurren fundamentalmente en población activa y generan un elevado gasto económico a través de gastos indirectos así como complicaciones derivadas de la inestabilidad de rodilla, daño meniscal y aparición de artrosis precoz en jóvenes.

La cicatrización del LCA es ineficaz debido al microambiente de líquido sinovial en el que se encuentra inmerso que impide la aposición de los cabos y la formación de hematoma en la fase inicial de la cicatrización.

El gold standard en el tratamiento de las lesiones quirúrgicas del LCA es la reconstrucción mediante injertos. Sin embargo, no hay evidencias suficientes que indiquen la superioridad del uso de una determinada plastia sobre otra.

A pesar de la eficacia de la reconstrucción quirúrgica no se ha demostrado que la reconstrucción evite el desarrollo de artrosis tras la cirugía.

La ingeniería tisular pretende contribuir al tratamiento de las lesiones del LCA mediante técnicas basadas en la terapia celular, la terapia génica, el uso de factores de crecimiento y el empleo de matrices.

La reparación directa del LCA asociada al empleo de una matriz de colágeno impregnada en PRP es capaz de conseguir un ligamento biomecánicamente similar al de una reconstrucción con autoinjerto además de evitar el desarrollo de artrosis al año de seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel L, Vandenakker-Albanese C, Siegel D. Anterior cruciate ligament injuries: anatomy, physiology, biomechanics, and management. *Clin J Sport Med : official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine* 2012;22:349-55.
2. Lohmander LS, Ostergren A, Englund M, Roos H. High prevalence of knee osteoarthritis, pain, and functional limitations in female soccer players twelve years after anterior cruciate ligament injury. *Arthritis Rheum* 2004;50:3145-52.
3. Flandry F, Hommel G. Normal anatomy and biomechanics of the knee. *Sports Med Arthrosc* 2011;19:82-92.
4. Benjaminse A, Gokeler A, van der Schans CP. Clinical diagnosis of an anterior cruciate ligament rupture: a meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther* 2006;36:267-88.
5. Spindler KP, Wright RW. Clinical practice. Anterior cruciate ligament tear. *N Eng J Med* 2008;359:2135-42.
6. Woo SL, Vogrin TM, Abramowitch SD. Healing and repair of ligament injuries in the knee. *J Am Acad Orthop Surg* 2000;8:364-72.
7. Murray MM, Martin SD, Martin TL, Spector M. Histological changes in the human anterior cruciate ligament after rupture. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82-A:1387-97.
8. Andersen RB, Gormsen J. Fibrin dissolution in synovial fluid. *Acta Rheumatol Scand* 1970;16:319-33.
9. Arnoczky SP, Rubin RM, Marshall JL. Microvasculature of the cruciate ligaments and its response to injury. An experimental study in dogs. *J Bone Joint Surg Am* 1979;61:1221-9.
10. Frank C, Schachar N, Dittich D. Natural history of healing in the repaired medial collateral ligament. *J Orthop Res* 1983;1:179-88.

11. Amiel D, Nagineni CN, Choi SH, Lee J. Intrinsic properties of ACL and MCL cells and their responses to growth factors. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27:844-51.
12. Mather RC, 3rd, Koenig L, Kocher MS, Dall TM, Gallo P, Scott DJ, et al. Societal and economic impact of anterior cruciate ligament tears. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95:1751-9.
13. Delince P, Ghafil D. Anterior cruciate ligament tears: conservative or surgical treatment? A critical review of the literature. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2012;20:48-61.
14. Robson AW. VI. Ruptured Crucial Ligaments and their Repair by Operation. *Ann Surg* 1903;37:716-8.
15. Feagin JA, Jr., Curl WW. Isolated tear of the anterior cruciate ligament: 5-year follow-up study. *The Am J Sports Med* 1976;4:95-100.
16. Sandberg R, Balkfors B, Nilsson B, Westlin N. Operative versus non-operative treatment of recent injuries to the ligaments of the knee. A prospective randomized study. *J Bone Joint Surg Am* 1987;69:1120-6.
17. Murawski CD, van Eck CF, Irrgang JJ, Tashman S, Fu FH. Operative treatment of primary anterior cruciate ligament rupture in adults. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96:685-94.
18. Shelton WR, Fagan BC. Autografts commonly used in anterior cruciate ligament reconstruction. *J Am Acad Orthop Surg* 2011;19:259-64.
19. Steiner ME, Hecker AT, Brown CH, Jr., Hayes WC. Anterior cruciate ligament graft fixation. Comparison of hamstring and patellar tendon grafts. *Am J Sports Med* 1994;22:240-6; discussion 6-7.
20. Maletis GB, Inacio MC, Reynolds S, Desmond JL, Maletis MM, Funahashi TT. Incidence of postoperative anterior cruciate ligament reconstruction infections: graft choice makes a difference. *Am J Sports Med* 2013;41:1780-5.
21. Lee S, Seong SC, Jo CH, Han HS, An JH, Lee MC. Anterior cruciate ligament reconstruction with use of autologous quadriceps tendon graft. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89 Suppl 3:116-26.
22. Krych AJ, Jackson JD, Hoskin TL, Dahm DL. A meta-analysis of patellar tendon autograft versus patellar tendon allograft in anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy* 2008;24:292-8.
23. Chalmers PN, Mall NA, Cole BJ, Verma NN, Bush-Joseph CA, Bach BR, Jr. Anteromedial versus transtibial tunnel drilling in anterior cruciate ligament reconstructions: a systematic review. *Arthroscopy* 2013;29:1235-42.
24. Rabuck SJ, Baraga MG, Fu FH. Anterior cruciate ligament healing and advances in imaging. *Clin Sports Med* 2013;32:13-20.
25. Tiamklang T, Sumanont S, Foocharoen T, Laopaiboon M. Double-bundle versus single-bundle reconstruction for anterior cruciate ligament rupture in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD008413.
26. Chalmers PN, Mall NA, Moric M, Sherman SL, Paletta GP, Cole BJ, et al. Does ACL reconstruction alter natural history?: A systematic literature review of long-term outcomes. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96:292-300.
27. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res* 1991;9:641-50.
28. Kanaya A, Deie M, Adachi N, Nishimori M, Yanada S, Ochi M. Intra-articular injection of mesenchymal stromal cells in partially torn anterior cruciate ligaments in a rat model. *Arthroscopy* 2007;23:610-7.
29. Huard J, Li Y, Peng H, Fu FH. Gene therapy and tissue engineering for sports medicine. *J Gene Med* 2003;5:93-108.
30. Hildebrand KA, Deie M, Allen CR, Smith DW, Georgescu HI, Evans CH, et al. Early expression of marker genes in the rabbit medial collateral and anterior cruciate ligaments: the use of different viral vectors and the effects of injury. *J Orthop Res* 1999;17:37-42.
31. Madry H, Kohn D, Cucchiariini M. Direct FGF-2 gene transfer via recombinant adeno-associated virus vectors stimulates cell proliferation, collagen production, and the repair of experimental lesions in the human ACL. *Am J Sports Med* 2013;41:194-202.
32. Crystal RG. Transfer of genes to humans: early lessons and obstacles to success. *Science* 1995;270:404-10.
33. Moreau JE, Chen J, Bramono DS, Volloch V, Chernoff H, Vunjak-Novakovic G, et al. Growth factor induced fibroblast differentiation from human bone marrow stromal cells in vitro. *J Orthop Res* 2005;23:164-74.
34. Hsu WK, Mishra A, Rodeo SR, Fu F, Terry MA, Randelli P, et al. Platelet-rich plasma in orthopaedic applications: evidence-based recommendations for treatment. *J Am Acad Orthop Surg* 2013;21:739-48.
35. Muller B, Bowman KF, Jr., Bedi A. ACL graft healing and biologics. *Clin Sports Med* 2013;32:93-109.
36. Murray MM, Palmer M, Abreu E, Spindler KP, Zurakowski D, Fleming BC. Platelet-rich plasma alone is not sufficient to enhance suture repair of the ACL in skeletally immature animals: an in vivo study. *J Orthop Res* 2009;27:639-45.
37. Drury JL, Mooney DJ. Hydrogels for tissue engineering: scaffold design variables and applications. *Biomaterials* 2003;24:4337-51.
38. Altman GH, Horan RL, Weitzel P, Richmond JC. The use of long-term bioresorbable scaffolds for anterior cruciate ligament repair. *J Am Acad Orthop Surg* 2008;16:177-87.
39. Badylak SF, Tullius R, Kokini K, Shelbourne KD, Klootwyk T, Voytik SL, et al. The use of xenogeneic small intestinal submucosa as a biomaterial for Achilles tendon repair in a dog model. *J Biomed Mater Res* 1995;29:977-85.
40. Fisher MB, Liang R, Jung HJ, Kim KE, Zamorra G, Almarza AJ, et al. Potential of healing a transected anterior cruciate ligament with genetically modified extracellular matrix bioscaffolds in a goat model. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2012;20:1357-65.
41. Fleming BC, Magarian EM, Harrison SL, Paller DJ, Murray MM. Collagen scaffold supplementation does not improve the functional properties of the repaired anterior cruciate ligament. *J Orthop Res* 2010;28:703-9.
42. Murray MM, Fleming BC. Use of a bioactive scaffold to stimulate anterior cruciate ligament healing also minimizes posttraumatic osteoarthritis after surgery. *Am J Sports Med* 2013;41:1762-70.

Linfoma plasmablástico concurrente con otitis externa maligna en el conducto auditivo externo

Concurrent plasmablastic lymphoma with malignant external otitis in the external auditory canal

Navarro Paule, M^a del Pilar¹; Redondo Luciañez, Raquel²; Salas Barrios, Nuria³; Sánchez Blanco, J.J.²

¹ Especialista en Otorrinolaringología Medical Plena. Granada

² Adjunto FEA Otorrinolaringología Hospital Morales Messeguer. Murcia

³ Residente Otorrinolaringología Hospital Morales Messeguer. Murcia

Resumen

Los linfomas Plasmoblásticos, constituyen un subtipo de linfomas de células B, descritos recientemente, caracterizados por su naturaleza agresiva y la diferenciación Plasmoblástica. Inicialmente fueron descritos en pacientes VIH positivos. Representan el 2,6% de todos los linfomas en pacientes con SIDA, de tal forma que un 69% se presentan en VIH positivos y el resto en inmunodeprimidos. La media de edad suele ser 39 años para los VIH positivos y 58 en los VIH negativos y son más comunes en hombres. Se localizan más frecuentemente en la cavidad oral, especialmente en los pacientes VIH positivos, aunque pueden desarrollarse en otros lugares como el tracto gastrointestinal, los ganglios linfáticos y piel. El tratamiento se basa en la quimioterapia (Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina y prednisona).

Abstract

The Plasmoblásticos lymphomas are a subtype of B-cell lymphomas, recently described, characterized by its aggressive nature and Plasmoblástica differentiation. They were initially described in HIV positive patients. They represent 2.6% of all lymphomas in AIDS patients, so that 69% occur in HIV-positive and other immunosuppressed. The average age is usually 39 years for HIV-positive and 58 HIV negative and are more common in men. They are found most frequently in the oral cavity, especially in HIV-positive patients, although they may develop in other places such as the gastrointestinal tract, lymph nodes and skin. The treatment is based on chemotherapy (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin and prednisone).

Palabras clave: linfoma plasmablástico, conducto auditivo externo

Keywords: Plasmablastic lymphoma, external auditory canal

INTRODUCCIÓN

El linfoma plasmablástico (PBL) es una entidad cuya descripción es relativamente reciente, clasificado por la OMS como una variante poco frecuente de linfoma difuso de células B (1). Se trata de un subtipo de linfoma células B caracterizado por un comportamiento clínico agresivo. Este tipo de linfoma se observa con mayor frecuencia en la cavidad oral de pacientes VIH-positivos⁶, aunque también se puede observar en sitios extra-orales en pacientes VIH-negativos, donde el virus de Epstein-Barr (EBV) puede estar estrechamente relacionado con su patogénesis (2). El PBL representa un reto diagnóstico dada su morfología muy característica y la falta de expresión de CD20, y también un desafío terapéutico, con primeras respuestas a la terapia, pero con altas tasas de recaída y mal pronóstico (3). En el presente estudio, se

describe un caso de LBP en el conducto auditivo externo en un paciente de 85 años de edad con otitis externa maligna (OEM).

CASO CLÍNICO

Mujer de 85 años que acude al otorrinolaringólogo por intensa otalgia y otorrea con un subjetivo aumento de su hipoacusia previa en el oído izquierdo, de meses de evolución sin respuestas a los tratamientos médicos habituales. Como antecedentes personales presenta hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, hipoacusia bilateral de largo tiempo de evolución, insuficiencia renal leve y siendo portadora de un marcapasos. A la exploración física se aprecia signo del trago izquierdo positivo (++) y en

la otoscopia, muy dolorosa, aparece un conducto auditivo externo discretamente edematoso y ocupado por secreción purulenta poco abundante y espesa. En el suelo del mismo aparece una tumoración polipoide de coloración rojiza. La exploración del oído derecho no presenta hallazgos significativos. Se envía el exudado ótico al servicio de microbiología, y se recoge una biopsia de la tumoración polipoide del CAE solicitando un TAC de ambos peñascos y gammagrafía ósea.

Ante la sospecha de otitis externa maligna, se ingresa a la paciente para recibir tratamiento con ciprofloxacino intravenoso (i.v), durante 5 semanas.

Las pruebas complementarias resultan esenciales para su diagnóstico: el cultivo de exudado ótico es negativo para aerobios y positivo para *Pseudomona aeruginosa*; el TAC de peñascos con ventana de hueso no mostró hallazgos que sugieran otitis externa maligna izquierda; la gammagrafía ósea en fase pool vascular mostró una hiperactividad de leve intensidad en área temporal izquierda con respecto a la derecha, visible tanto en registro anteroposterior como en el lateral; en fase tardía ósea: se mantuvieron los hallazgos observados en la fase de pool vascular, conformando un patrón gammagráfico compatible con el cuadro de otitis externa maligna.

El resultado anatomopatológico de la biopsia (figuras 1 y 2) mostró una mucosa escamosa ulcerada sin atipia junto con fragmentos que muestran una infiltración densa y en sábana de células atípicas, de aspecto blástico, con núcleos vesiculares con prominente nucléolo y citoplasma basófilo, con picnosis y actividad mitótica. Las células presentaron una frecuente diferenciación plasmocitoide con presencia de abundantes células plasmáticas maduras. En el estudio inmunohistoquímico (IHQ) se demostró la estirpe linfoide de las células neoplásicas CK -, LCA (CD45) +, que fueron negativas en su expresión de CD3, CD20 y CD 79a. Los hallazgos morfológicos descritos y la expresión atípica de marcadores T y B sugieren linfoma B difuso de células grandes con diferenciación plasmablástica.

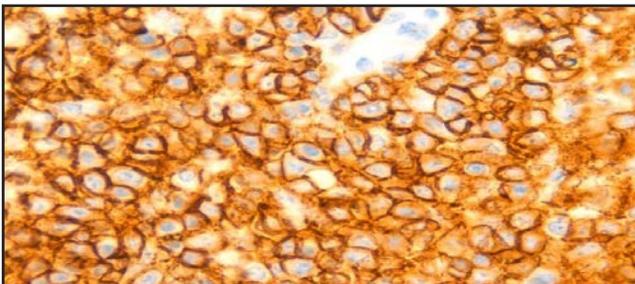


Figura 1. Tinción inmunohistoquímica con Antígeno Leucocitario Común (CD45) que demuestra la estirpe linfoide de la neoplasia.

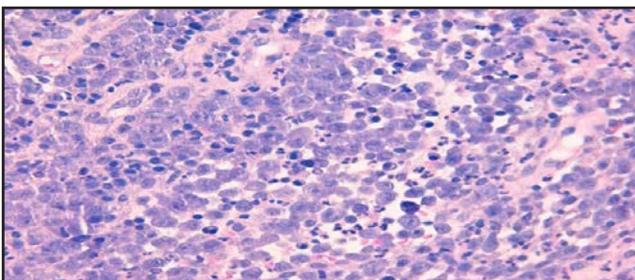


Figura 2. Tinción Hematoxilina-eosina donde aparecen infiltración en sábanas por células de morfología blástica: con núcleos vesiculosos y prominente nucléolo. Muchas de ellas con diferenciación plasmocitoide y con células plasmáticas maduras.

Durante el ingreso se solicita el estudio serológico informa-

do como positivo para Ig G de CMV y VEB. Negativo para sífilis, VHB, VHC y VIH.

El diagnóstico fue de linfoma no Hodgkin de alto grado, sugestivo de subtipo plasmablástico de conducto auditivo externo izquierdo, estadio IE (sin realizar biopsia de médula ósea (BMO) por la edad de la paciente).

Ante dichos resultados se inició tratamiento con ciclofosfámido oral a dosis de 50mg a días alternos y posteriormente recibe 30 sesiones de radioterapia -46 Gy -en total.

Mantiene seguimiento en ORL, la paciente desde el inicio del tratamiento mejora la sintomatología ótica, desaparecen las secreciones y al final del tratamiento refiere un aumento de hipoacusia y mareos de carácter inespecíficos que con el tiempo han desaparecido.

El estudio con PET-TAC con trazadores tumorales para valoración post-radioterapia no visualizó un incremento metabólico significativo sugerente de patología maligna.

En las sucesivas revisiones por ORL y onco-hematología no se aprecian alteraciones en la paciente.

DISCUSIÓN

La otitis externa maligna (OEM) es una infección rara e invasiva del canal auditivo externo que por lo general se presenta en pacientes de edad avanzada con diabetes mellitus y otros inmunodeprimidos. El germen que habitualmente la produce es la *Pseudomona Aeruginosa*. Existen varias hipótesis para explicar esta predisposición en los diabéticos, incluyendo: la microangiopatía en el canal del oído, que también podría ocurrir con más frecuencia en personas de edad avanzada y el aumento de pH del cerumen en diabético, sin embargo, la susceptibilidad a otitis externa maligna no se ha correlacionado con el nivel de intolerancia a la glucosa (4). La evolución en su curso normal puede producir una diseminación de la infección dentro de la mastoides, base de cráneo, senos durales e intracranialmente hasta producir la muerte. La clínica suele presentarse en inmunodeprimidos que acuden a consulta de ORL ante una otalgia intensa de larga evolución que no mejora tras sucesivos tratamientos, siendo la exploración otoscópica bastante anodina e indiferenciada. En caso de que la evolución sea larga y agresiva puede llegar a acompañarse de parálisis facial homolateral. En estas situaciones y con un índice alto de sospecha hay que ofrecer el tratamiento oportuno y evitar las complicaciones que empeoran mucho el pronóstico. El diagnóstico tras la sospecha clínica se basa en pruebas de imagen TAC, RNM, Gammagrafía, PET, cultivos y biopsia de las lesiones que aparecen en la exploración. El tratamiento consiste en antibioterapia mantenida durante meses y controles gammagráficos para ver el hueso temporal y el resto de la base del cráneo. Nuestra paciente se enmarca dentro de esta descripción ya que se trata de una mujer de 85 años con antecedentes personales de diabetes mellitus de larga evolución.

Los pacientes con otitis externa maligna clásicamente se presentan con otalgia y otorrea, que no responden a las medidas tópicas usadas para tratar la otitis externa sencilla. El dolor es generalmente más severo que el que se encuentra en la otitis externa sencilla, aunque los dos pueden ser difíciles de distinguir en sus primeras etapas. Dicho dolor en la otitis externa maligna tiende a ser nocturno y a extenderse a la articulación temporomandibular, que resulta dolorosa durante la masticación. En el examen físico aparece tejido de granulación visible con frecuencia en la porción inferior del conducto auditivo externo en la unión hueso – cartílago (5). En nuestro caso la presencia de otorrea y otalgia, con CAE doloroso y presencia de lesión polipoide en una paciente diabética de edad avanzada, que había recibido varios tratamientos sin respuesta, era sugestiva de otitis externa maligna.

En la otitis externa maligna el diagnóstico inicial es básicamente clínico pero es fundamental determinar la extensión de la enfermedad tanto en tejidos blandos como en los huesos de la base del cráneo (4), para lo cual tanto las pruebas de imagen como el estudio microbiológico son fundamentales.

El agente causal de la OEM es prácticamente siempre, como responsable de la infección es la *Pseudomona aeruginosa*. Existen casos de otitis externa maligna donde se han aislado otros gérmenes como: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* y *Aspergillus fumigatus*, este último asociado mayoritariamente a infección VIH. En nuestro caso el cultivo del exudado ótico fue positivo para *Pseudomona aeruginosa* como ocurre en más del 95% de los casos.

El TAC es ideal para la evaluación de la erosión ósea, que no se encontraba presente en nuestra paciente.

La gammagrafía ósea con tecnecio 99m Tc, donde el marcador radionucleido se acumula en los sitios de la actividad osteoblástica, es muy sensible para hacer el diagnóstico, tal y como ocurrió en nuestro caso en el que se describía un patrón gammagráfico compatible con el cuadro de otitis externa maligna. La OEM fue resuelta a lo largo del proceso de estudio con antibioterapia intra y extrahospitalaria.

La realización de la biopsia en el conducto auditivo externo reveló, como un hallazgo anatomopatológico casual, la existencia simultánea de un linfoma no Hodgkin plasmablastico de alto grado a ese nivel.

Los linfomas Plasmoblásticos son un subtipo de células B7,8 descrito relativamente reciente, caracterizados por su naturaleza agresiva y la diferenciación Plasmoblástica. Inicialmente fueron descritos en pacientes VIH positivos. Representan el 2,6 de todos los linfomas en AIDS, de tal forma que un 69% se presentan en VIH positivos y el resto en inmunodeprimidos. La media de edad suele ser 39 años para los positivos y 58 en los negativos y la prevalencia más frecuente en el sexo masculino. Se localizan más frecuentemente en la cavidad oral, especialmente en los pacientes VIH positivos y otros lugares son el tracto gastrointestinal, ganglios linfáticos y piel. El tratamiento se basa en la quimioterapia (Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina y prednisona).

El linfoma plasmablastico (PBL) es un linfoma de células B maduras, estudios recientes han demostrado una elevada prevalencia de translocaciones MYC que pueden contribuir a su naturaleza agresiva, PBL representa un reto diagnóstico dada su morfología característica y la falta de expresión de CD20, y también un desafío terapéutico, con primeras respuestas a la terapia, pero con altas tasas de recaída y mal pronóstico (3), el virus de Epstein-Barr puede estar estrechamente relacionada con su patogénesis (2), en nuestro caso el estudio serológico fue positivo para VEB y CMV, en pacientes VIH negativos los sitios más comúnmente involucrados son la cavidad oral y el tracto gastrointestinal (3); no hemos encontrado referencias bibliográficas de este tipo de linfoma a nivel del CAE como sucedió con nuestra paciente. Un aspecto importante del tratamiento inicial de PBL es el uso de la quimioterapia, con una buena respuesta a la misma pero con una mala supervivencia. Una gran revisión de la literatura de los casos tratados de PBL muestra una tasa de respuesta global a la quimioterapia del 77% , con un 46 % de los pacientes que lograron una respuesta completa y el 31% una respuesta parcial 3. Nuestro caso fue tratado con QT, pero dado la edad de la paciente y su estado de salud, el tratamiento empleado en la quimioterapia se centro en ciclofosfamida oral a dosis de 50mg a días alternos; el tratamiento radioterápico fue recibido en 30 sesiones, en total 46Gy. A continuación se realizó estudio PET-TAC con trazadores tumorales en el que no se evidenciaba enfermedad maligna macroscópica.

En el momento actual, tras 25 meses desde el diagnóstico con su posterior tratamiento, no hay evidencias de recidiva de ninguna de las dos patologías descritas.

CONCLUSIÓN

El diagnóstico de la otitis externa maligna se basa en una constelación de hallazgos clínicos, de laboratorio, incluyendo biopsia para estudio histopatológico y radiográficos (TAC de peñasco y estudio gammagráfico) lo cual es importante a tener en cuenta para detectar enfermedades que puedan cursar de forma paralela a nuestra sospecha diagnóstica (como ocurrió en nuestra paciente).

REFERENCIAS

1. Bahari A, Jahantigh M, Mashhadi A, Bari Z, Bari AR. Plasmablastic Lymphoma presenting as small intestinal polyposis: A case-report. Iran Red Crescent Med Journal. 2012; 14: 669–675.
2. Hassan A, Kreisel F, Gardner L, Lewis JS Jr, El-Mofty SK. Plasmablastic lymphoma of head and neck: report of two new cases and correlation with c-myc and IgVH gene mutation status. Head Neck Pathol. 2007; 1:150-5.
3. Castillo JJ, Reagan JL. Plasmablastic Lymphoma: A Systematic Review. TheScientificWorldJournal. 2011; 11: 687–696.
4. Morales-Avellaneda T, González-Ramírez AI, Rodríguez-Alfonso B, Mucientes-Rasilla J, García-Berrocal JR, De Diego B. Discordancia clínica-gammagráfica en un caso de otitis externa maligna. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2012;31:267–269
5. Rubin Grandis J, Victor L Yu. UpToDate Malignant (necrotizing) external otitis. Literature review current through: Feb 2014. | This topic last updated: oct 24, 2013
6. Morscio J1, Dierickx D, Nijs J, Verhoef G, Bittoun E, Vanoeteren X, et al. Clinicopathologic comparison of plasmablastic lymphoma in HIV-positive, immunocompetent, and posttransplant patients: single-center series of 25 cases and meta-analysis of 277 reported cases. Am J Surg Pathol. 2014; 38: 875-86
7. Dorwal P, Sachdev R, Mishra P, Guleria M, Pande A, Tyagi N, et al. Extraoral plasmablastic lymphoma detected using ascitic fluid cytology and flow cytometry: a case report with a review of the literature. Acta Cytol. 2014;58:309-17.
8. Sugimoto KJ, Shimada A, Sakurai H, Wakabayashi M, Imai H, Sekiguchi Y, et al. Primary gingival diffuse large B-cell lymphoma: a case report and a review of the literature. Int J Clin Exp Pathol. 2013;7:418-24.

Dermatitis artefacta: una patología con difícil diagnóstico

Dermatitis artefacta: a disease with difficult diagnosis

López Arroyo, Manuel¹, Blasco Morente, Gonzalo², Garrido Colmenero, Cristina², Martínez García Eliseo², Tercedor Sánchez, Jesús²

¹Unidad de Gestión Clínica Salud Mental. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

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

Resumen

La dermatitis artefacta o facticia es una patología de base psicopatológica que usa la piel como modo de expresión, al ser la persona incapaz de verbalizar su malestar interno. Presentamos un caso de esta patología en una mujer de 34 años con lesiones ampollasas en región peribuca de difícil diagnóstico. Este tipo de pacientes acuden en primer lugar a la consulta del dermatólogo constituyendo un reto diagnóstico, ya que niegan cualquier tipo de alteración psíquica. La variabilidad clínica ocasiona gran dificultad diagnóstica y requiere un manejo multidisciplinar y consumo excesivo de recursos y tiempo.

Abstract

Factitious dermatitis is a condition of psychopathological basis using the skin as a means of expression, being the person unable to verbalize their internal unrest. We present a case of this disease in a 34 year old woman with bullous lesions in perioral region are difficult to diagnose. These patients come first consulting dermatologist to constitute a diagnostic challenge because they deny any mental impairment. The clinical variability brings great diagnostic difficulty and requires multidisciplinary handling and excessive consumption of resources and time.

Palabras clave: Dermatitis artefacta; psicocutáneo; facticio

Keywords: Dermatitis artefacta; psychocutaneous; factitious

INTRODUCCIÓN

La dermatitis artefacta (DA) o facticia es una patología en la que las lesiones cutáneas están producidas exclusivamente por acciones del paciente sin ningún motivo racional para este comportamiento, considerándose una manifestación de un trastorno psiquiátrico primario (1,2). Los pacientes con DA son atendidos generalmente en consultas de dermatología, por lo que para su diagnóstico y tratamiento precoz es necesario que el dermatólogo comprenda la psicopatología subyacente de este trastorno (3). Presentamos un caso de DA con difícil diagnóstico debido a la similitud con otras enfermedades cutáneas.

CASO CLÍNICO

Mujer de 34 años de etnia gitana, soltera, sin hijos, con estudios básicos y sin ocupación laboral, la cual convive con sus padres en ámbito marginal con una red social limitada. Entre sus antecedentes médicos presenta hipotiroidismo y fue sometida a cirugía bariátrica hace un año por obesidad mórbida. Consulta por dermatitis perioral pruriginosa, no dolorosa de 15 días de evolución. En el examen físico mostraba costras serosas y placas

circulares con centro oscuro y periferia ampollasas de 0,5-0,6 cm de diámetro, junto con ampollas tensas circulares en labios y región perioral. Fue tratada con aciclovir 200 mg vía oral cada 4 horas durante 5 días ante la sospecha de herpes simple tipo 1. A la semana la paciente no presentaba mejoría y mostraba progresión radial de las lesiones. Las pruebas de laboratorio consistentes en hemograma y bioquímica fueron normales y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para virus herpes era negativa, sospechándose un impétigo ampollasas. Se inició tratamiento con cloxacilina 500mg cada 6 horas vía oral durante 7 días con progresión de las lesiones, a pesar del tratamiento correcto. El cultivo bacteriológico del contenido de las ampollas fue negativo, por lo que dada la evolución tórpida se decidió la hospitalización y la realización de biopsia cutánea con inmunofluorescencia. La histopatología mostró piel normal, siendo diagnosticada de DA. Durante el ingreso, en la exploración psicopatológica destacaba un aplanamiento afectivo e impresionaba de déficit intelectual debido a un lenguaje parco y un discurso pobre ideoverbalmente, además refería una mala dinámica familiar y mostraba escaso insight. Fue tratada con curas locales con antiséptico tópico, uso de mascarilla y psicoterapia breve, sin aparición de nuevas lesiones y curación en 4 semanas. Durante el seguimiento la paciente presentó varias recidivas y reveló que se producía las ampollas aplicando agua oxigenada con una torunda de algodón durante

varios minutos de forma repetida sin argumentar motivos aparentes.



Figura 1. Costras serosas y placas circulares con centro oscuro y periferia ampollosa de 0,5-0,6 cm de diámetro, junto con ampollas tensas circulares en labios, región perioral y mejillas. Visión frontal (a) y lateral (b). Evolución clínica: 1) Día 0, 2) Día 7, 3) Día 20 y 4) Día 45.

DISCUSIÓN

La DA es un trastorno psicocutáneo infrecuente e infradiagnosticado, del que existen escasos trabajos publicados (1,3). Siendo valorado más por dermatólogos que por psiquiatras (1). Es más frecuente en mujeres, con una relación que varía entre 3,1:1 hasta 8:1 y una edad media de 31,2 años (rango entre 9 a 73 años) (1,2). Suele afectar a personas con escasa o nula cualificación laboral, rentas bajas, nivel cultural limitado, solteras, inmaduras emocionalmente y con dificultad en las relaciones interpersonales (1,2). Habitualmente se presenta cuando existen dificultades en el manejo de emociones, alexitimia, conflictos inconscientes, trastornos ansiosos y del humor, antecedentes de abuso sexual, dificultades sociofamiliares y también dentro del espectro obsesivo compulsivo (4). El coeficiente intelectual puede o no estar afectado (5). Las características de las lesiones varían según la creatividad del paciente y el método utilizado, las más frecuentes son excoriaciones y úlceras en zonas accesibles a las manos con cuchillos, cristales, quemaduras con cigarrillos o con trozos de metal; aunque tam-

bién se observan ampollas, costras, hiperpigmentación postinflamatoria, paniculitis y hematomas en cualquier parte de la piel, sin conocimiento de cómo se ha producido la lesión (1,2,5). En nuestro caso se observaron ampollas y costras secundarias a una quemadura química en la cara. El diagnóstico de DA puede ser difícil si el médico desconoce su existencia. Se basa en la imprecisión de la historia clínica, generalmente con lesiones cutáneas de formas extrañas con bordes irregulares y patrón lineal o geométrico, bien delimitadas en la piel circundante sana (1,3). Los pacientes suelen mostrar una indiferencia afectiva y no son capaces de explicar la evolución de las lesiones, ya que, en ocasiones, su estado mental se disocia mientras se automutilan (6). La única finalidad aparente de esta conducta es la adquisición del rol de enfermo sin incentivo externo (7). Las pruebas de laboratorio son normales y la histopatología es inespecífica mostrando con frecuencia características de inflamación aguda como aumento de polimorfonucleares (6,8). El diagnóstico diferencial dermatológico más frecuente es la vasculitis necrotizante, aunque también deben considerarse las enfermedades ampollas de la piel, pioderma gangrenoso, otros tipos de vasculitis, colagenopatías e infecciones (3). En nuestro caso la infección por herpes y estafilococos, así como una posible enfermedad ampollosa fue considerada. Desde el punto de vista psiquiátrico se debe considerar el delirio de parasitosis, el trastorno obsesivo compulsivo, un síndrome de Munchausen (SM), SM por poderes, trastorno somatomorfo y simulación (3,7). El tratamiento se debe realizar en base a un equipo multidisciplinar estableciendo una buena alianza terapéutica, realizando un enfoque biopsicosocial, sin confrontar inicialmente la versión del paciente y construyendo, de manera progresiva, una nueva narrativa común (7). Las medidas dermatológicas deben incluir el cuidado de las heridas evitando su sobreinfección con antisépticos tópicos y, en caso de necesidad, antibióticos o antifúngicos tópicos u orales. Además, siempre que sea posible debemos tapar las zonas afectadas para evitar una nueva manipulación (3). Las complicaciones más frecuentes son las relacionadas con infecciones (2). A nivel psicofarmacológico pueden ser útiles los inhibidores selectivos de la serotonina (ISRS), ansiolíticos y antipsicóticos atípicos a dosis bajas, según los factores precipitantes del cuadro (1). En nuestro caso empleamos antisépticos tópicos, recomendamos el uso de una mascarilla y se realizó una psicoterapia de apoyo. El curso y pronóstico de la enfermedad varía de manera considerable y se relaciona habitualmente con la naturaleza del problema psicopatológico subyacente (4,8).

BIBLIOGRAFÍA

1. Nayak S, Acharya B, Debi B, Swain SP. Dermatitis artefacta. Indian J Psychiatry. 2013;55:189-91.
2. Rodríguez Pichardo A, García Bravo B. Dermatitis artefacta: a review. Actas Dermosifiliogr. 2013;104:854-66.
3. Wong JW, Nguyen TV, Koo JY. Primary psychiatric conditions: dermatitis artefacta, trichotillomania and neurotic excoriations. Indian J Dermatol. 2013;58:44-8.
4. Mohandas P, Bewley A, Taylor R. Dermatitis artefacta and artefactual skin disease: the need for a psychodermatology multidisciplinary team to treat a difficult condition. Br J Dermatol. 2013;169:600-6.
5. Lyell A. Cutaneous artificial disease (a review, amplified by personal experience). J Am Acad Dermatol. 1979;1:391-407.
6. Kumaresan M, Rai R, Raj A. Dermatitis artefacta. Indian Dermatol Online J. 2012;3:141-3.
7. Winship I, Braue A. Dermatitis artefacta presenting as a recurrent skin eruption in a patient with 1p36 deletion syndrome. Australas J Dermatol. 2014;55:90.
8. Pandhi D, Singal A. Bullous dermatitis artefacta. Indian Pediatr. 2013;50:897-8.

Vértigo e hipoacusia como debut inusual de enfermedad celíaca

Unusual presentation celiac disease: vertigo and hearing loss

María Ángeles Moreno Fontiveros¹, María Victoria Rodríguez Acosta², Oscar García Resa¹, Inmaculada Vázquez Cruz¹

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

² Bióloga, Especialista Universitaria en Análisis Clínicos. Hospital Regional Universitario de Málaga.

Resumen

Se describe un paciente de 14 años que presenta un debut muy poco corriente de la enfermedad celíaca (vértigo e hipoacusia), sin ninguno de los síntomas "clásicos" de esta enfermedad. En adultos la clínica digestiva clásica puede no estar presente, siendo más frecuentes las manifestaciones extradigestivas, como las neurológicas. El gran mosaico clínico de esta enfermedad dificulta enormemente su diagnóstico, especialmente en adultos. Sin embargo el diagnóstico precoz del enfermo celíaco mejora de forma exponencial su pronóstico y evolución, obligando a incluir esta enfermedad en el diagnóstico diferencial de múltiples síndromes. Como conclusión, se debería valorar la inclusión de pruebas serológicas de enfermedad celíaca en pacientes con disfunción neurológica de origen desconocido, como se refleja en este caso clínico.

Abstract

A 14 years old man, who begins with an unusual presentation of celiac disease (vertigo and hearing loss), without gastrointestinal symptoms is described. Sometimes in adults the typical gastrointestinal symptoms are not present, its more usual non gastrointestinal alterations, such as neurological symptoms. The mosaic symptoms of this disease difficult diagnosis, especially in adults. Nevertheless, a rapid diagnosis of celiac disease improves the forecast, so it might consider performing specific serological testing for celiac disease in patients with unexplained neurological dysfunction. Therefore, a rapid diagnosis of celiac patient improves exponentially its evolution, forcing include this disease in the differential diagnosis of multiple syndromes. According to several publications, one might consider performing specific serological testing for celiac disease in patients with unexplained neurological dysfunction, as reflected in this patient.

Palabras clave: Enfermedad celíaca; hipoacusia; manifestaciones neurológicas; vértigo

Keywords: celiac disease; gluten enteropathy; hearing loss; neurologic presentation

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca es una enfermedad infradiagnosticada. El diagnóstico precoz de la enfermedad es fundamental, no sólo por la reversibilidad de los síntomas, sino para reducir la morbi/mortalidad a largo plazo, sobre todo linfoma primariamente intestinal y osteoporosis. La forma "clásica" de presentación con síntomas digestivos (diarrea, malnutrición, malabsorción, deshidratación) es prácticamente inexistente en la edad adulta, son mucho más frecuentes las manifestaciones extra-digestivas (anemia, osteopenia, hipertransaminasemia, neuropatía periférica, abortos, astenia, epilepsia, demencia). (1) El paciente de este caso clínico padece un debut poco corriente de la enfermedad celíaca: vértigo e hipoacusia. El vértigo e hipoacusia son síntomas inespecíficos y requieren de un estudio diagnóstico cuidadoso. En el diagnóstico diferencial del síndrome vertiginoso se incluye la enfermedades del Sistema vestibular periférico, del Sistema Nervioso Central, y otras enfermedades sistémicas que pueden originar trastornos vestibulares. La Clasificación de los trastornos

vestibulares propuesta por la Comisión de Otoneurología de la Sociedad Española de ORL describe las siguientes entidades como causas de vértigo recurrente con hipoacusia: enfermedad de Meniere, migraña tipo basilar, enfermedad autoinmunitaria del oído interno, neurosífilis-otosífilis y fistula perilinfática (2). Sin embargo, no incluye la enfermedad celíaca como causa de trastorno del equilibrio. La asociación entre enfermedad celíaca e hipoacusia, aunque poco frecuente, ha sido ya descrita. (3) En cambio, sólo se la logrado encontrar una publicación que describa la asociación de esta enfermedad con vértigo (4) tras realizar una completa búsqueda bibliografía en PubMed y EMBASE.

CASO CLINICO

Paciente varón de 14 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés. Acude a su médico de Atención Primaria por presentar desde hace aproximadamente 15 días, episodios de

vértigo (sensación giro de objetos). Desde el comienzo del cuadro el paciente ha acudido a urgencias en varias ocasiones, en una de las cuales se solicita TAC craneal, sin resultados patológicos.

Paciente varón de 14 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés. Acude a su médico de Atención Primaria por presentar desde hace aproximadamente 15 días, episodios de vértigo (sensación de giro de objetos) de 15-30 minutos de duración, a cualquier hora del día y de aparición espontánea. No pérdida de conciencia ni de equilibrio. Posteriormente aparece en menos de una hora, cefalea generalizada, pulsátil, intensa de menos de 4 horas de evolución. Mejora con analgésicos habituales y el descanso, limita sus actividades diarias. Astenia intensa y pérdida de peso. Astenia intensa, que afecta a su vida diaria y pérdida de peso. No fenómenos visuales ni complejo vegetativo acompañante. La cefalea no le despierta por la noche. No dolor abdominal, ni alteración en las deposiciones. En la última semana, el cuadro se acompaña de hipoacusia derecha que se va intensificando progresivamente. Durante el comienzo del cuadro el paciente ha acudido a urgencias en varias ocasiones por este cuadro, en una de las cuales se solicita TAC craneal, sin resultados patológicos.

Exploración:

Buen estado general, palidez de piel (no de mucosas). ACR normal. No nistagmus. En la exploración ORL se observa retracción timpánica izquierda. Maniobra de Dix-Hallpike y maniobra McClure negativas. Exploración neurológica sin hallazgos patológicos. No alteración de la marcha y test de Romberg negativo.

Plan de actuación:

Se solicita analítica y se deriva a servicio de Otorrinolaringología (ORL).

Analítica: Hemograma, perfil bioquímico, renal, lipídico, y TSH normales. Serología VEB y CMV negativos. Ac IgA Antitransglutaminasa: >128 U/L (0-8). Ac IgA Antigliadina 19 U/L (0-12).

Ante la sospecha de enfermedad celíaca se deriva a servicio de Medicina Interna donde se amplía el estudio analítico: Antidemolisis Ig A positivo +++, HLA DQA1 Clase II 03:01, HLA DRB1 CLASE II ENF CELÍACA 05:01, HLA-DQB1 02:01, HLA-DQB1 03:02. El paciente presenta dos de las combinaciones de alelos HLA de riesgo para celiacía. Por todo ello se confirma la sospecha de enfermedad celíaca y empezamos el tratamiento. Se retira completamente el gluten de la dieta, dando consejo dietético tanto a la familia como al paciente.

En el servicio de ORL se confirma hipoacusia neurosensorial bilateral moderada y componente transmisivo leve en oído izquierdo. RMN conducto auditivos internos y cerebral sin hallazgos patológicos.

Evolución: Tras comenzar el tratamiento, el paciente mejora progresivamente. Al tercer mes, el paciente se encuentra totalmente asintomático, desapareciendo las cefaleas, las crisis de vértigo y recobrando una audición normal (Audiometría normal al segundo mes). También van disminuyendo los niveles de Ac IgA anti-transglutaminasa, siendo a los 6 meses de 19 U/L (0-8).

DISCUSION

La enfermedad celíaca (EC) es un desorden sistémico con base inmunológica causado por la ingesta de gluten y otras proteínas similares que afecta a personas con predisposición genética⁵. La EC tiene una expresión clínica muy variable. Se puede presentar tanto como una sintomatología florida como de forma completamente asintomática (EC silente). Aunque los síntomas digestivos son bien conocidos (diarrea, dolor abdominal, anorexia, vómitos...), son más comunes en adolescentes y adultos las manifestaciones extra-intestinales. Las manifestaciones extradietéticas son muy variadas (tabla 1) (6). Dentro de las manifestaciones ex-

traintestinales destaca la anemia ferropénica, osteoporosis, dermatitis herpetiforme y trastornos neurológicos como neuropatía periférica, convulsiones y ataxia.

HEMATOLOGICAS	<ul style="list-style-type: none"> Anemia (Ferropénica o mixta) Déficit de factores de coagulación (vitamina K dependientes)
SISTEMA REPRODUCTOR	<ul style="list-style-type: none"> Abortos Infertilidad
HEPATICAS	<ul style="list-style-type: none"> Elevación transaminasa Colangitis
SINTOMAS CONSTITUCIONALES	<ul style="list-style-type: none"> Astenia Pérdida de peso
ENFERMEDADES ASOCIADAS	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedades autoinmunes: Diabetes mellitus tipo I, Tiroiditis, Síndrome de Sjogren Nefropatía de tipo IgA Dermatitis herpetiforme Miocardopatía dilatada Osteopenia/Osteoporosis Trastornos neurológicos y psiquiátricos: Ataxia, Epilepsia con calcificaciones intracraneales, Neuropatía periférica, Depresión / Irritabilidad.

Tabla 1. Manifestaciones extradietéticas de la Enfermedad celíaca en edad adulta

El diagnóstico diferencial debe de realizarse con el vértigo posicional benigno de la infancia que es la causa más frecuente de vértigo en niños; así, se estima que su prevalencia es del 2.6% entre los 5 y 15 años⁷ y se considera un precursor de migraña en la edad adulta (8)

La asociación de enfermedad de enfermedad celíaca y alteraciones neurológicas es bien conocida.^(9, 10) Hadjivassiliou et al (11) detectó entre los pacientes con enfermedades neurológicas de origen desconocido, un 57% de títulos positivos de Ac antigliadina y cambios histológicos en mucosa intestinal típicos de enfermedad celíaca. Aunque el mecanismo fisiopatológico aun no se conoce en su totalidad, sabemos que el sistema nervioso es una diana importante donde el daño neuronal, por inflamación reactiva a la gliadina y no por déficit de nutrientes o vitaminas, ocurriendo finalmente cambios degenerativos. Estos casos son difíciles de reconocer, pues las descripciones parten del hallazgo concomitante de enfermedad celíaca y lesión del Sistema Nervioso, central o periférico, precediendo muchas veces la clínica neurológica a la digestiva. La afectación neurológica puede llegar a ser grave, dejando secuelas irreversibles en algunos casos (12).

Las entidades mejor estudiadas son: la ataxia cerebelosa por gluten, la epilepsia occipital con calcificaciones en niños y la neuropatía periférica axonal. La ataxia es el síntoma neurológico que más frecuentemente se ha asociado a la EC (poco frecuente en niños), apareciendo en un 30-40% de los pacientes y su cuadro clínico puede ser indistinguible de otras formas de ataxia cerebelosa (13). La mayor parte de los daños en la ataxia por gluten se produce en el cerebelo y las columnas posteriores de la médula espinal (12). Pero también se han descrito múltiples casos con una extensa y variada miscelánea de síndromes neurológicos y psiquiátricos (demencia, irritabilidad, ansiedad, depresión,...). (6) En este caso clínico, se presenta una manifestación muy poco

frecuente de esta enfermedad, especialmente en el debut, como es el vértigo y la hipoacusia. Entre los síntomas neurológicos de la enfermedad celíaca, a hipoacusia y el vértigo especialmente son extremadamente infrecuentes. Estos síntomas podrían representar una inicial afectación del cerebelo, que si no son detectados y tratados a tiempo, podrían progresar a ataxia (3). En nuestro caso, el vértigo y la hipoacusia desapareció completamente con una dieta estricta libre de gluten, lo cual junto con las pruebas realizadas, nos confirma el diagnóstico de enfermedad celíaca y la asociación de los síntomas presentados con dicha enfermedad.

La prevalencia real de una enfermedad que puede debutar en cualquier época de la vida y que tiene tan variada gama de expresiones clínicas resulta una tarea llena de dificultades, por lo que se supone una prevalencia mayor de la conocida. Debe recordarse que las manifestaciones extraintestinales son las formas de presentación más comunes en el adulto/adolescente por lo que resulta importante que todas las especialidades conozcan bien el mosaico clínico de esta enfermedad para proceder precozmente a su reconocimiento diagnóstico y tratamiento precoz. La detección en edades tempranas es fundamental para frenar el progreso de la enfermedad (9), por lo que se podría valorar la realización de pruebas serológicas diagnósticas en pacientes con disfunción neurológica de origen desconocido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2012;20:2419-26. Página web: <http://coeliac.gr/library/downloads/Docs/Documents/Celiac%20disease-NEJM%202012-2012.pdf>
2. Soto-Varela A, Arán-González I, López-Escámez JA, Morera-Pérez C, Oliva-Domínguez M, Pérez-Fernández N, et al. Clasificación de los vértigos periféricos de la Comisión de Otoneurología de la Sociedad Española de Otorrinolaringología: concordancia diagnóstica y actualización (versión 2, año 2011). *Acta Otorrinolaringol Esp*; 2012 Mar 2;63(2):125–31.
3. Solmaz F, Unal F, Apuhan T. Celiac disease and sensorineural hearing loss in children. *Acta Otolaryngol* 2012;132(2):146-51. Página web: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/00016489.2011.635384>
4. Mohn A, Ricco L, Magnelli A, Chiarelli F. Celiac Disease-associated vertigo and nystagmus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*.2002;34:317-318. Página web: http://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2002/03000/Celiac_Disease_Associated_Vertigo_and_Nystagmus.19.aspx
5. Consani S, Guerrini V, Asteggiante N. Enfermedad Celíaca. Un desafío en Medicina Interna. *Arch Med Interna* 2010;32(1):35-46. Página web: <http://132.248.9.34/hevila/Archivosdemedicinainterna/2011/vol33/supl1/4.pdf>
6. Hernandez L, Green PH. Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2006;8:383-9. Página web: <http://manageceliac.com/Extra%20Intestinal%20Manifestatons%20of%20CD,%202006.pdf>
7. González del Pino B, Femia P, Pérez-Fernández N. Vestibular examination of children with alterations in balance (II): results by pathologies. *Acta Otorrinolaringol* 2011;5:385e91
8. Batuecas-Caletrío A, Martín-Sánchez V, Cordero-Civantos C, Guardado-Sánchez L, Rey Marcos M, Hernández Fabian A, Benito González JJ, Santa cruz-Ruiz S. Is benign paroxysmal vertigo of childhood a migraine precursor? *Eur J Pediatr Neurol* 2013; 17: 397-400.
9. Hernández-Lahoz C, Mauri-Capdevila G, Vera-Villar J, Rodrigo L. Neurogluten: Patología neurológica por intolerancia al gluten. *Rev Neurol*. 2011;53:287-300. Página: <http://www.autism.autismoava.org/archivos/NEUROGLUTEN.pdf>
10. Lionetti E, Ruggiero F, Pavone P. The neurology of coeliac disease in childhood: what is the evidence? A systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2010;52(8):700-707. Pagina web: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-8749.2010.03647.x/full>
11. Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GAB, et al. Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness? *Lancet* 1996;347:369-71. Página web abstract: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8598704>
12. Bürk K, Bösch S, Müller CA et al. Sporadic cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity. *Brain* 2001; 124: 1013-9. Página web: <http://brain.oxfordjournals.org/content/124/5/1013.full>
13. Wills AJ. The neurology and neuropathology of celiac disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 200;26:493-6. Página web abstract: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.0305-1846.2000.00292.x/abstract>

Medicina Intensiva en Zanzíbar (Tanzania) Intensive Medicine in Zanzibar (Tanzania)

Marc Cavallé i Bartolomé

Diplomado en Enfermería por la Universitat Rovira i Virgili y Estudiante de Medicina de la Universidad de Granada.

Estimado editor,

En marzo de 2014, tuve la oportunidad de participar por primera vez en una misión humanitaria como enfermero de Medicina Intensiva y como estudiante de medicina. La organizaba Ned fundación, una ONG valenciana que lleva años trabajando en Kenia y Tanzania, y realiza misiones de forma regular (una casi cada mes), pudiendo garantizar un seguimiento de estas.

Nuestra misión era de Neurocirugía en el hospital principal de Zanzibar, Hospital Mnazi Moja. El equipo estaba formado por 2 neurocirujanos, un residente de neurocirugía, una enfermera instrumentista y el equipo de Medicina intensiva formado por una médico intensivista y dos enfermeros. Nuestro objetivo consistía en operar pacientes con patología aguda neuro-vertebral y garantizar unos mínimos en el postoperatorio, con el fin de que los pacientes pudieran volver a su vida cotidiana, en una sociedad aún muy rudimentaria.

La Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en un país del tercer mundo no es como la que todo el mundo se puede imaginar. Aunque al parecer la del hospital al que acudimos había mejorado en los últimos tiempos sus instalaciones no dejan de ser muy básicas: una sala con 6 camas separadas por unas simples cortinas. Los recursos allí son muy escasos, y esta unidad se considera para pacientes críticos porque dispone de monitores, oxígeno y posee 2 equipos de ventilación mecánica. En la unidad no hay médico presencial y la UCI es atendida por las enfermeras. Los médicos pasan una vez al día a ver a sus pacientes.

A nuestra llegada al hospital, vimos que la misión se dividía en dos actividades casi independientes: Neurocirugía y Medicina Urgencia/Crítica, ya que las necesidades del hospital habían cambiado.

El impacto de integrarse dentro de un mundo diferente al nuestro, tanto a nivel cultural como económico, fue importante. Pasamos por diferentes estados de ánimo, pero sobre todo cabe destacar la sensación de impotencia. Luchar con la tranquilidad de las personas porque no entienden que hay que correr para salvar una vida, porqué para ellos la gente muere y lo aceptan. Explicar cómo administrar un tratamiento y lo importante que es ser minucioso con ello, y darte cuenta que no lo han entendido. Ver que los niños se mueren en tus brazos por enfermedades aquí curables, por no tener un antibiótico adecuado... Un aspecto que nos condicionó en nuestro trabajo fue que el coste de las pruebas eran pagadas por las familias, con lo que antes de pedir una

analítica o placa debíamos hablar con la familia por si la podían pagar. Fue un trabajo duro psicológicamente, donde tuvimos que apartar nuestros sentimientos y agudizar nuestro ingenio.

Consideramos que potenciar la formación de los profesionales sanitarios del centro es una parte fundamental para el progreso de la UCI, así como la presencia de un médico intensivista. Sabemos que este aspecto es más complejo puesto que las posibilidades de formación médica en dicho país en ese ámbito son más bien escasas.

Considero que para completar la formación de los estudiantes de medicina de nuestras facultades participar en estos programas es abrir una ventana a realidades muy distintas a las que aquí conocemos y que hacerlo resulta extraordinariamente útil para contrastar nuestra medicina con la que se practica en otros ámbitos y poder reflexionar sobre ello.

Aún queda mucho trabajo por hacer en el hospital Mnazi Moja, pero con la voluntad y la colaboración de todos, muchas cosas se puede conseguir.

Cefalea hipócnica, a propósito de un caso

Hypnic headache: a clinical case

Cristóbal J. Aguirre-Rodríguez¹, Nuria Hernández-Martínez², Francisco Javier Aguirre-Rodríguez³

¹ Medicina Familiar y Comunitaria. Distrito Almería-Centro

² Diplomada enfermería, Centro de Salud de Vera, Almería

³ Servicio de Pediatría. Sección de Neurología Infantil. Hospital Torrecárdenas. Almería

Estimado Editor:

Presentamos el caso de un paciente de 46 años de edad con cefaleas de varios años de evolución, acude a consulta por referir que el dolor de cabeza le despierta por las noches y siempre sobre las tres o cuatro de la madrugada. El dolor suele ser bilateral, pulsátil y le interrumpe el sueño. Según la intensidad del mismo cede con metamizol 575 mg. vía oral/Rizatriptán 10 mg., en casos más severos necesita acudir a urgencias para tratamiento intravenoso con Diazepam, Metamizol, AINE y oxigenoterapia. El número de episodios actualmente es de dos a la semana, y los refiere muy invalidantes con sono y fotofobia, de una duración de veinte minutos a una hora o más.

Ya estudiado anteriormente en servicio de neurología por migraña, donde se le realizó RMN craneal que estaba dentro de la normalidad al igual que la exploración neurológica.

Se le deriva a revisión con neurología para reevaluación, donde es diagnosticado de cefalea hipócnica, y comienza tratamiento con Indapamida, descartando por el momento el uso de litio.

El síndrome de la cefalea hipócnica fue descrito por primera vez por Raskin (1) en 1988. Es una cefalea primaria muy infrecuente, Raskin, basándose en la periodicidad de los episodios de dolor y en la respuesta al litio, opinaba que la cefalea hipócnica debía tener un mecanismo similar al de la cefalea en acumulaciones, y que en ambos casos debía existir una disfunción del marcapasos biológico (núcleo supraquiasmático del hipotálamo) por alteración en la neurotransmisión serotoninérgica, cuyas características explicadas según su fisiopatología serían: su exclusiva relación con el sueño, el predominio de ataques que emergen del sueño REM, el inicio de los ataques a una hora casi fija cada noche, la eficacia de fármacos que pueden afectar a los ritmos circadianos, tales como litio o melatonina y la tendencia a que este síndrome ocurra en personas de edad media o avanzada, casi siempre en mayores de 50 años.

Raskin (1) describió a 6 pacientes, de ellos cinco hombres en una edad comprendida, entre 65 y 77 años, eran despertados por una cefalea, en tiempos aproximados cada noche o casi todas las noches, a veces el despertar ocurría durante un sueño, algunos de ellos habían tenido antecedentes de migraña, con aura o sin aura. La cefalea era descrita como difusa u holocraneal, en tres de ellos tenía características pulsátiles. Las cefaleas duraban de 30

a 60 minutos. El estudio neurológico era normal. Las cefaleas se habían tratado con diversos fármacos (amitriptilina, propranolol, etc.) persistiendo las cefaleas con la misma frecuencia. Una vez que se hubo prescrito litio en dosis de 300 a 600 mg, la cefalea remitió.

Posteriormente Newman y cols. (2) publican dos nuevos casos en 1990. Sigue habiendo descritos más casos en años posteriores pero es una cefalea primaria bastante infrecuente.

El perfil clínico de la cefalea hipócnica indica que es un dolor de cabeza que suele comenzar en edades avanzadas, se caracteriza por dolores recurrentes, que aparecen durante el sueño, ello motiva que los pacientes se despierten, y se considera que en muchas ocasiones esto coincide con el sueño REM (3).

Goadsby y Lipton⁴ proponen los siguientes criterios diagnósticos:

1. Cefaleas que suceden como mínimo 15 veces al mes durante un mes.
2. La cefalea les despiertan en el sueño.
3. La crisis pueden durar de 5 a 60 minutos.
4. El dolor es generalmente bilateral (aunque se han demostrado casos de dolor unilateral).
5. El dolor no se asocia con fenómenos autonómicos.

Mulero y cols.⁵ proponen que en los próximos criterios incluyan la posibilidad de que el dolor no sea sordo y que aparezca menos de 15 noches al mes; el límite inferior de edad de inicio podría rebajarse a 40 años, encuadrándose aquí el caso clínico que estamos estudiando.

Ya en la primera descripción por Raskin de la cefalea hipócnica se proponía el litio en dosis única como tratamiento de elección, 300-600 mg antes de ir a dormir, con resolución satisfactoria de las crisis. Dodick y cols.⁶ comprueban la eficacia terapéutica de 40 a 60 mg de cafeína antes de ir a dormir, o bien, tomar dos tazas de café, comentan que la toma de cafeína en estos pacientes no influía negativamente en el sueño.

Cristóbal J. Aguirre-Rodríguez
email: cristobaljoseaguirre@gmail.com

También Morales Asín y cols. (7) han comprobado que en otros pacientes había una mejoría notable de las cefaleas con la toma de flunarizina. Ivañez y cols. (8) comunican buena respuesta a indometacina. En resumen ya que el litio es un fármaco no exento de efectos secundarios, sobre todo en personas mayores, es importante constatar las experiencias positivas en otros casos con cafeína, flunarizina o indometacina.

Concluir que según Jiménez-Caballero y cols. (9) la intensidad del dolor en las cefaleas hípnicas es mayor en los varones, aunque debe estudiarse en grupos más amplios, precisando avanzar en la fisiopatología de este tipo de cefalea para encontrar fármacos preventivos más eficaces.

BIBLIOGRAFIA

1. Raskin NH. The hypnic Headache syndrome. *Headache*. 1988 ;28 : 534-536.
2. Newman LC, Lipton RB, Solomon S. The hypnic headache syndrome: A benign headache disorder of the elderly . *Neurology*. 1990;40: 1904-1905
3. Morales F. Hypnic headache syndrome. *Rev Soc Esp Dolor* 1999; 6: 365-369.
4. Goadsby PJ, and Lipton RB. A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other shortlasting headaches with autonomic feature, including new cases. *Brain*. 1997;120: 193-209.
5. Mulero P, Guerrero-Peral AL, Cortijo-García E, Jabary NS, Herrero-Velázquez S, Miranda S, Peñas-Martínez ML, Pedraza M, Fernández-Herranz R. Cefalea hipócnica: características de una serie de 13 nuevos casos y propuesta de modificación de los criterios diagnósticos. *Rev Neurol* 2012;54 (03):129-136.
6. Dodick DW, Mosek AC, Campbell JK.: The hypnic ("alarm clock") headache syndrome. *Cephalalgia* 1998, 18: 152-157.
7. Morales-Asín F, Mauri JA, Iñiguez C, Espada F, Mostacero E. The hypnic headache syndrome: report of three new cases. *Cephalalgia*, 1998; 18: 157-158.
8. Ivañez V, Soler R, Barreiro P. Hypnic headache syndrome: a case with good response to indomethacin. *Cephalalgia*, 1998; 18 : 225-226.
9. Jiménez-Caballero PE, Gámez-Leyva G, Gómez M, Casado-Naranjo I. Descripción de una serie de casos de cefalea hipócnica. Diferenciación entre sexos. *Rev Neurol* 2012;54 (06):332-336.

El administrativo en la dirección del Centro de Salud

The administrative center in the direction of health

Isabel M^a Rojas Bruno

Técnico Especialista en la rama Administrativa y Comercial. Unidad de Gestión Clínica Algeciras-Sur "Saladillo".
Área de Gestión Sanitaria Campo de Gibraltar. Algeciras (Cádiz).

Estimado editor:

En los centros de salud o unidades de gestión clínica se realizan tareas de dirección, a través de los administrativos, como solicitudes de ley de dependencia (1), gestionar peticiones de mamografías, TAC, densitometrías, elecciones de especialistas, envío de documentación, notas interiores a contabilidad, a alimentaria (partes de mordeduras), a sanidad ambiental (hoja de residuos y de tratamiento de desratización, desinsectación y desinfección), a cargos, a personal y farmacia (2); tramitar las citas de los usuarios para el cirujano maxilofacial, el psiquiatra, pruebas de citologías, y la libre elección de especialista (3) entre otras. Gestionar consultas de inspecciones, resultados de pruebas, recepcionar y remitir reclamaciones (4), cursar solicitudes con personal para altas, bajas, contratación, adjuntar parte de lesiones al juzgado, partes médicos al I.N.S.S. (5), registro de entrada y salida de documentación y archivo de expedientes.

Se caracteriza por ser un trabajo interno, sin apenas relación directa y personal con el usuario. Se vincula con el resto del personal del centro de salud como el director, adjunto, facultativos, enfermeros, matrona, trabajadora social, celadores y administrativos, con los que prepara, gestiona, elabora y proyecta temas importantes.

Se estudiaron las principales tareas administrativas desarrolladas en la dirección del centro de salud (6), durante el periodo comprendido entre el 20 de agosto y el 07 de septiembre de 2012, con dos muestras tomadas aleatoriamente. La primera relacionó aquellos trámites internos con mayor número de gestiones, pero con contenidos distintos en cuanto al destino como partes de lesiones, mamografías y ley de dependencia.

La segunda parte del análisis estudió aquellas actuaciones telefónicas con los usuarios que destacaron por su volumen como citas para conocer los resultados de las pruebas de citologías, cambio de citas de facultativos de atención primaria, y otras llamadas para consultas, o requerir información sobre pacientes no citados para cirugía maxilofacial, psiquiatría, consultas externas, mamografías, etc.

Los resultados del estudio realizado sobre los trámites internos en el centro de salud, con una muestra de 300 actividades (Diagrama 1) destacó el 55% con 165 trámites para solicitar citas

de mamografías, un 27% fue el producto de 81 gestiones para tramitar la ley de dependencia, y finalmente 54 partes de lesiones[7], correspondió al 18% del análisis.

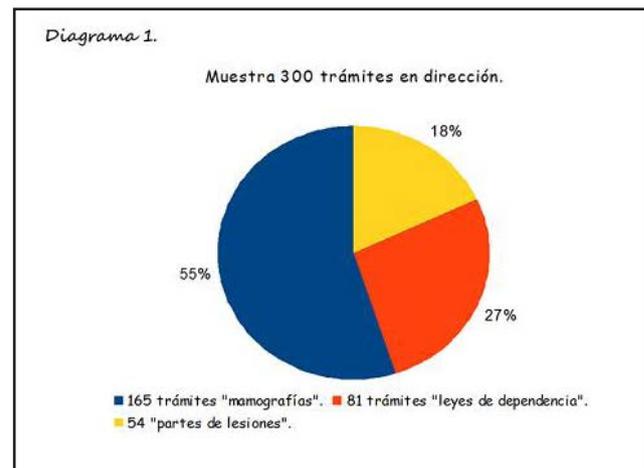


Diagrama 1.

El segundo recorrido, se refiere a las tres ocupaciones seleccionadas en la muestra, englobando 160 actuaciones (Diagrama 2), el 62% que sumó 100 llamadas a los pacientes para recoger los resultados de las pruebas de citología; el 25% se reflejó en 40 variaciones de citas con el facultativo de atención primaria, y un 13% en 20 llamadas variadas, por otros temas distintos.

Aunque se pudo pensar que la principal muestra porcentual hubiese sido las llamadas para cambiar citas con el médico de atención primaria, la segunda línea del estudio indicó que los resultados de las llamadas para recoger las pruebas de citologías, con un 67%, fueron muy superiores, entendiendo que el periodo estudiado coincidió con los resultados de esas muestras que se realizan con regularidad por el hospital, pero no diariamente, de ahí la conclusión del examen.

Este estudio lo ha confeccionado un administrativo que se ha visto en la circunstancia de trabajar en los dos emplazamientos, tanto en atención al público, como en dirección, opinando que el trabajo en dirección es tanto, o más complicado en determinadas ocasiones que el efectuado con el usuario(8), con el privilegio de poder programar las tareas diarias, en la mayoría de los casos, y romper con la monotonía.

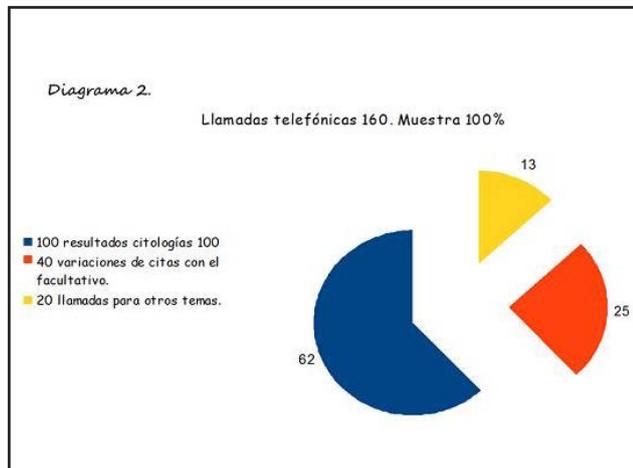


Diagrama 2.

regula el modelo de parte al Juzgado de Guardia para la comunicación de asistencia sanitaria por lesiones. Boletín Oficial de la Junta de Andalucía. 2011;18:8-11. URL:http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/library/plantillas/externa.asp?pag=/contenidos/profesionales/normativas/D3_2011/D3_2011.pdf

8. Ley 2/1998 de 15 de junio, que establece la Atención Primaria de Salud de Andalucía. Boletín Oficial de la Junta de Andalucía 1998; 74: 8306. URL: <http://www.juntadeandalucia.es/boja/1998/74/d1.pdf>

REFERENCIAS

1. Ley 39/2006, de 14 de diciembre, de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las personas en situación de dependencia. Boletín Oficial del Estado 2006; 299 : 44142-56. URL: <http://www.boe.es/boe/dias/2006/12/15/pdfs/A44142-44156.pdf>
2. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado 2006; 178: 28122- 65. URL: <https://www.boe.es/boe/dias/2006/07/27/pdfs/A28122-28165.pdf>
3. Decreto 128/97 de 6 de mayo, de libre elección de médico especialista y de hospital en el Sistema Sanitario Público Andaluz. Boletín Oficial de la Junta de Andalucía 1997; 60: 6253-54. URL:http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/library/plantillas/externa.asp?pag=/contenidos/derechos/LibreEleccion/D128_97_MEyH.pdf
4. Orden de 2 de mayo de 1989, dictando instrucciones en relación con libro de sugerencias y reclamaciones.Boletín Oficial de la Junta de Andalucía 1989; 39. URL:<http://www.juntadeandalucia.es/haciendayadministracionpublica/servicios/normativa/d-consejeria/anteriores/orden02-05-89.pdf>
5. Real Decreto 449/2012 de 5 de marzo, por el que se modifica el Real Decreto 2583/1996, de 13 de diciembre, de estructura orgánica y funciones del Instituto Nacional de la Seguridad Social y de modificación parcial de la Tesorería General de la Seguridad Social. Boletín Oficial de la Junta de Andalucía 2012; 56: 18809-18813. URL: <http://www.boe.es/boe/dias/2012/03/06/pdfs/BOE-A-2012-3158.pdf>
6. Decreto 197/2007 de 3 de julio que regula la estructura, organización y funcionamiento de los servicios de atención primaria. Boletín Oficial de la Junta de Andalucía 2007; 140:10-18. URL: <http://www.juntadeandalucia.es/boja/2007/140/boletin.140.pdf>
7. Decreto 3/2011, de 11 de enero, por el que se crea y

Urticaria aguda causa por el virus de Epstein Barr

Acute urticaria caused by Epstein Barr virus

Cristina Garrido Colmenero, Salvador Arias Santiago, Gonzalo Blasco Morente, Israel Pérez López

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

Estimado editor,

Presentamos el caso de un niño de 4 años, sin antecedentes de interés que consultó por brote de urticaria aguda y angioedema de 3 días de evolución. Una semana antes del inicio del cuadro cutáneo había tenido un episodio de faringoamigdalitis con adenopatías cervicales. A la exploración presentaba placas eritematosas edematosas localizadas en tronco, extremidades y cara (Fig. 1 y 2). El paciente requirió ingreso hospitalario para control del brote de urticaria. Las pruebas complementarias realizadas durante el ingreso mostraron positividad IgM para virus de Epstein-Barr (VEB), siendo el resto de serologías, parásitos en heces y analítica general normales. El paciente realizó tratamiento con prednisolona a dosis descendentes y desloratadina durante 10 días. Tanto el cuadro de urticaria y angioedema como la fase aguda de la infección por VEB tuvieron un curso paralelo remitiendo la sintomatología a las 4 semanas del inicio del cuadro faringoamigdalal.

La urticaria es una reacción cutánea común caracterizada por pápulas eritematosas, edematosas, pruriginosas y efímeras en cualquier lugar de la piel. La urticaria aguda se asocia con síntomas que tienen una duración menor de 6 semanas (1). En la mayoría de los casos no se llega a identificar la causa específica. En los niños, la urticaria aguda es considerada a menudo como una alergia a alimentos o medicamentos, dando lugar a restricciones innecesarias de la dieta o a la eliminación de medicamentos. La identificación de los verdaderos factores causales de la urticaria podría ser muy útil en su pronóstico y tratamiento. Entre el 37% y 58%, de los niños con urticaria aguda tienen infecciones, las más frecuentes son las infecciones respiratorias superiores inducidas por virus (2). Se han descrito casos de urticaria a frigore asociados a infección por VEB (3). En este paciente observamos un claro paralelismo entre la infección por el VEB y el cuadro de urticaria y angioedema. Coincidió en el tiempo la clínica de urticaria y la serología positiva para IgM del proceso infeccioso, remitiendo la urticaria a medida que se producía la seroconversión. Se desconoce el mecanismo por el que aparecen lesiones de urticaria en pacientes con mononucleosis infecciosa. Se ha propuesto una reacción cruzada de la IgM o IgG con la IgE de la superficie de los mastocitos, favoreciendo su degranulación (3). La presencia de episodios de urticaria y angioedema en niños requiere descartar una infección viral.



Figura 1. Placas eritematosas y edematosas en tronco y regiones proximales de miembros. Figura 2. Placas eritematosas y edematosas en miembros inferiores.

REFERENCIAS

1. Wedi B, Kapp A. Urticaria and angioedema. En: Mahmoudi M, editor. Allergy: Practical Diagnosis and Management. New York: McGraw Hill; 2008 p. 84-94.
2. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A et al. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol.* 2004; 21: 102-108.
3. Arias-Santiago SA, Almazán-Fernández FM, Burkhardt-Pérez P, Naranjo-Sintes R. Cold urticaria associated with Epstein barr virus mononucleosis. *Actas Dermosifiliogr.* 2009; 100: 435-6

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES DE ACTUALIDAD MÉDICA

NORMAS GENERALES

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

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

ENVÍO DE MANUSCRITOS

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

NORMAS ESPECÍFICAS PARA CADA TIPO DE ARTÍCULO

ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

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

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

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

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

ARTÍCULO ORIGINAL DE DOCENCIA

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

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

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

ARTÍCULO DE REVISIÓN

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

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

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

CASOS CLÍNICOS

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

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

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

CARTAS AL EDITOR

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

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

CRÍTICA DE LIBROS

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

CARACTERÍSTICAS FORMALES EN LA REDACCIÓN DEL MANUSCRITO

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

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

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

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

- Página inicial o Página de Título

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

- Nombre y Apellidos de los autores

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

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

- Título breve: Sin superar los 50 caracteres

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

- Segunda página o Página de Resumen y palabras clave

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

A continuación se incluirán de 3 a 6 palabras clave.

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

Siguiendo las mismas recomendaciones anteriormente descritas pero en Inglés.

- Texto y Cuerpo del manuscritos con sus diferentes apartados

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

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

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

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

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

- Agradecimientos

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

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

- Suplemento de un volumen: Shen HM, Zhang KF. Risk 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 Clin Biochem.* 1995; 32 (Pt 3): 303-6.

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

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

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

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

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

- Tablas

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

- Figuras

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

RESPONSABILIDADES Y PRINCIPIOS ÉTICOS

TRABAJOS CON PERSONAS Y ANIMALES

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

PERMISOS

En el caso de que el autor o autores de un trabajo quieran presentar algún gráfico, tabla o dato de publicaciones ya presentadas deberán obtener por ellos mismos el permiso correspondiente para poder hacerlo. Dicho permiso tendrá que quedar reflejado por es-

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

DUPLICACIÓN DE MATERIAL

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

CONSENTIMIENTO INFORMADO

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

CONFLICTO DE INTERESES

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

AUTORÍA

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

DERECHOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL Y PROCESO EDITORIAL

COPYRIGHT

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

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

La firma y aprobación del copyright incluirá:

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

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

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

PROCESO EDITORIAL Y DE REVISIÓN

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

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

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

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

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

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

AGRADECIMIENTO Y LISTADO DE REVISORES

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

POLÍTICA EDITORIAL Y PUBLICIDAD

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

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

El Comité Editorial.

Diciembre de 2012.

VII PREMIO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN ONCOLÓGICA MARÍA JULIA CASTILLO CONVOCATORIA 2014

OBJETIVOS

Promover la investigación oncológica

Apoyar su desarrollo científico

Reconocer la labor realizada por los investigadores

EL PREMIO

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

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

CONVOCA



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

COLABORAN



Facultad de Medicina
Universidad de Granada



Real Academia de Medicina y Cirugía
de Andalucía Oriental
Granada

ACTUALIDAD M É D I C A

www.actualidadmedica.es



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