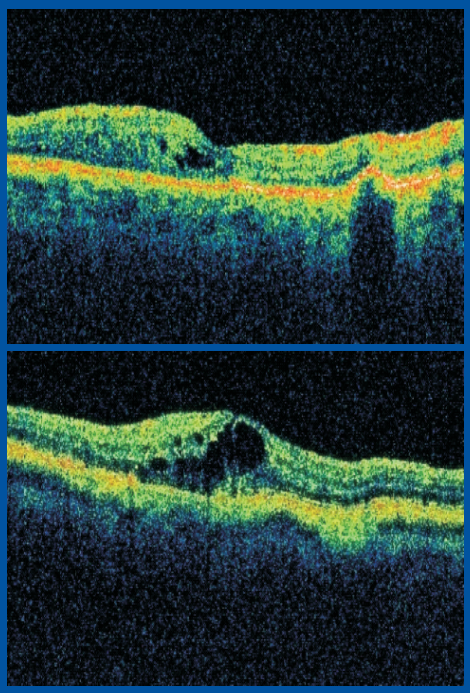
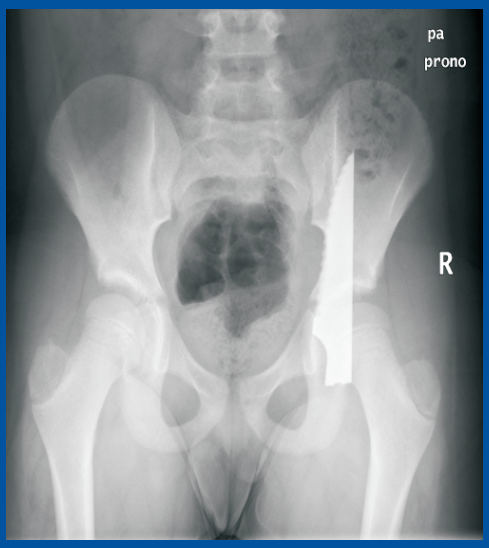
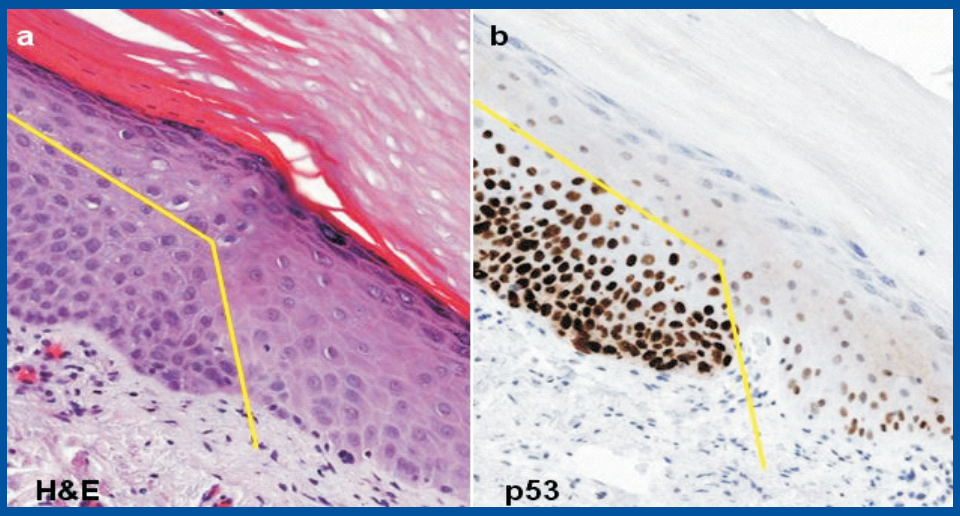
BOLETIN CIENTIFICO HGUCR

Volumen 2 - Nº 3 ● Diciembre 2012







APUNTES DE CIENCIA

Hospital General Universitario de Ciudad Real

QUIENES SOMOS

APUNTES DE CIENCIA

Boletín Científico HGUCR

HGUCR:
C/ Obispo Rafael Torija S/N
13005 CIUDAD REAL
Tlfno: 926 27 80 00

ISSN: 2173-7274

CORRESPONDENCIA:
C/ Obispo Rafael Torija S/N
13005 CIUDAD REAL
Tlfno: 926 27 80 00

PUBLICACION:
Trimestral

DIRECTORES CIENTÍFICOS
Alberto León Martín (Unidad de Apoyo a la Investigación)
Carmen González Martín (Unidad de Investigación Traslacional)

COMITÉ EDITORIAL

EDITOR ADJUNTO
María Palop Valverde (Responsable Biblioteca Médica)

EDITORES ASOCIADOS

Lourdes Porras (S. Medicina Interna)
Francisco Rivera (S.Nefrología)
Juan Carlos Muñoz (Enfermería UCI)
Enrique Palomo (S. Pediatría)
Miguel Angel Alañon (S. ORL)
José Manuel Morales Puebla (S. ORL)
Pablo Menéndez (Residente Cirugía General)
Víctor Baladrón (Residente Anestesia)
Francisco González Gasca (Residente. M. Interna)
Javier Redondo (Anestesia y Reanimación)
Yolanda Torres Sousa (S. Radiodiagnóstico)
Luis Fernando Alguacil (Unidad Investigación Traslacional)
Guillermo Martín Palomeque S. Neurofisiología)
Juan González Pinilla (Residente S. Traumatología)
Inés Gómez (S. Psiquiatría)
Pilar Baos (S. Psiquiatría)
Ana González López (S.Ginecología)

CONSEJO ASESOR:

Ana Ponce (S. Cirugía Vascular)
Miguel Angel Zarca (S.Radiología Vascular)
Antonio Pinardo (S. Radiodiagnóstico)
Elida Vila Torres (S. Neurocirugía)
Carlos Llumiguano (S. Neurocirugía)
Virginia Muñoz Atienza (S. Cirugía)
Esther García Santos (S. Cirugía)
Joaquín Rodríguez (S. Digestivo)
Mª Teresa Martín-Serrano Madrid (S. Fisioterapia)
Pilar Garcia Arroyo (S. Fisioterapia)
Maria Luisa Gomez Grande (S. M. Intensiva)
Ángel Pozuelo (S. Biblioteca)
Raimundo Rodriguez (S. Urgencias)
Rubén Villazala (S. Anestesia y Reanimación)
Francisco Anaya (S. Pediatra)
Natalia Bejarano Ramírez (S. Pediatría)
Esther Lagos (Unidad de Calidad)
María Armenteros (Unidad de Calidad)
Elisabet Salas (Investigadora Unidad de Investigación Traslacional)
José Carlos Villa Guzmán (S. Oncología)
Luis Sáenz Mateos (S. Análisis Clínicos)
Francisco Martín Dávila (S. Anatomía Patológica)
Abel González González (S. Endocrinología)

EQUIPO TÉCNICO:

Lorenzo Flores, José A. Zazo, Rubén Manzano (S. Informática)

APUNTES DE CIENCIA

Boletín Científico HGUCR

SUMARIO

Editorial
3 La Investigación en tiempos de crisis y su gestión en el Sescam.
José Luis de Sancho Martín.

Artículo original
8 Papel del citrato combinado con el fluoruro sódico en la estabilidad de la glucemia en la fase preanalítica.
Luis Sáenz-Mateos, Aurora Úrsula Muñoz-Colmenero, Carmen María Cabrera-Morales
Teodoro Javier Palomino-Muñoz, Amparo Sastre-Gómez, Pilar García-Chico Sepulveda.

17 Análisis de la demanda derivada de pacientes remitidos como nuevos en situación de incapacidad laboral transitoria a nuestra unidad de salud mental.
Ordoñez Fernández M.P., Arévalo J., Carrasco Antuña M.A.

29 Cribado combinado en primer trimestre como método de detección de aneuploidías fetales.
Elena Fernández Fernández, Mª Ángeles Anaya Baz, Salvador Sedeño Rueda,
Rosa Ana Garrido Esteban, Lucia Sánchez Hidalgo, Celia Pérez Parra.

35 Trascendencia científica de los microRNAs.
Pablo Menéndez Sánchez, Pedro Villarejo Campos, David Padilla Valverde,
Santiago Méndez, José María Menéndez Rubio, José Antonio Rodríguez Montes,

Caso clínico
43 Vasculopatía exudativa retiniana (enfermedad de coats). La importancia de la terapia combinada.
Estero Serrano de la Cruz H, López Mesa I, Fernández Ruiz AJ, Halaoui Z.

47 El primer tumor cerebral operado en Ciudad Real.
J.M Borrás Moreno, C. Rodríguez Arias, C. Pastor Sánchez.

51 Hipertrofia virginal mamaria en una niña de 12 años
María Trinidad Alumbreros Andújar, Ana González López, Celia Pérez Parra,
Yolanda Torres Sousa, Rosa Ana Garrido Esteban, Carmen Céspedes Casas.

57 Erupción cutánea tipo “dermatomiositis-like” asociada a tratamiento con hidroxiurea.
Descripción de un caso.
Martín Dávila Francisco, Chaparro Mendoza Carlos, Ramos Rodríguez Claudia.

Imagen del mes
60 Fascitis necrotizante secundario a perforación de carcinoma colorrectal avanzado.
Mª Eugenia Banegas Illescas, Rosa Mª Fernández Quintero,
Mª Librada Rozas Rodríguez, Antonio Pinar Ruiz.

61 Cuerpo extraño en gluteo.
Santamaría Marín Agustín, Monroy Gómez Carmen,
García-Minguillán Talavera Ángela, Reina Escobar David.

Tesis doctoral
62 Evaluación de la terapia de resincronización cardiaca en sujetos con insuficiencia cardiaca grado III-IV de la nyharefractarios a tratamiento farmacológico.
Antonio Alberto León Martín.

LA INVESTIGACIÓN EN TIEMPOS DE CRISIS Y SU GESTIÓN EN EL SESCAM

José Luis de Sancho Martín

Gerente del Hospital General Universitario de Albacete.

Que los hospitales y los centros de atención primaria son centros de salud y conocimiento donde además de tratar de recuperar la salud perdida por los ciudadanos se lleva a cabo en mayor o menor medida investigación epidemiológica, básica, clínica y traslacional es una obviedad, más aún aquellos centros de ámbito universitario como buena parte de los hospitales públicos de España en general y Castilla-La Mancha en particular.

Téngase en cuenta que los mayores activos de que dispone un centro asistencial son los pacientes que atiende y sus profesionales, médicos, biólogos, farmacéuticos, químicos, enfermeras, fisioterapeutas, técnicos, otros profesionales que participan de una forma u otra en los procesos asistenciales, y de otros varios que no siendo asistenciales pueden llevar a cabo igualmente investigación en otras facetas ligadas a los centros asistenciales como los sistemas de información, las tecnologías o la propia gestión o evaluación de servicios de salud.

Algunos centros han sido acreditados en los últimos años por el Instituto de Salud Carlos III como Institutos de Investigación, fundamentalmente los grandes hospitales terciarios de nuestro país y mayoritariamente, los ubicados en las Comunidades autónomas de Madrid, Cataluña y Andalucía entre otras, sin que ninguno de Castilla-La Mancha lo haya sido hasta la fecha, a pesar de algún intento fallido del pasado.

Una faceta de la I+D+i, la innovación, ha tardado años en comenzar a desarrollarse en el conjunto del país y no es ajeno a ello la red asistencial, con todavía escasas iniciativas en marcha, casos de algunos hospitales de Madrid y Cataluña en los últimos cinco años, pero creciendo la inquietud innovadora con fuerza recientemente.

Como reza el titulo del editorial nos encontramos ante una nueva situación para la I+D+i en nuestro País, una crisis global que incide de lleno en el sector sanitario, y muy especialmente en la actividad investigadora en ciencias de la salud, insertándose sobre un contexto, el de la investigación e innovación en España, nunca favorecido tanto como para equipararnos con el entorno europeo de los 17 al que pertenecíamos antes de su ampliación a 25, circunstancia que tuvo el efecto perverso de aparentar que nos equiparábamos en porcentaje sobre el PIB, con los países más desarrollados de Europa, sin haber alcanzado nunca aquellas previsiones de gobiernos anteriores al actual de situarnos en el 2% sobre el PIB.

Con todo, los primeros años del siglo XXI fueron años en los que, aun con reducciones presupuestarias sucesivas, se pudo obtener en el sector de la biomedicina y la biotecnología financiación proveniente de agencias públicas, particularmente el Instituto de Salud Carlos III, a través de las diversas líneas de la Acción Estratégica de Salud (AES), en el marco del Plan Nacional de I+D+i, que posibilita desarrollar las convocatorias nacionales competitivas a las que estamos acostumbrados.

Así mismo en ese contexto, pudieron desarrollarse las redes de investigación RETICS, el subprograma de proyectos de investigación en Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Servicios de salud, los Consorcios de investigación en red, CIBER, o finalmente, la creación del Consorcio CAIBER para el desarrollo de ensayos clínicos no comerciales como primer objetivo de este Consorcio, actualmente en vías de desaparición.

Las ayudas para la generación de infraestructura investigadora del ISC III sirvió a muchos centros de estimulo para generar Unidades de investigación tanto en los hospitales como en los centros de atención primaria y la organización de la gestión de la investigación en torno a modelos de gestión de Fundación en el seno de dichos centros asistenciales posibilitó avanzar significativamente en la captación de fondos públicos y privados, resolver los problemas de gestión a los investigadores, impulsar las becas pre y posdoctorales de jóvenes investigadores o la génesis de bioincubadoras de empresas , así como incrementar la generación de patentes, antes escasas en el ámbito sanitario, o la captación en mayor medida de fondos provenientes del mecenazgo privado.

Paralelamente la actividad investigadora propiciada por la iniciativa privada particularmente por la industria farmacéutica y tecnológica financiando ensayos clínicos en diversas líneas de investigación como la oncología, la neurología, la cardiología, la endocrinología o en las enfermedades raras, así como la financiada por convocatorias específicas

Apunt. Cienc. 2012 VOL 2(3) **ISSN:** 2173-7274

de Fundaciones y Asociaciones como la Asociación Española contra el Cáncer, posicionaron la I+D+i en un razonable contexto que posicionó a nuestros investigadores en una mejor posición internacional en publicaciones científicas de alta calidad, incrementando notablemente su factor de impacto en la práctica totalidad de especialidades y líneas de investigación, participando más en convocatorias europeas de los sucesivos Programas Marco, lo que permitía aventurar un razonable futuro para la investigación biosanitaria de España, aun siendo deficitaria también la financiación privada comparativamente con otros países europeos y más aun con Estados Unidos o Canadá.

¿De que manera está afectando la crisis a la I+D+i en el sector salud? De forma grave y persistente.

El gasto español en I+D+i es en la actualidad del 1,35 % del PIB y el referente europeo que es Alemania está en el 2,8 %. Por mucho que se diga que los presupuestos destinados a investigación crecen globalmente, lo cierto es que parece que decrecerán en 2013 un 7,21% en su conjunto, según el anteproyecto de presupuestos presentado recientemente a discusión parlamentaria. El anteproyecto prevé una reducción del 23% de los fondos no financieros del Programa de Fomento y coordinación de la investigación" y el "Fondo nacional" que integra las convocatorias de proyectos del Plan Nacional de Investigación y las de Recursos humanos pierde cerca de 70 millones de euros, disminuyendo el número de ayudas doctorales respecto de 2011, anulándose convocatorias como la de contratos posdoctorales en el extranjero y retrasando meses la convocatoria de las becas Ramón y Cajal y Juan de la Cierva, que disminuyen también en número significativamente.

Si tenemos en cuenta que también las Universidades públicas están sufriendo consecuencias similares y en buena parte la producción científica de estas está vinculada a su relación con los centros sanitarios convenidos con ellas a través de sus respectivos Servicios de salud, entenderemos que los impactos negativos de esta situación se multiplican.

¿Y como puede describirse esta situación en Castilla-La Mancha y en el Sescam?

Desde la visión de un casi recién llegado a Castilla-La Mancha, proveniente además de Cataluña, una de las CC.AA tradicionalmente con mayor empuje investigador y de un centro hospitalario del mayor prestigio investigador como es el Hospital Universitario Vall d`Hebron , adscrito a la Universidad Autónoma de Barcelona, he de confesar abiertamente que la situación que voy conociendo de la I+D+i globalmente considerada, me trasmite cierto pesimismo, motivo precisamente por el cual he asumido el reto de tratar de mejorar las cosas en el ámbito de los centros y profesionales del Sescam y por qué no del conjunto de la Comunidad.

Para empezar, observo preocupado que falte aquí esa necesaria visión política que se aprecia en Cataluña para, desde sus gobiernos y sea cual sea su tendencia, impulsar la

investigación y la innovación como parte fundamental de la estrategia política para el desarrollo competitivo de un país o región. Está dicho por muchos políticos e investigadores que sin investigación no existe el futuro y esa es la primera premisa a modificar en nuestro entorno. Ciertamente para ello hay que invertir en conocimiento y la crisis lo ha puesto difícil pero es una cuestión de prioridad de país avanzado, más aún cuando es un hecho que se tiene un Sistema Nacional de salud muy evolucionado, con profesionales de primer nivel y reconocido por los ciudadanos.

Obviamente esta situación de crisis está afectando de forma general a toda la comunidad investigadora nacional y Castilla-La Mancha no es una excepción a la regla, lo cual no ha de servirnos de consuelo ni mucho menos, porque se suman otros elementos que en mi criterio agravan la situación en esta Comunidad y en el Sescam.

Lo que yo observo aquí es que Universidad y Sescam no tienen salvo excepciones la necesaria sinergia, más necesaria ahora que nunca, para sumar estrategias conjuntas, recursos humanos o estructuras físicas y que se ha vivido de espaldas sin explotar al máximo el articulado del Convenio firmado en 2003, probablemente por la bisoñez de la UCLA y el diferente momento económico que entonces se vivía. Algo por tanto a corregir urgentemente.

La financiación pública de proyectos ha sido limitada siempre y más en estos últimos años, no llegando de forma rápida a sus promotores por un exceso de burocracia administrativa propiciada por la existencia de organismos “intermediarios” tal vez necesarios pero que no han cumplido con su función a satisfacción de los investigadores. Este ha sido el caso de los entes creados en el pasado como la Fiscam o la más reciente Fundación Socio Sanitaria, adscrita a la Consejería de Sanidad y Bienestar Social, que retienen en exceso los fondos finalistas de los proyectos o ayudas de investigación, incluso siendo promotores de ayudas anuales, que llegan tarde y mal a sus destinatarios finales.

La propia gestión de ayudas , proyectos y ensayos clínicos se ha visto dificultada en mi opinión por la inexistencia de entes “instrumentales” de éxito probado en hospitales públicos y privados de otras CC.AA como son las Fundaciones de Investigación, si exceptuamos la vigente Fundación Nacional del Hospital de Parapléjicos en el ámbito del Sescam.

Este cúmulo de problemáticas tiene a la comunidad científica desorientada y preocupada por su futuro por cuanto se está viendo como desaparecen jóvenes investigadores de nuestros centros sin que podamos hacer gran cosa desde la dirección de los centros sanitarios limitados presupuestariamente por el devenir de la crisis y el déficit acumulado en el pasado reciente en esta Comunidad.

¿Cuáles serían para acabar mis recomendaciones? Pues casi a modo de decálogo estas:

Más visión política de futuro de país propiciando la I+D+i y el conocimiento científico en el Estado y la Región.

Invertir más en Investigación biomédica y biotecnológica, elevando el porcentaje sobre el PIB cada año para reducir la distancia y no incrementarla con los países de nuestro entorno.

Búsqueda de sinergias con otros agentes particularmente la Universidad de Castilla-La Mancha y mayor desarrollo de estrategias, estructuras y proyectos conjuntos, lo que puede conducir a ahorros de costes de funcionamiento de unos y otros (en animalarios, centros de simulación, bioincubadoras de empresas, patentes, etc.).

Fomentar la inquietud investigadora entre los alumnos y los residentes de los Programas MIR,FIR.QUIR,PIR, enfermería y otros desde el inicio de su formación asistencial.

Estimular más la petición de proyectos europeos dentro de los Programas Marco de la Unión Europea, para lo cual se hace preciso un mayor conocimiento de los mismos y cierto nivel de asesoría para su correcta presentación a los evaluadotes.

Simplificar la resolución de convocatorias de las Agencias financiadoras públicas y regionales, la tramitación administrativa de proyectos y agilizar la llegada de los fondos finalistas a sus promotores, exigiendo por otro lado rigor en su cumplimiento.

Agilizar la presentación a los CEIC de los ensayos clínicos y rigorizar la evaluación de los mismos y su tramitación en tiempo “europeo” a la Agencia estatal del medicamento para su aprobación, aspecto este que siempre tiene muy en cuenta la industria farmacéutica en su relación con los centros hospitalarios.

Fomentar el desarrollo de la innovación en ciencias de la salud, tecnologías sanitarias, y sistemas de información y comunicación sanitarios orientada a las nuevas formas de atención de los pacientes, especialmente los afectados por patologías crónicas.

Apostar decididamente por el modelo Fundación de investigación, como instrumento de gestión eficiente de la I+D+i, facilitando el trabajo de los investigadores y siendo estrictamente rigurosos en el control del gasto incurrido a través de sus Patronatos.

Para concluir este breve editorial, creo necesaria la elaboración en Castilla-La Mancha de un nuevo Plan Regional de I+D +i para el periodo 2013-2020, como entiendo ya se plantea el Gobierno regional y la elaboración de un Plan Estratégico de la I+D+i en el ámbito del Sescam, que genere nuevas iniciativas fomentando las sinergias, el mecenazgo entre la población de la Región, la participación de la industria farmacéutica y tecnológica y reilusione a nuestros investigadores y profesionales sanitarios, permitiendo mejorar la competitividad futura de los mismos de cara a la financiación pública y privada de proyectos en mayor medida que en la actualidad.

PAPEL DEL CITRATO COMBINADO CON EL FLUORURO SÓDICO EN LA ESTABILIDAD DE LA GLUCEMIA EN LA FASE PREANALÍTICA.

Luis Sáenz-Mateos, Aurora Úrsula Muñoz-Colmenero, Carmen María Cabrera-Morales
Teodoro Javier Palomino-Muñoz, Amparo Sastre-Gómez, Pilar García-Chico Sepulveda.

Servicio de Análisis Clínicos,
Hospital General Universitario de Ciudad Real.
C/Obispo Rafael Torija s/n.
CP. 13005 Ciudad Real. España.

Autor para Correspondencia:
Dr. Luis Sáenz Mateos
e.mail: txito3@hotmail.com

PALABRAS CLAVE: Ácido cítrico; fluoruro sódico; glucosa; preanalítica; errores.

RESUMEN:

Introducción

La pérdida pre-analítica de glucosa durante las primeras 1-2 horas después de la extracción constituye una gran fuente de error que interfiere tanto en el diagnóstico de diabetes como en el proceso de toma de decisiones clínicas en el manejo de los pacientes diabéticos. El tratamiento preanalítico estandarizado (i.e.: centrifugar las muestras en centrífugas refrigeradas y mantener el plasma, tras su pronta separación, en hielo picado) no es una solución adecuada para los 51 puntos de extracción periférica (PPOREs) de nuestra área. Una vez que ha sido probada que la acidificación de la sangre en tubos de fluoruro sódico inhibe rápidamente la glucólisis, nuestro objetivo es estudiar en nuestro entorno si los niveles de glucosa sanguínea en tubos de fluoruro-citrato se mantienen estables durante dos horas tras su extracción.

Material y Métodos

El estudio se realizó sobre 25 pacientes, seleccionados entre los que acuden a nuestra unidad de extracción. Dos tubos con heparina de litio y dos de fluoruro-citrato se extrajeron a cada paciente. Las parejas de tubos fueron almacenados durante una o dos horas en condiciones de transporte de muestras, previamente a su centrifugación y a la determinación de glucosa. Para la comparación de los niveles de glucosa se utilizó la t de Student de datos apareados.

Resultados

Los datos de la comparación mostraron que, en los tubos de heparina de litio, los niveles de glucosa tras una hora de almacenamiento eran en media aproximadamente 8 mg/dL superiores a los almacenados dos horas tras la extracción. ($p<0.05$). No se observaron diferencias significativas en los niveles de glucosa entre ambos tiempos de almacenamiento en los tubos con fluoruro-citrato.

Apunt. Cienc. 2012 VOL 2(3) **ISSN:** 2173-7274

Conclusiones

Concluimos que los tubos con fluoruro-citrato presentan una excelente alternativa al tratamiento preanalítico estandarizado, para estabilizar la glucosa durante las dos primeras horas.

KEYWORDS: citric acid; sodium fluoride; glucose; preanalytical; errors.

ABSTRACT

Introduction

The pre-analytical loss of glucose during the first 1-2 hours after collection constitutes a large source of error that interferes with both diabetes diagnosis and the process of clinical decision-making regarding management. The standardized pre-analytical processing (i.e.: centrifuging samples immediately in a refrigerated centrifuge and placing the removed plasma promptly into an ice slurry) is not a practical solution in our outpatient blood collection area composed of 51 blood collection facilities (PPOREs). As it has been reported that acidification of blood drawn into tubes containing sodium fluoride inhibits glycolysis quickly, our aim is to study in our setting whether glucose level in blood collected into tubes containing fluoride-citrate mixture is effectively preserved within two hours after collection.

Material and methods

The study was carried out from 25 selected outpatients coming to our blood collection unit. Venous blood was drawn into both two tubes prepared with lithium heparin and two tubes containing fluoride-citrate mixture. Pairs of tubes were stored under transport conditions for one or two hours and then centrifuged and analyzed for glucose. Paired Student's t-test was used for glucose levels randomized comparison.

Results

Significance paired Student's t-test revealed that glucose levels in tubes prepared with lithium heparin and stored one hour after collection were higher than those stored two hours after collection by approximately 8 mg/dl on average ($p<0.05$) . There was not statistically significant difference of glucose levels between both times as far as tubes prepared with fluoride-citrate mixture were concerned.

Conclusions

We conclude that drawing blood into tubes containing fluoride-citrate mixture to preserve glucose within two hours after collection is an excellent alternative for the standardized pre-analytical processing.

INTRODUCCIÓN:

El proceso del laboratorio clínico está estructurado en tres fases (preanalítica, analítica y postanalítica), formadas por un conjunto de pasos que se ven afectados por distintos errores.

La fase preanalítica consta de un conjunto de procesos difíciles de definir y acotar ya que se desarrollan en distintos espacios y en diferentes tiempos. Esta fase comprende aquellos procesos que tienen lugar desde la solicitud del análisis por parte del médico hasta que la muestra está lista para ser analizada, incluyendo la petición de las solicitudes, la preparación correcta del enfermo, la extracción u obtención de muestras, la identificación, el transporte, la recepción y la preparación de las muestras para su análisis[1].

El transporte de especimenes desde los puntos periféricos de obtención y recepción de especímenes (PPOREs) hasta el hospital es una de las etapas críticas de la fase preanalítica; en los últimos años ha cobrado una gran relevancia al producirse una inevitable centralización de los análisis en grandes laboratorios, normalmente ubicados en los hospitales. Esta situación ha hecho necesario el desarrollo de normativas.

La normativa europea sobre el transporte por carretera ADR (Acuerdo Europeo sobre el transporte internacional de mercancías peligrosas por carretera) de 2009 considera las muestras biológicas como materias infecciosas de categoría B y define los requisitos de los embalajes para el transporte[2].

Por otro lado, la norma ISO 15189 señala que el laboratorio debe asegurarse que las muestras se transportan al laboratorio dentro de un intervalo de tiempo, temperatura y conservantes apropiados que aseguren la integridad de las muestras, garantizando la seguridad de todas las personas que participan en el transporte[3]. Ninguna de estas dos normativas especifica los límites de aceptabilidad de las variables tiempo y temperatura. Sin embargo, la guía del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) H18-A3 de 2004 recomienda un límite máximo de 2 horas para la centrifugación de muestras de suero o plasma[4].

La glucosa es una magnitud biológica objeto de sufrir las condiciones anteriormente mencionadas en la fase preanalítica y por tanto podemos dar un resultado falso de sus niveles con consecuencias negativas tanto a nivel de paciente como a nivel epidemiológico introduciendo ruido[5].

A temperatura ambiente, la glucosa se metaboliza a una velocidad aproximada de 7mg/dl/h, a 4ºC el índice de metabolización es menor y en presencia de contaminación bacteriana y leucocitosis este índice aumenta[6]. Para evitarlo se aconseja que el suero sea separado del coágulo dentro de las 2 horas posteriores a la extracción, en el caso del plasma, centrifugarlo y separarlo dentro de las 2 horas a partir del momento de la extracción y utilizar fluoruro sódico como aditivo para evitar la glucólisis.

La glucólisis es una vía química pH dependiente, el fluoruro sódico (NaF) es un aditivo que actúa inhibiendo el metabolismo celular a nivel de la enolasa, evitando la transformación de fosfoenolpiruvato en piruvato, incluso a pH bajo puede inhibir la incorporación de glucosa al reducir el gradiente de protones. Por estas razones, es considerado como un aditivo esencial para la determinación de la glucemia pero por si solo no previene el decrecimiento inicial de la glucosa. Las enzimas hexoquinasa y fosfofructoquinasa-1 activas en el inicio de la glucólisis poseen un pico de actividad óptimo a pH 8 no observándose actividad de las mismas a pH por debajo de 7. En esta etapa juega un papel importante el aditivo citrato/ácido cítrico, ya que actúa manteniendo el pH de la sangre a un nivel no fisiológico de 5.3-5.9 y por tanto inhibiendo a estas enzimas estabilizando los niveles de glucosa.

En base a estos datos, nos propusimos comprobar la estabilidad de la glucosa en tubos con fluoruro sódico combinados con citrato/ácido cítrico y tubos con heparina de litio simulando las condiciones de transporte de las muestras desde los PPOREs de nuestra área hasta el hospital durante 2 horas.

MATERIAL Y MÉTODOS:

El estudio se realizó sobre 25 pacientes, seleccionados, del punto de extracción, aleatoriamente y en un mismo periodo de tiempo. A cada paciente se le extrajo cinco muestras de sangre para la determinación cuantitativa de glucosa. Los tubos diferían en el aditivo

Apunt. Cienc. 2012 VOL 2(3) **ISSN:** 2173-7274

incorporado, dos contenían fluoruro sódico, citrato/ácido cítrico y EDTA+K2 (*Terumo-Venosafe*) y tres heparina de litio (*Vacuette*). Una de las muestras con heparina de litio fue inmediatamente centrifugada a 3200 rpm durante 10 minutos a su llegada al laboratorio y se determinaron niveles de glucosa en el plasma (glucosa a tiempo 0). Con el resto (dos tubos con fluoruro sódico + citrato y dos tubos con heparina de litio) se simularon las condiciones de transporte de muestras durante una hora (tiempo 1) y dos horas (tiempo 2), puntos en los que se procedió de la misma manera para determinar la glucosa que a tiempo 0.

El análisis de cada grupo de muestras se realizó a la vez para minimizar posibles variaciones analíticas, motivo por el cual la selección de pacientes se tuvo que llevar a cabo en un mismo periodo de tiempo.

La niveles de glucosa en plasma se cuantificaron en el analizador ADVIA® 2400 (ADVIA Chemistry Systems, SIEMENS). El método se basa en un ensayo enzimático, que utiliza las enzimas hexoquinasa y glucosa-6fosfato-deshidrogenasa. La glucosa es fosforilada por el trifosfato de adenosina (ATP) en presencia de hexocinasa. La glucosa-6-fosfato se oxida en presencia de gluosa-6-fosfato-deshidrogenasa, dando lugar a la reducción del NAD para formar NADH. Finalmente, la absorbancia del NADH se mide a 340nm como reacción de punto final.

El método de la hexoquinasa es específico para la medida de la glucosa y no presenta interferencias significativas con la bilirrubina, hemoglobina o triglicéridos hasta niveles elevados.

El análisis presenta un rango analítico entre 0-700 mg/dL, con un coeficiente de variación (CV) del 1.5%.

Para la realización de los tests estadísticos se utilizó el paquete SPSS 11.0. Todas las variables se distribuían normalmente (test de Kolmogorov-Smirnov).

Una vez obtenidos los resultados se compararon los niveles de glucosa de los dos tipos de tubos a los distintos tiempos (1 h y 2 h) mediante el test T-Student para comparación de medias de datos apareados, con el fin de evaluar la estabilidad de la glucosa.

RESULTADOS:

El nivel de glucosa (mg/dL) disminuyó en 19 de las 25 muestras contenidas en los tubos con el aditivo de heparina de litio, después de una hora sin centrifugar simulando las condiciones del transporte de muestras al laboratorio. Tras dos horas con heparina de litio como aditivo el nivel de glucosa disminuye en 24 de los 25 tubos analizados.

En cambio, el nivel de glucosa en las muestras contenidas en los tubos con los aditivos fluoruro sódico y citrato solo disminuyó en 2 de los 25 tubos analizados tanto a la hora como a las dos horas.

En la figura 1 se han representado los niveles de glucosa de todas las muestras en los dos tipos de tubo y en los tiempos estudiados con respecto al nivel de glucosa basal. Se puede observar como la diferencia de glucosa con respecto a la basal, en valor absoluto, es mayor en

todos los puntos que forman la línea correspondiente al tubo con heparina de litio tras una hora sin centrifugar (color rojo, DIF1HEP) que en cualquiera de las dos curvas correspondientes al tubo de fluoruro sódico y citrato (color azul DIF1FLU, tras una hora y rosa DIF2FLU, tras dos horas). Las diferencias son aún mayores en esos mismos tubos tras dos horas sin centrifugar (color verde, DIF2HEP) constatando el consumo de glucosa con respecto al tiempo con el aditivo de heparina de litio.

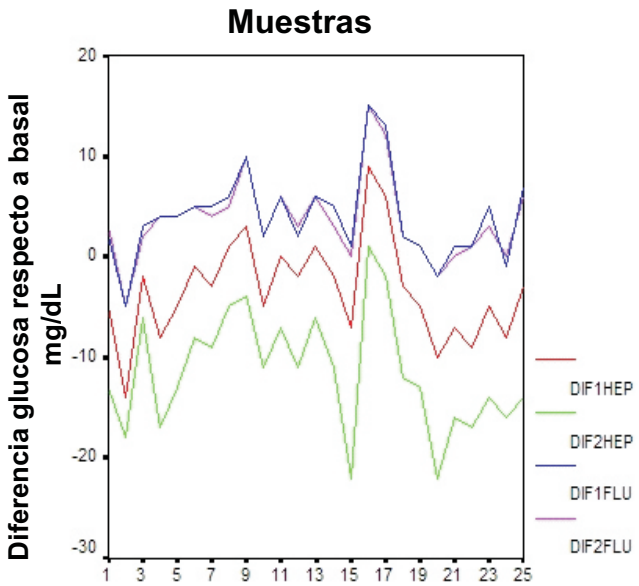


Figura 1. Representación de los niveles de glucosa con respecto a la basal en los distintos tubos en función del tiempo. DIF1FLU corresponde con la glucosa a la hora en tubo de fluoruro-citrato menos glucosa basal,DIF2FLU la glucosa a las dos horas en tubo de fluoruro-citrato menos glucosa basal, DIF1HEP la glucosa a la hora en tubo de heparina de litio menos glucosa basal y DIF2HEP la glucosa a las dos horas en tubo de heparina de litio menos glucosa basal.

Además, la diferencia de glucosa respecto a la basal en los tubos con fluoruro sódico y citrato, apenas varía entre la primera hora y la segunda hora sin centrifugar, como demuestra la superposición de las líneas azul y rosa a lo largo de todo el eje de abscisas (casos de la muestra) en la figura 1. Muy al contrario de lo que ocurre con los tubos de heparina de litio, dónde el espacio existente entre las líneas roja (DIF1HEP) y verde (DIF2HEP) a lo largo de todo el eje de abscisas nos revela una variación, elevada en relación a los tubos de fluoruro sódico y citrato, entre la primera y la segunda hora.

Se observan diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de glucosa media a la hora (98,52 mg/dL de media con una SD de 19,62) y dos horas (90,44 mg/dL de media con una SD de 20,44) en los tubos con heparina de litio ($P<0.05$). No existen diferencias significativas en dichos niveles en los tubos de fluoruro sódico y citrato (105,8 mg/dL con SD 19,3 a la hora frente a 105,5 mg/dL con SD 18,95 a las dos horas).

Estos datos demuestran una gran estabilización de los niveles de glucosa en presencia de fluoruro sódico y citrato a lo largo del tiempo (Figura 2).

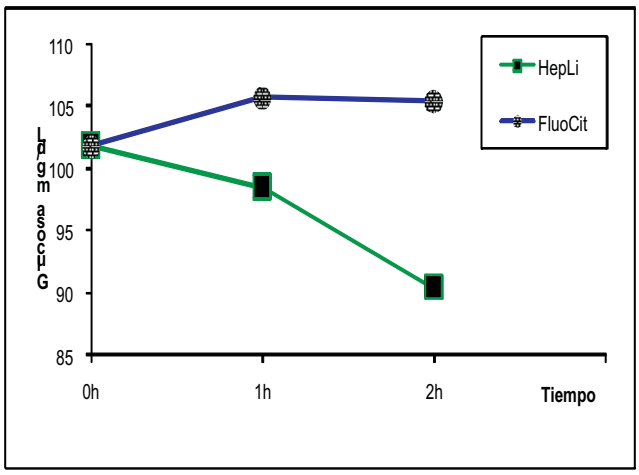


Figura 2. Representación de los niveles de glucosa media en función del tiempo. Se observa como los niveles de glucosa media se mantienen a lo largo de dos horas en los tubos con el aditivo fluoruro sódico + citrato (color azul), mientras disminuyen en los tubos con heparina de litio (color verde).

Apunt. Cienc. 2012 VOL 2(3) ISSN: 2173-7274

CONCLUSIONES:

Como ya comentamos en la introducción, la fase preanalítica se considera la fase más crítica del proceso del laboratorio clínico porque es en la que se produce un mayor número de errores.

La extracción y recogida de muestras no centrifugadas desde los PPOREs de nuestro entorno ha provocado que las muestras biológicas, se transporten y conserven en condiciones que pueden afectar a la estabilidad de las propiedades físico-químicas de sus componentes repercutiendo en la fiabilidad de los resultados. Se entiende por estabilidad de una magnitud bioquímica al periodo de tiempo en el que la magnitud mantiene su valor dentro de unos límites establecidos, conservando la muestra en la que se hace la medición en unas condiciones especificadas. Es importante destacar que la información suministrada por los laboratorios clínicos influye hasta en un 60-70 % en las decisiones clínicas, pudiendo dichas alteraciones influir en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes.

Los niveles de glucemia son utilizados para diagnosticar la diabetes y para identificar pacientes con riesgo de desarrollar ciertas patologías como la diabetes gestacional o la retinopatía diabética[5,7,8]. Los laboratorios clínicos en la determinación de la glucemia, han perfeccionado la fase analítica con el uso de métodos enzimáticos y con analizadores sofisticados obteniendo niveles de imprecisión bajos con coeficientes de variación del 1%-2% en cuanto a métodos individuales y del 3% teniendo en cuenta todos los métodos analíticos[9].

Sin embargo, no se han hecho suficientes esfuerzos en este sentido en la fase preanalítica, donde los niveles de glucosa disminuyen, según diversos autores, entre un 5%-10% durante las primeras 2 horas tras la extracción de la muestra, fundamentalmente por el contacto de los hematíes con la sangre, debido al consumo de metabolitos por las células (glucosa, oxígeno) y por la difusión de líquido intracelular por el fallo de los sistemas de membrana[10,11].

Las guías actuales para laboratorio clínico en el diagnóstico de la diabetes mellitus recomiendan que las concentraciones de glucosa deben ser medidas en suero o plasma separado de las células sanguíneas antes de una hora desde su extracción. Esta recomendación es muy difícil de cumplir para la mayoría de los laboratorios clínicos, puesto que en los PPOREs que se encuentren a cierta distancia habría que centrifugar en origen y transportar las muestras refrigeradas, por lo que se recomienda el uso del fluoruro sódico como aditivo de los tubos colectores para inhibir la glucólisis[12].

El inconveniente del fluoruro sódico es que inhibe a la enzima enolasa, la cual se encuentra muy al final de la vía glucolítica[10]. Las enzimas que están por encima de la enolasa en esta vía, continúan activas y metabolizan la glucosa hasta agotar sus sustratos. La acción antiglucolítica del fluoruro no se produce hasta pasadas 4 horas[13] lo que confirma que este aditivo por si solo no es un agente antiglucolítico efectivo[14].

Existen trabajos que detallan como la acidificación precoz de la glucólisis es capaz de inhibirla[11,15].

La inhibición por acidificación ocurre a nivel de la hexoquinasa y la fosfofructoquinasa, enzimas que actúan muy al principio de la vía glucolítica (Figura 3). Tanto en plaquetas como en eritrocitos y leucocitos, la glucólisis es instantáneamente inhibida cuando el pH de la sangre se mantiene entre 5.3 y 5.9 por la acidificación del tampón citrato. Dicho efecto inhibidor es sostenible durante aproximadamente 10 horas a 25ºC [15,16].

En nuestro estudio simulamos las condiciones de transporte, durante dos horas, a las que son sometidas las muestras de sangre sin centrifugar transportadas desde los PPOREs hasta nuestro laboratorio.

Según nuestros resultados, se produce un descenso de la glucosa media en los tubos de heparina de litio de 3.36 mg/dL y 11.44 mg/dL tras 1 y 2 horas simulando las condiciones de transporte en las muestras sin centrifugar respectivamente. Es destacable que tras una hora se produzca un descenso de los niveles de glucosa en 19 de los 25 tubos y que tras dos horas ese descenso se produzca en 24 de los 25 tubos de heparina de litio. Según lo descrito en la literatura solo por la vía glucolítica en las muestras de sangre, la glucosa disminuye un 5%-7%/h para concentraciones cerca del intervalo de referencia[5]. En valores absolutos, muestras con 100 mg/dL de glucosa durante dos horas a temperatura ambiente puede producirse un descenso de hasta 12 mg/dL[13]. Por lo que estos datos están en consonancia con los resultados obtenidos en este estudio. Sin embargo, en las muestras de sangre contenidas en los tubos con fluoruro sódico combinado con citrato,

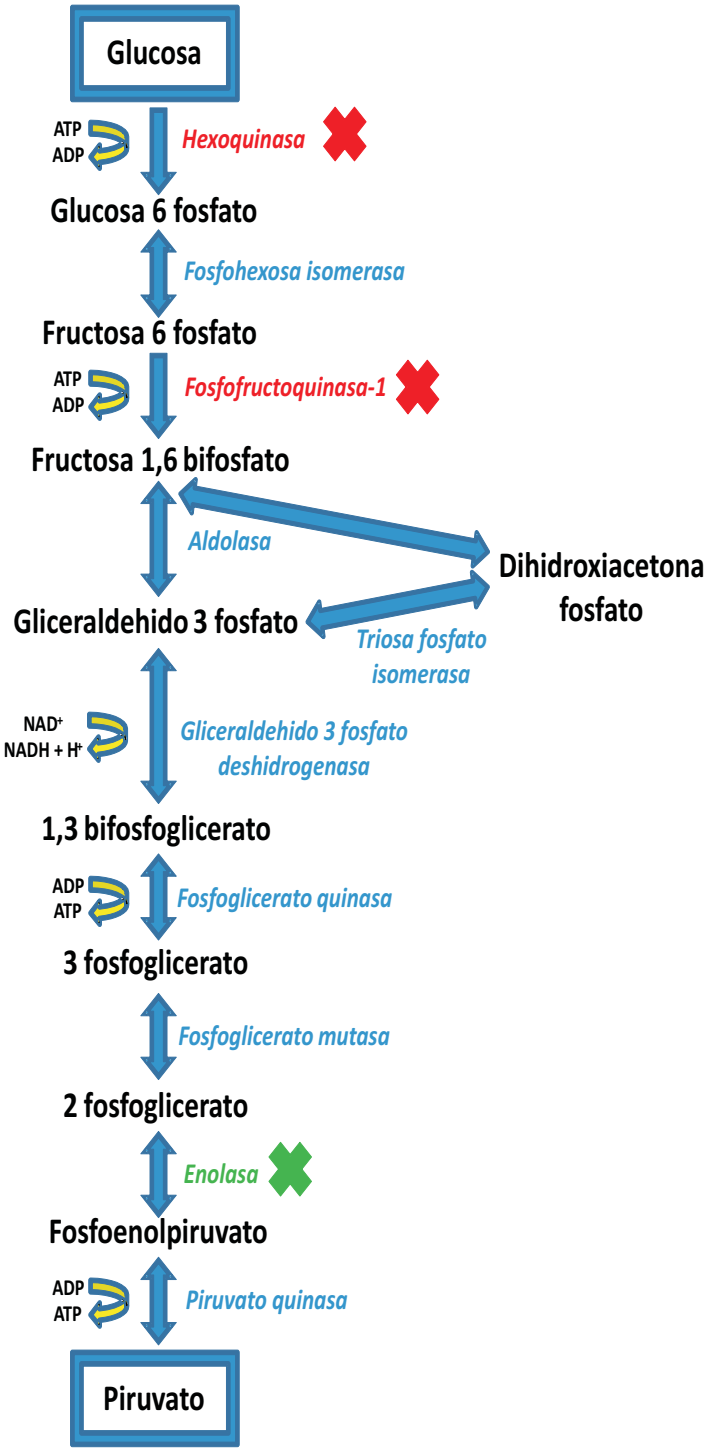


Figura 3. Inhibición de la glucólisis. En rojo al inicio de esta vía, el citrato/ácido cítrico actúa a nivel de las enzimas hexoquinasa y fosfofructoquinasa-1 descendiendo el pH aun nivel no fisiológico y evitando la actividad precoz de dichas enzimas. En verde vemos el nivel al que actúa el fluoruro sódico inhibiendo a la enzima enolasa evitando la transformación de fosfoenolpiruvato en piruvato, paso con el que finaliza esta vía catabólica.

Apunt. Cienc. 2012 VOL 2(3) ISSN: 2173-7274

observamos que la disminución de los niveles de glucosa comparándola con la basal únicamente se produjo en 2 de 25 tubos tanto en la primera como en la segunda hora, constatando que la acidificación de la sangre a través del citrato inhibe la glucolisis en estadios precoces siendo reforzada tal inhibición por el efecto del fluoruro sódico a nivel celular[11].

Resulta curioso que a pesar de la contundencia de los resultados obtenidos en varios estudios con esta mezcla de aditivos (algunos de ellos desde hace más de 20 años), en la actualidad no se utilicen de forma rutinaria en los laboratorios clínicos[11,15,16].

Nuestro laboratorio tiene gran cantidad de rutas para dar servicio a 51 PPOREs de la provincia. Realizamos unas 8800 determinaciones de glucosa mensuales de dichos centros. Dispone de un sistema de gestión de calidad conforme a la ISO 9001:2008[17], certificado desde mayo de 2010 por AENOR y en este contexto uno de nuestros indicadores de calidad preanalíticos para gestionar la mejora es el porcentaje de rutas de transporte de muestras periféricas que llegan antes de las 11 de la mañana; actualmente, un 80% de los transportes llegan antes de esa hora y a pesar del trabajo realizado en la mejora de este indicador es difícil conseguir un porcentaje superior, por tanto muchas de las muestras no son analizadas antes de que haya transcurrido 2 horas desde su extracción.

Estos retrasos suelen ser inevitables y suponen un descenso significativo de la glucemia con consecuencias negativas para los pacientes como hemos descrito.

El procesamiento rápido de las muestras, su centrifugación refrigerada en tubos con gel separador y la utilización de hielo para su transporte por parte de los PPOREs estabilizaría los niveles de glucosa. Pero esta solución en nuestro ámbito no es viable debido al elevado número de muestras a procesar con celeridad, debido al coste que supondría dotar a cada PPORE de una centrífuga refrigerada y a la falta de contenedores con hielo que permitieran inhibir completamente el metabolismo de la glucosa.

Concluimos que en base a los resultados obtenidos en nuestro estudio, los tubos con fluoruro sódico y citrato presentan una excelente alternativa para evitar la glucólisis sin necesidad de centrifugación en el punto de extracción de la muestra. Y quizás podrían ayudar a evitar los falsos negativos de diabetes que se dan con los tubos de suero de gel separador de bioquímica y de plasma de heparina de litio que se usan de manera rutinaria en los envíos de las muestras a los laboratorios clínicos de los hospitales.

Es muy probable que el uso estandarizado de estos aditivos para el nivel de la glucemia ocasione una revisión al alza del punto de corte en el diagnóstico de la diabetes y otras patologías.

BIBLIOGRAFÍA:

1.NCCLS. Aplicación de un modelo de sistema de la calidad para los servicios de laboratorio; Guía aprobada-Segunda edición. NCCLS documento GP26-A2 (ISBN 1-56238-483-X). Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2003.

2.ADR 2007. Acuerdo Europeo sobre el transporte internacional de mercancías peligrosas por carretera.

3.AENOR. Laboratorios clínicos. Requisitos particulares relativos a la calidad y la competencia. UNE-EN ISO 15189:2003. Madrid: AENOR 2003.

4.NCCLS. Procedures for the handling and processing of blood specimens; Approved guideline-Third edition. NCCLS document H18-A3. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2004.

5.Bruns DE, Knowler WC. Stabilization of glucose in blood samples: why it matters. Clin Chem. 2009;55(5):850-2.

6.Knudson PE, Weinstock RS, Henry JB. Hidratos de carbono. En: Davey FR, Herman CJ, McPherson RA, Pincus MR, Threatte GA, Woods GL, editores. Laboratorio en el diagnóstico clínico. New York: Marbán; 2010:211-23.

7.Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26:3160 –7.

8.Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999. 59 p.

9.C-C Chemistry/Therapeutic Drug Monitoring Survey 2008 CHM-11 to CHM-15 for glucose. Surveys 2008:18.

10.Mikesh LM, Bruns DE. Stabilization of glucose in blood specimens: mechanism of delay in fluoride inhibition of glycolysis [Letter]. Clin Chem 2008; 54:930 –2.

11.Gambino R, Piscitelli J, Ackattupathil TA, Theriault JL, Andrin RD, Sanfilippo ML, et al. Acidification of blood is superior to sodium fluoride alone as an inhibitor of glycolysis. Clin Chem. 2009 May;55(5):1019-21. Epub 2009 Mar 12.

12.Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Clin Chem 2002;48:436 –72.

13.Chan AYW, Swaminanthan R, Cockram CS. Effectiveness of sodium fluoride as a preservative of glucose in blood. Clin Chem 1989;35:315–7.

14.Stahl M, Jørgensen LGM, Hyltoft Petersen P, Brandslund I, De Fine Olivarius N, Borch-Johnsen K. Optimization of preanalytical conditions and analysis of plasma glucose. 1. Impact of the new WHO and ADA recommendations on diagnosis of diabetes mellitus. Scan J Clin Lab Invest 2001;61:169–80.

15.Uchida K, Matuse R, Toyoda E, Okuda S, Tomita S. A new method of inhibiting glycolysis in blood samples. Clin Chim Acta 1988;172:101– 8.

16.Uchida K, Okuda S, Tanaka K, inventors; Terumo Corporation, assignee. Method of inhibiting glycolysis in blood samples. US patent 4,780,419. 1988 Oct 4.

17.AENOR. Sistemas de gestión de la calidad. Requisitos. UNE-EN ISO 9001:2008. Madrid: AENOR 2008.

ANÁLISIS DE LA DEMANDA DERIVADA DE PACIENTES REMITIDOS COMO NUEVOS EN SITUACIÓN DE INCAPACIDAD LABORAL TRANSITORIA A NUESTRA UNIDAD DE SALUD MENTAL

Ordoñez Fernández M.P., Arévalo J., Carrasco Antuña M.A.

Servicio de Psiquiatria
Hospital General Universitario de Ciudad Real.
C/Obispo Rafael Torija s/n.
CP. 13005 Ciudad Real. España.

Autor para Correspondencia:
Mª del Prado Ordoñez Fernández
C/ Alarcos, 3 - 1º D
13001 Ciiudad Real. ESPAÑA
e.mail: mpordonez@sescam.jccm.es

PALABRAS CLAVE: Trastorno mental, depresión, bajas laborales, incapacidad temporal.

RESUMEN:

Objetivo: Identificar las categorías diagnósticas y los factores asociados en pacientes remitidos a Salud Mental en situación de Incapacidad Laboral Transitoria (ILT).

Material y Métodos: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, realizado en la Unidad de Salud Mental del Hospital General de Ciudad Real desde diciembre de 2009 hasta diciembre de 2010, sobre las historias clínicas de pacientes remitidos como nuevos en situación de ILT.

Resultados: La impresión diagnóstica de la muestra del estudio fue la siguiente: un 50,4% de los pacientes fueron diagnosticados de trastorno adaptativo; un 15,4% fueron diagnosticados de elaboración psicológica de síntomas somáticos (las antiguas neurosis de renta), diagnóstico incluido por la CIE-10 en el apartado F68.0; un 12,6% de trastorno por ansiedad generalizada; un 5,6% de simulación según DSM-IV-TR; un 2,8% de depresión mayor con síntomas psicóticos; y el resto, en porcentajes bajos (1,4%) TOC, Politoxicomanía, T. personalidad límite, T. de personalidad disocial, T. personalidad mixto, etc. La media de tiempo de baja laboral fue de 5,38 meses; el 79% padecían enfermedades somáticas y, de ellas, un 66,6% eran enfermedades del aparato locomotor. El grupo mayoritario estaba compuesto por mujeres, casadas, con escaso nivel de estudios, que desempeñaban su trabajo como obreros cualificados en el sector servicios.

Conclusiones: No son los trastornos del ánimo primarios los responsables de las bajas laborales prolongadas, ni de la incapacidad permanente, sino los trastornos adaptativos y los trastornos del ánimo secundarios a enfermedades somáticas (principalmente del aparato locomotor).

Keywords: Mental disorder, depression, sick leave, temporary disability.

ABSTRACT

Objective: Identify diagnostic categories and associated factors in patients referred for Mental Health in a situation of temporary disability.

Materials and Methods: An observational, descriptive, retrospective study, held at the Mental Health Unit of the Hospital General de Ciudad Real from December 2009 to December 2010 on the medical records of patients referred as new in a situation of temporary disability.

Results: The diagnostic impression of the study sample was: 50.4% of patients were diagnosed with adjustment disorder, 15.4% were diagnosed with psychological development of somatic symptoms (Compensation neurosis), including diagnosis by ICD-10 in paragraph F68.0, 12.6% generalized anxiety disorder, 5.6% of simulation according to DSM-IV-TR, a 2.8% major depression with psychotic symptoms, and the remainder in low percentages (1.4%) OCD, Polydrug Use, borderline personality Disorder, dissocial personality Disorder, mixed personality Disorder, and so on. The average time off work was 5.38 months, 79% had somatic diseases, of which 66.6% were musculoskeletal diseases. The largest group were women, married, with low educational level, which worked as skilled workers in the service sector.

Conclusions: The primary mood disorders are not responsible for prolonged sick leave, or permanent disability, but the adjustment disorders and mood disorders secondary to medical illnesse(mainly of the locomotor system).

INTRODUCION

La incapacidad laboral es la partida que más gasto genera al Sistema Nacional de Salud. Los trastornos mentales son una importante fuente de incapacidad que provoca una marcada disminución de la calidad de vida y genera costes elevados para los sistemas sanitarios (1, 2, 3).

El Estudio Europeo de Epidemiologia de los Trastornos Mentales [European Study of the Epimediology of Mental Disorders (ESEMeD)] fue desarrollado para poder superar algunas de las dificultades respecto al conocimiento de la prevalencia, carga y cuidados de las personas con trastornos mentales en Europa (1, 2, 3). Este estudio se realizó en seis países europeos (Alemania, Bélgica, Francia, Holanda, Italia y España). El análisis de los resultados del estudio ESEMeD ha puesto de relieve que un 14,7% de la población general de los países encuestados presenta a lo largo de su vida un trastorno del ánimo, un 14,5% un trastorno de ansiedad y un 5,2% un trastorno por uso de alcohol.

La prevalencia-año de estos trastornos fue del 8,4% para los trastornos de ansiedad, el 4,5% para los del estado de ánimo y un 1% para los trastornos relacionados con el uso de alcohol. También se puso de manifiesto que mientras las mujeres presentaron el doble de riesgo que los hombres de sufrir trastornos del estado de ánimo y de ansiedad, éstos doblaron el riesgo de las mujeres respecto a los trastornos por uso de alcohol. Además, la comorbilidad entre trastornos de ansiedad y entre trastornos del estado de ánimo resultó elevada. Entre los factores asociados a la comorbilidad entre trastornos del estado de ánimo y de ansiedad se encontraron el sexo femenino, las edades más jóvenes, el menor nivel educativo, vivir en grandes ciudades, no tener pareja y estar desempleado (1, 2, 3). El estudio permitió constatar que los trastornos mentales son una fuente importante de discapacidad (1).

En los últimos años, la depresión se ha convertido en un objetivo prioritario en Salud pública debido a su elevada prevalencia y a las consecuencias que origina sobre la sociedad en términos de mortalidad, morbilidad y costes económicos (4).

La OMS ha estimado que la depresión produce la mayor disminución en salud en comparación con otras enfermedades crónicas y ha instado a todos los países a aumentar las inversiones y la cobertura de servicios en esta materia. La depresión afecta tanto a los pacientes como al conjunto de la sociedad, ya que tiene un impacto económico en la comunidad que va más allá de los costes directos vinculados con el uso de servicios sanitarios. La depresión afecta al rendimiento laboral del individuo e implica elevados costes derivados de la pérdida de productividad y del absentismo laboral.

El coste total de la depresión en Europa se ha estimado en 118 billones de euros y la mayor parte de la cifra (61%) se debe a los costes indirectos relacionados con bajas por enfermedad y pérdidas de productividad . La carga económica de la depresión en España ascendería a 5.005 millones de euros anuales, con una distribución por categoría de recursos muy parecida a la europea (5).

Según el estudio de Sobocki (6, 7, 8), el coste por paciente varía significativamente de unos países a otros, siendo los países con mayores ingresos nacionales y mayor gasto público en salud per cápita los que presentan mayores costes. Suiza, Alemania y Francia superaron los 2.000 euros por paciente en atención médica y tratamiento farmacológico, mientras que en España se reduce a 1.000 euros por paciente(5).

En diferentes estudios nacionales e internacionales se constata que la depresión es la segunda causa de incapacidad laboral transitoria, por detrás de las disfunciones del aparato locomotor (5, 9), siendo más prevalente en mujeres, con bajo nivel de estudios, con trabajos escasamente cualificados y en situación de desempleo, baja laboral o incapacidad (3).

En un estudio realizado en nuestra Area sobre el análisis de la demanda derivada a nuestra Unidad de Salud Mental, se confirmó que un 28,2% de los pacientes derivados como nuevos, se encontraban en situación de baja laboral (10). Las bajas laborales por trastornos mentales, ponen en compromiso al médico derivante, quien al carecer de pruebas verdaderamente objetivas y de abordajes estandarizados prefieren que Salud Mental determine la duración de la incapacidad (11).

En la encuesta de opinión realizada en nuestra Area sanitaria a los profesionales de Atención Primaria, se detectó que el 66,7% de los médicos del nivel primario consideraban el tiempo de baja laboral como un factor determinante a la hora de derivar a un paciente a la Unidad de Salud Mental (12).

Pero, ¿qué tipo de trastornos padecen los pacientes remitidos a nuestra Unidad de Salud Mental en situación de Incapacidad Laboral Transitoria (ILT)? ¿son depresivos, son neuróticos de renta, son simuladores?.

Apunt. Cienc. 2012 VOL 2(3) **ISSN:** 2173-7274

Nos proponemos con el presente estudio identificar las categorías diagnósticas y los factores asociados en los pacientes remitidos a Salud Mental en situación de ILT.

MATERIAL Y METODOS:

El estudio responde a las características de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

La investigación se llevó a cabo en la Unidad de Salud Mental (USM) del Hospital General de Ciudad Real (HGCR). Dicha Unidad dispone de seis psiquiatras (cinco F.E.A de psiquiatría a tiempo total y un Jefe de Servicio a tiempo parcial), cinco psicólogos, un asistente social a tiempo parcial, tres D.U.E y un administrativo. La USM del HGCR cubre la atención en Salud Mental de una población de 158.280 habitantes (excluida la población infanto-juvenil.

Para la realización de este trabajo se analizaron las historias clínicas de aquellos pacientes derivados como nuevos en situación de baja laboral a las consultas de los autores del estudio desde diciembre del 2009 hasta diciembre del 2010.

Para el estudio se diseñó una hoja de recogida de datos con las siguientes variables: edad, sexo, estado civil, nivel de estudios, sector en que desempeña su trabajo, cargo que ocupa, edad en la que comenzó a trabajar, ambiente afectivo en la infancia, nivel económico en la infancia, antecedentes familiares psiquiátricos, antecedentes familiares de incapacidad, enfermedades somáticas, síntomas dolorosos y sus causas, antecedentes psiquiátricos, motivo de derivación, tiempo de baja laboral, expectativas de incapacidad, síntomas psiquiátricos, impresión diagnóstica, tratamiento psiquiátrico pautado por el médico derivante, respuesta al tratamiento, desencadenantes, cuidado de familiares enfermos y ambiente familiar.

ANALISIS DE LOS DATOS:

Los datos se recogieron en una Base diseñada por la Unidad de Apoyo a la Investigación con el fin de realizar un análisis descriptivo de los mismos. Para la recopilación y el volcado se utilizó el Excel y para el tratamiento estadístico el SPSS, versión 15.0.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se remitió para valoración y aprobación al comité ético de investigación clínica del hospital, siendo valorado favorablemente en el Acta 2/2011.

No se realizó ninguna intervención sobre el paciente y sólo se recogieron datos no identificativos por los autores responsables del estudio. Los datos fueron debidamente codificados de forma que no se pudiese acceder a la información de carácter personal.

RESULTADOS

A.- FRECUENCIA ESTADÍSTICA

A.1.- Datos generales

De los 705 pacientes atendidos como nuevos en la consulta por los autores del estudio, 71 de ellos acudieron en situación de baja laboral;

La media de edad fue de 45,14 años. Un 66,2% eran mujeres. El mayor porcentaje correspondía a casados: 62%.

Un 2,8% no había sido escolarizado; el 19,7% había cursado estudios primarios incompletos; el 22,5% había finalizado los estudios primarios; el 8,5% contaba con el bachillerato finalizado. Aunque la cifra más elevada la componía el grupo que había realizado estudios de formación profesional, que suponían el 28,2% de la muestra(70% FP1 y 30% FP2); si sumamos los no escolarizados ´con los que han cursado estudios primarios incompletos y completos obtenemos un porcentaje del 44% lo que significa que la mayoría cuenta con bajo nivel de estudios. El 11,3% de la muestra había cursado estudios medios y solamente un 7% tenía estudios superiores (es curioso reseñar que el 100% de este colectivo estaba compuesto por profesores de enseñanza). (figura 1)

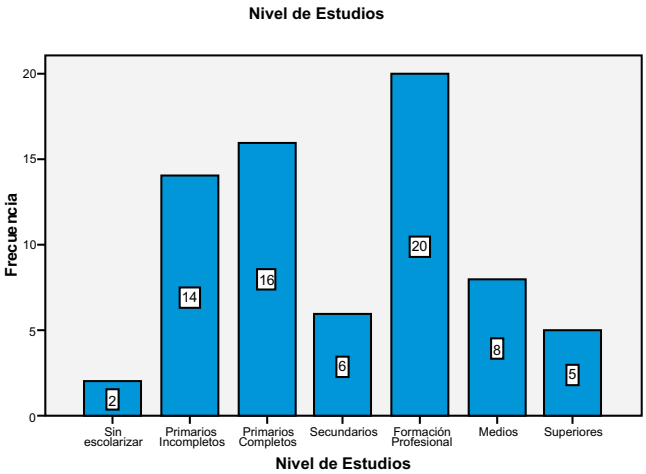


FIGURA 1: Nivel de estudios de la muestra.

El 84,3% desempeñaba su actividad laboral en el sector terciario (servicios); un 10% en el sector secundario (industria) y un 5,7% en el primario (agricultura). El mayor colectivo estaba compuesto por obreros cualificados (peluqueros, cocineros, comerciales, oficiales de albañilería), grupo que suponía un porcentaje del 30,8%. Los obreros no cualificados (limpiadoras, peones albañiles) representaba el 19,6% del total, seguidos de auxiliares administrativos (el 11,2%), auxiliares clínicos (el 9,8%), empresarios autónomos (el 6%) técnicos medios (el 8%), y técnicos superiores (el 7%).

En cuanto a la edad de inicio de la actividad laboral, aunque la media es de 19,8, la moda es de 14 y el rango mínimo de 11 (FIGURA 2 y TABLA 1).

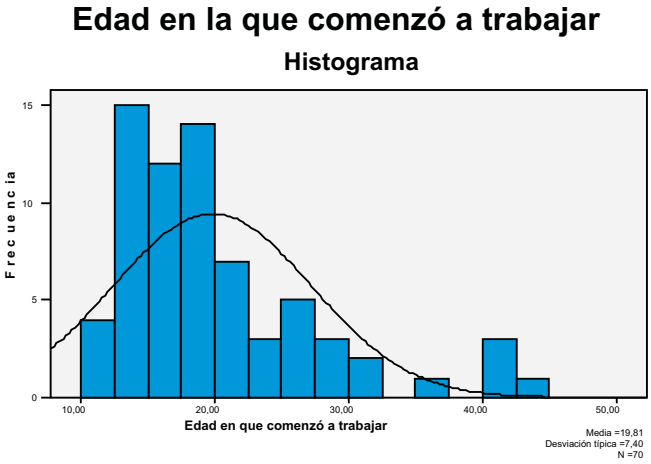


FIGURA 2: Edad de inicio de vida laboral de la muestra global.

Edad en que comenzó a trabajar

N	Válidos	70
	Perdidos	1
Media		19,8143
Mediana		18,0000
Moda		14,00
Desv. típ.		7,40014
Varianza		54,762
Rango		32,00
Mínimo		11,00
Máximo		43,00

Apunt. Cienc. 2012 VOL 2(3) **ISSN:** 2173-7274

Con respecto al ambiente afectivo en la infancia, el 52,1% de los pacientes valoraba como bueno el apoyo afectivo recibido en la infancia; otro 22,5% lo valoró como aceptable, pero un 25,4% valoró ese apoyo afectivo como carenciado (el 2,8% de ellos informó malos tratos físicos en la infancia).

Los datos del ambiente económico en la familia de origen muestran que el 16,9% valoraba el nivel económico como bueno, un 64% lo consideró aceptable, pero un 18,3% lo estimó como carenciado.

El 57,7% no informó de antecedentes psiquiátricos en la familia de origen.

En lo relativo a enfermedades somáticas, el 79% informó de alguna enfermedad somática, de ellos el 60,6% presentaba, en la base del trastorno mental por el que se le derivaba a Salud Mental, una enfermedad del espectro reuma-traumatológico (enfermedades del aparato locomotor). Dentro de estas patologías, las más frecuentes eran las hernias discales que suponían un 19,6% del total, seguidas de artrosis y poliartrosis en un 11,2% de los casos, fibromialgia en un 4,2%. El resto lo componían patologías variadas con muy bajo porcentaje (escoliosis, osteoporosis, atrofia del cuádriceps, condropatía rotuliana, síndrome del túnel del carpo, lumbalgias y raquialgias crónicas, fatiga crónica, etc.).

El 52,1% presentaba otras enfermedades somáticas, todas ellas en porcentajes igualmente bajos: angor, bronquitis asmática, alergias, cáncer, cefaleas, ceguera traumática, colon irritable, EPOC, hernia de hiato, hiper e hipotiroidismo, hepatitis C, SIDA, HTA, diabetes, migrañas, vértigos, síncopes de repetición, etc.

El 28% de los pacientes reconocía consumo de tabaco y el 19,6% consumo de alcohol (de estos consumidores, el 15,4% eran varones y el 4,2% mujeres). Dentro de los pacientes que consumían alcohol, el 28,2% presentaba un consumo diario; el 15,5% un consumo moderado; un 9,9% un consumo leve y un 5,6% un consumo grave. El 2,8% de los pacientes presentaba politoxicomanía (hachís, heroína, cocaína).

El 57,1% de los pacientes padecía dolor como síntoma a destacar; de ellos, un 85% lo presentaba de forma diaria y generalizada.

El 85,9% de pacientes tenía tratamiento psiquiátrico pautado por su médico de cabecera. De este tratamiento, el 91,9% correspondía a ansiolíticos, el 3,2% a antidepresivos y el 4,8% a inductores del sueño. Con dicho tratamiento un 60,6% había obtenido una respuesta parcial, el 18,3% refería una respuesta nula y solo un 8,5% había obtenido una respuesta eficaz.

El 83,1% refirió desencadenantes asociados a sus síntomas psíquicos. Un 26,8% los situaba en conflictos laborales (de ellos, el 4,2%, lo achacaba a *mobbing);* el resto, a estrés laboral, aumento de la presión en el trabajo, cambio de puesto laboral, etc. En un 5.6%, el desencadenante informado fue un accidente laboral; el 2,8% accidentes de tráfico.

Los problemas interpersonales suponían el 21% (4,2% rotura de pareja, un 5,6% problemas en la convivencia –hijos problemáticos, hijos toxicómanos- y en porcentajes bajos, enfermedades y cuidado de familiares, conflictos con familia extensa, etc.). Un 2,4% informó de problemas económicos. El 16,9% de la muestra asumía el cuidado de algún familiar enfermo (padres, hijos, cónyuge).

Por otra parte, el 36,6% de los pacientes contaba con buen apoyo familiar (en su familia nuclear); el 32,4% refería que el apoyo familiar era aceptable, pero el 31% percibía el ambiente familiar de forma muy negativa.

En cuanto al tiempo de baja laboral, la media se situaba en 5,38 meses(FIGURA 3).

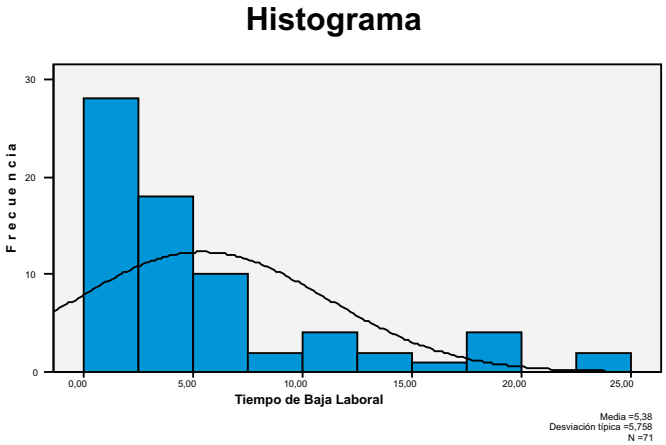


FIGURA 3: Tiempo de baja laboral de toda la muestra.

En lo referente al motivo de derivación que figuraba en el parte de interconsulta, un 44,8% fueron derivados con el diagnóstico de Trastorno adaptativo; un 19,6% por Trastornos por ansiedad; un 22,4% por Trastorno depresivo. El resto, en porcentajes bajos (1,4%), por insomnio, para informe, por duelo, Trastorno somatomorfo, conflictos con el jefe, etc.

El 54,9% de estos pacientes derivados como nuevos tenía antecedentes psiquiátricos. Un 28% había presentado un trastorno adaptativo; un 11,2% un trastorno por ansiedad generalizada; un 4,2% duelo y el resto, en porcentajes bajos (1,4%), Distimia, TOC, Trastornos de conducta, Trastornos por somatización y Politoxicomanía.

Un 21% de la muestra se encontraba en espera de ser evaluados por el Tribunal de Incapacidades.

El 23,9% de los pacientes presentaba claras expectativas de invalidez permanente.

Los síntomas psiquiátricos que presentaban en la exploración eran los siguientes: un 91,5% de los pacientes presentaba ansiedad; un 78,8% síntomas depresivos, un 2,8% síntomas psicóticos y el resto otros síntomas en bajas proporciones (trastorno del comportamiento, impulsividad, agresividad, intoxicación por múltiples sustancias, etc.).

La impresión diagnóstica (emitida por el profesional de salud mental) de la muestra del estudio fue la siguiente: un 50,4% de los pacientes fue diagnosticado de trastorno adaptativo según DSM-IV-TR (de ellos, un 72,9% cumplía los criterios de trastorno adaptativo mixto, un 14,8% un trastorno adaptativo con ansiedad, un 9,6% cumplía criterios para trastorno adaptativo con alteración mixta de las emociones y del comportamiento y un 2,7% un trastorno adaptativo con estado de ánimo depresivo); un 15,4% fue diagnosticado de

Apunt. Cienc. 2012 VOL 2(3) **ISSN:** 2173-7274

elaboración psicológica de síntomas somáticos (Las antiguas neurosis de renta), diagnóstico incluido por la CIE-10 en el apartado F68.0; un 12,6% de Trastorno por ansiedad generalizada; un 5,6% de Simulación según DSM-IV-TR; un 2,8% de Depresión mayor con síntomas psicóticos; y el resto, en porcentajes bajos (1,4%) TOC, Politoxicomanía, T. personalidad límite, T. de personalidad disocial, T. personalidad mixto, etc.

A.2.- Datos relativos a los pacientes diagnosticados de elaboración psicológica de síntomas somáticos (las clásicas neurosis de renta): F.68.0 CIE 10

Los pacientes diagnosticados de elaboración psicológica de síntomas somáticos contaban con una media de edad de 46,27 años; un 63,6% correspondía a mujeres, en el 90,9% casadas.

Un 36,4% no había finalizado los estudios primarios (un 9.1% no había sido escolarizada, un 18.2% había finalizado los estudios primarios, el 27.3% había realizado formación profesional grado 1 y el 9.1% tenía estudios medios) .

El 72,7% trabajaba en el sector servicios con cargos poco cualificados.

La edad en que comenzaron a realizar trabajos remunerados obtuvo como media los 18 años, con una moda de 14.

En lo referente al apoyo afectivo en la infancia, un 36,4% lo valoró como bueno; un 27,3% como aceptable, pero un 36,4% lo valoró como carenciado.

El nivel económico en la familia de origen fue mayoritariamente carenciado: el 45,5% lo valoró como muy deficiente; el 18,2% lo valoró como bueno y el 36,4% como aceptable.

El 72,7% de la muestra no tenía antecedentes psiquiátricos familiares y el 81,9% no contaba con antecedentes de incapacidad en familiares de primer rango.

Es muy significativo que el 90,9% de este grupo presentaba patología del aparato locomotor.

El 45,5% consumía tóxicos (alcohol y tabaco), siendo el alcohol el responsable del 27,3% y el tabaco del 18,2%.

Es de destacar que un 90,9% de ellos aquejaba dolor: el 90% diario y el 10% ocasional. Las causas del dolor eran atribuidas a hernias discales en un 27,3% y el resto, en igual proporción, 9,1%, a patologías variadas: Fibromialgia, Poliartrosis, Espondilolistesis, Mielitis, Condropatía rotuliana, Cefalea, etc.

El 54,6% tenía antecedentes psiquiátricos. De ellos, el 36,4% presentaba antecedentes de Trastorno adaptativo mixto; el 9,1% de Trastorno por ansiedad y el 9,1% de Depresión puerperal.
Es muy llamativo que el tiempo de baja laboral de este grupo obtuvo una media de 9,36 meses .

El 36,4% de este colectivo se encontraba pendiente de ser valorado por el tribunal de incapacidad, pero un 54,5% de ellos manifestaba claras expectativas de incapacidad laboral permanente.

El 100% de los pacientes presentaba, en lo referente a síntomas clínicos, síntomas mixtos de ansiedad y depresión.

Un 90,9% de los pacientes fue remitido con tratamiento pautado por su médico de atención primaria. La respuesta al tratamiento fue nula en el 18,2% y parcial en el 72,7%.

El 81,8% referían algún desencadenante asociado al trastorno del ánimo. Los conflictos laborales suponían el 18,2%; los accidentes laborales el 18,2%; los problemas familiares el 23,7% y el resto, en iguales porcentajes (9,1%), problemas económicos, traslado de residencia, adaptación a la enfermedad.

El 27,3% de este grupo de pacientes asumía el cuidado de un familiar enfermo y el 45,5% valoraba el ambiente en la familia nuclear de forma negativa.

A.3 Datos relativos a los pacientes que sugerían Simulación (Z76.5 DSM-IV-TR)

Los pacientes que recibieron la impresión diagnóstica de Simulación suponían un porcentaje pequeño: 5,6% de la muestra.

La edad media fue de 44,5 años; el 75% eran varones; casados en un 50%. El 75% tenía estudios primarios incompletos y el 25% formación profesional.

El 75% eran obreros no cualificados y trabajaban en el sector terciario.

La edad de inicio de la vida laboral obtuvo una media de 16,25.

El ambiente afectivo en la infancia fue valorado como aceptable en un 50%, pero en otro 50% fue considerado como carenciado. Sin embargo, el nivel económico en la infancia fue calificado como aceptable en el 100% de los casos. Los antecedentes psiquiátricos familiares estaban presentes en un 50% y un 75% presentaba antecedentes familiares de incapacidad.

El 75% de este grupo padecía enfermedades somáticas: de ellos, el 66,6% pertenecía a enfermedades del aparato locomotor y un 33,66% otras(HIV-SIDA y Hepatitis C).

El 75% informaba de consumo de tóxicos (alcohol, opiáceos, hachís, cocaína).El 50% de la muestra tenía antecedentes psiquiátricos (Politoxicomanía), pero un 50% nunca habían sido valorados por dispositivos de salud mental.

El 50% aquejaba dolor diario. Es curioso que el 100% de este grupo verbalizara claras expectativas de incapacidad y el 100% se encontrara pendiente de valoración por el Tribunal de Incapacidades. En cuanto a los síntomas que aquejaban, el 50% de los pacientes refería síntomas vagos, el 25% mostró estado de intoxicación durante la entrevista y el 25% aquejaba trastornos del comportamiento.

En cuanto a la impresión diagnóstica, estos pacientes, además de impresionar de simuladores, en un 75% fueron, también diagnosticados de Trastorno disocial de la personalidad. La media del tiempo de baja laboral fue de 8,75 meses para este grupo.

Apunt. Cienc. 2012 VOL 2(3) **ISSN:** 2173-7274

DISCUSIÓN

Los datos obtenidos sobre la impresión diagnóstica de la muestra resultan llamativos, ya que el 50.4% de los pacientes que acuden en situación de baja laboral son diagnosticados de Trastorno adaptativo.

No son las graves enfermedades mentales las que producen bajas prolongadas, sino los Trastornos adaptativos, lo que puede hacer pensar que pudiera haber una sobreestimación de la depresión como causa de ILT (incapacidad laboral transitoria).

Asistimos a un incesante incremento de las demandas relacionadas con sentimientos de malestar por avatares de la vida cotidiana. El sufrimiento y el dolor inherentes a la condición humana, ya no son entendidos por la población como naturales y adaptativos, sino como patológicos o al menos tratables por un profesional (11).

Otro dato a resaltar es la elevada proporción en la muestra de enfermedades somáticas: un 79% padecía enfermedades orgánicas y, de ellos, el 60.6%, presentaban, en la base de su trastorno mental, una enfermedad del espectro reuma-traumatológico. Todo esto hace pensar que si en la mayoría de los estudios los trastornos mentales constituyen la segunda causa de ILT tras la patología osteo-articular y reumatológica (13), quizá habría que tener en cuenta si las bajas por trastorno mental tienen como diagnóstico principal el trastorno mental o, si en estas bajas, se incluyen los trastornos mentales asociados o secundarios a estas patologías. Es difícil conocer la prevalencia de patología psiquiátrica secundaria a la aparición de una enfermedad. No obstante, la prevalencia de trastornos afectivos diagnosticados entre las personas físicamente enfermas es el doble del de la población general, es decir, entre el 30 y el 50% (según la población estudiada y los criterios diagnósticos). De ellos, 2/3 son Trastornos adaptativos (principalmente con síntomas depresivos y de ansiedad) y el resto cumple criterios de otros trastornos psiquiátricos, principalmente depresión. Se calcula que sólo el 10% de los Trastornos adaptativos se cronifican (duran más de 12-18 meses) y, generalmente para entonces, se han convertido en otro trastorno psiquiátrico, habitualmente una depresión (14).

Un resultado que merece reseñar es la proporción de pacientes que presentan dolor: un 57.1% de los pacientes padecen dolor y, de ellos, el 85% de forma diaria y generalizada y aunque el dolor es una de las percepciones más complejas del ser humano, estando muy influenciado por el estado emocional del sujeto y también por diferentes contingencias ambientales (14), en nuestro estudio es evidente que el dolor está muy probablemente causado por enfermedades del aparato locomotor.

El sexo predominante de la muestra total es femenino (66.2% de mujeres); el nivel de estudios y el cargo que desempeñan también es congruente con los datos de las revisiones (mujeres, con bajo nivel de estudios, con trabajos escasamente cualificados) (1,2,3).

El nivel de estudios se ha asociado a un mayor riesgo de sufrir episodios de incapacidad temporal.

Individuos con niveles formativos inferiores sufren un número de episodios significativamente mayor que aquéllos con formación superior, evidenciándose una relación directamente proporcional entre ambas variables (15).

El 83,1% refirió desencadenantes asociados a sus síntomas psíquicos. Un 26,8% los situaban en conflictos laborales (de ellos, el 4,2%, lo achacaban a mobbing; el resto, a estrés laboral, aumento de la presión en el trabajo, cambio de puesto laboral, etc. En un 5.6%, el desencadenante informado fue un accidente laboral; el 2,8% accidentes de tráfico. Los problemas interpersonales suponían el 21% (4,2% rotura de pareja, un 5,6% problemas en la convivencia –hijos problemáticos, hijos toxicómanos- y en porcentajes bajos, enfermedades y cuidado de familiares, conflictos con familia extensa, etc.). Un 2,4% informó de problemas económicos. El 16,9% de la muestra asumía el cuidado de algún familiar enfermo (padres, hijos, cónyuge). Y aunque no está claro que unas condiciones laborales adversas puedan causar directamente sintomatología depresiva, lo que sí parece cierto es que una presión y un estrés excesivo en el trabajo en pacientes con problemas sociales y/o familiares como acontecimientos vitales estresantes pueden contribuir al desarrollo de una enfermedad depresiva (13).

Son de destacar los datos obtenidos en el grupo diagnosticado de elaboración psicológica de los síntomas somáticos (F68.0).

El 90,9% de estos pacientes presentaban patología del aparato locomotor y el mismo porcentaje aquejaba dolor asociado a esta patología. El grupo mayoritario estaba constituido por mujeres casadas con bajo nivel de estudios y trabajos poco cualificados.

La edad a la que comenzaron a realizar trabajos remunerados obtuvo como media los 18 años y como moda los 14 años. El tiempo de baja laboral de este grupo obtuvo una media de 9,36 meses.

Estos datos, aunque muy limitados por el escaso tamaño de la muestra y por la, nos llevan a reflexionar que quizá no sean los trastornos del ánimo primarios los responsables de las ILTs prolongadas y de las expectativas de invalidez permanente, sino los trastornos del ánimo secundarios a enfermedades somáticas y, sobre todo, a enfermedades del aparato locomotor.

CONCLUSIONES

1ª.- Los pacientes que acuden remitidos a Salud Mental en situación de incapacidad laboral transitoria (ILT) tienen una media de tiempo de baja de 5,38 meses; tiempo que aumenta a 9,36 meses en el subgrupo diagnosticado como elaboración psicológica de síntomas somáticos.

2ª.- Los trastornos mentales responsables de ILT son los Trastornos adaptativos en 50,4%, seguidos de los Trastornos por elaboración psicológica de síntomas somáticos (antiguas neurosis de renta) en un 15,4%, de los trastornos por ansiedad generalizada en un 12,6% y de la simulación en un 5,6%.

3ª.-El grupo mayoritario estaba compuesto por mujeres, casadas, con escaso nivel de estudios, que desempeñaban su trabajo como obreros cualificados en el sector servicios.

Apunt. Cienc. 2012 VOL 2(3) **ISSN:** 2173-7274

4ª.- No son las graves enfermedades mentales ni los trastornos del ánimo primario las responsables de las bajas laborales prolongadas, sino los Trastornos adaptativos y los trastornos del ánimo y de las emociones asociados a enfermedades somáticas.

BIBLIOGRAFÍA

1.López-Ibor J. J. Alonso J, Haro J. M. Estudio Europeo de la Epidemiología de los Trastornos mentales (ESEMeD): aportaciones para la salud mental en España. Actas Esp. Psiquiatr 2007;35 (suppl. 2): 1-3.

2.Baca Baldomero E, Bulbena A, Domingo A, Leal Cercós C, López-Ibor, J. J, Rajmil L, Ramos J, Vallejo Ruiloba J, Vázquez-Barquero J. L. El estudio ESEMeD-España: comentarios del Comité Científico Español. Actas Esp Psiquiatr 2007;35 (Suppl. 2):37-38.

3.Alonso J, Angermeyer MC, Bernet S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Disability and quality of life impact of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) Project. Acta Psichiatr Scan 2004;109(Suppl. 420):38-46.

4.Haro JM, Palacín C, Vilagut G, Martínez M, Bernal M, Luque I, et al. Prevalencia de los trastornos mentales y factores asociados: resultados del estudio ESEMeD-España. Med Clin 2006;126:445-51.

5.Valladares A, Dilla T, Sacristán J. La depresión: una hipoteca social. Últimos avances en el conocimiento del coste de la enfermedad. Actas Esp Psiquiatr 2009;37(1):49-53

6.Sobocki P, Jonsson B, Angst J, Rehnberg C. Cost of depression in Europe. J Ment Health Policy Econ 2006;9:87-98.

7.Sobocki P, Ekman M, Agren H, Kraku I, Runeson B, Martensson B, et al. Health-related quality of life measured with EQ-5D in patients treated for depression in primary care. Value Health 2007;10:153-60.

8.Sobocki P, Ekman M, Agren H, Kraku I, Runeson B, Jonsson B. The mission is remission: health economic consequences of achieving full remission with antidepressant treatment for depression. Int J Clin Pract 2006;60:791-8.

9.Depresión, la segunda causa de baja por incapacidad temporal. Jano on-line y agencias, marzo 2004 (citado 25 de septiembre de 2007). Disponible en: http//db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/press.plantilla?ident=31688.

10.Ordóñez Fernández, M. P., Gómez-Ullate, C. Estudio de la demanda derivada a nuestra Unidad de Salud Mental: la calidad de los partes de interconsulta y la concordancia diagnóstica. An. Psiquiatría 2009;25(2):70-78.

11.Ortiz Lobo A, González R, Rodríguez Salvantes F. La derivación a Salud Mental de pacientes sin un trastorno psíquico diagnosticable. Aten Primaria 2006;38(10):563-569.

12.Ordóñez Fernández, M. P. ¿Están motivados los médicos de Atención Primaria de nuestra zona hacia la coordinación y formación en Salud Mental?. An. Psiquiatría 2008;24(5):203-10.

13.Rodríguez Ortiza de Salazar B, Gómez Gálligo A, García Parra A y López Gómez I. Sintomatología depresiva asociada al trabajo como causa de incapacidad temporal en la Comunidad de Madrid. Mapfre Medicina, 2005;16(3):184-194.

14.Baca Baldomero E. Dolor y Depresión. Adalia Farma SL. Madrid, 2006.

15.Rivas P, Molina JM, Alarcón L, Campos M, Hernández A, Massalleras M, Panadera B y Sánchez S. Salud mental e incapacidad temporal en población laboral en Catalunya. Arch Prev Riesgos Labor 2008; 11 (2): 81-86.

CRIBADO COMBINADO EN PRIMER TRIMESTRE COMO MÉTODO DE DETECCIÓN DE ANEUPLOIDÍAS FETALES

Mª Elena Fernández Fernández, Mª Ángeles Anaya Baz, Salvador Sedeño Rueda, Rosa Ana Garrido Esteban, Lucia Sánchez Hidalgo, Celia Pérez Parra.

Servicio de Ginecología y Obstetricia.
Hospital General Universitario de Ciudad Real

Autor para Correspondencia:
Maria Elena Fernández Fernández
C/ castilla y León, 7 Bajo B
Arroyomolinos. C.P. 28939 MADRID
e.mail: Elem_may@yahoo.es

PALABRAS CLAVE: Cromosomopatía, Síndrome de Down, Diagnóstico prenatal, Translucencia nucal.

Introducción: La prevalencia de aneuploidias ha aumentado en los últimos años siendo ésta una de las principales causas de morbimortalidad en la infancia. Existen diferentes métodos de cribado para su detección durante el primer trimestre de embarazo que se basan en combinar marcadores bioquímicos, ecográficos y clínicos. Estos métodos se orientan especialmente a la detección de Trisomía 21 por ser la más prevalente. En nuestro Servicio (Unidad de Diagnóstico Prenatal del Hospital General Universitario de Ciudad Real) utilizamos el test combinado en el primer trimestre. El objetivo de este trabajo es conocer la sensibilidad y el porcentaje de falsos positivos que obtenemos con la aplicación de este método.

Material y métodos: Se realiza un estudio descriptivo, retrospectivo, desde 1 de enero de 2009 hasta 31 de octubre de 2011 en el que se incluyen todas las gestantes a las que se realiza test combinado mediante determinación de la subunidad β libre de la gonadotropina coriónica humana y de la proteína A plasmática asociada al embarazo entre las semanas 9 y 10 y determinación de translucencia nucal y longitud cráneo-caudal en la semana 12. Se excluyen las gestaciones gemelares.

Resultados: Se analizaron 5192 test combinados. Un 94,57% (4910/5192) de las gestantes presentaron bajo riesgo y un 5,43% (282/5192) alto riesgo. En pacientes de alto riesgo se detectaron un 3,5% (10/282) de Trisomía 21, un 0,7% (2/282) de Trisomía 13, un 0,7% (2/282) de Trisomía 18 y un 0,7% (2/282) de Síndrome de Turner. La sensibilidad para T21 fue del 90%. La tasa de falsos positivos fue del 5%.

Conclusiones: La sensibilidad y la tasa de falsos positivos obtenidas con el método de cribado utilizado en nuestro centro son similares a las descritas en la literatura.

Key words: Chromosome disorders, Down syndrome, Prenatal diagnosis, Nuchal translucency measurement.

Introduction: The prevalence of aneuploidy has increased in recent years and this is a major cause of morbidity and mortality in childhood. There are different screening methods for detection during the first trimester of pregnancy based on combining biochemical, clinical and ultrasound. These methods are especially directed to the detection of trisomy 21 being the most prevalent. In our service (Prenatal Diagnosis Unit, Hospital General Universitario de Ciudad Real) used the first trimester combined test. The aim of this study is to determine the sensitivity and false positive rate we obtain with the combined application of the test.

Material and Methods: We performed a two years descriptive study. Combined test is performed on all women included in the study determining free β subunit human chorionic gonadotrophin and and pregnancy-associated plasma protein between weeks 9-10 and nuchal translucency and fetal crown-rump length at week 12. Twin pregnancies are excluded.

Results: There were 5192 combined test. 94.57% (4910/5192) of pregnant women had low risk and high risk 5.43% (282/5192). In high-risk patients were detected 3.5% (10/282) of Trisomy 21, 0,7% (2/282) of Trisomy 13, 0.7% (2/282) of Trisomy 18 and 0.7% (2/282) of Sd. Turner. The sensitivity for T21 was 90%. The false positive was 5%.

Conclusions: The sensitivity and false positive rate obtained with the screening method used in our centre are similar to those described in the literature.

INTRODUCCIÓN:

Las cromosomopatías son la principal causa de muerte perinatal y de minusvalía en la infancia. Se estima que en un 5% de las gestaciones se produce una anomalía cromosómica. La tasa de pérdida embrionaria o fetal en estas gestaciones es alta por lo que la prevalencia al nacimiento sería del 0,6% (1). Las cromosomopatías más frecuentes son las aneuploidias (trisomía 21 (T21), trisomía 18, trisomía 13, y sd. de Turner). En los últimos años se han desarrollado diferentes métodos de cribado orientados principalmente a la detección de la T21. Estos métodos combinan marcadores clínicos, ecográficos y bioquímicos y permiten obtener el riesgo de que una gestante sea portadora de un feto con T21. De esta forma se seleccionan pacientes de alto riesgo que pueden beneficiarse de una técnica de diagnóstico prenatal invasiva minimizando al máximo el porcentaje de pérdidas fetales asociado a estas técnicas, que se ha estimado en alrededor del 1 % (2,3). Existen varios métodos de cribado con diferentes tasas de detección (tabla 1). El método de cribado utilizado en nuestro Servicio es el test combinado de primer trimestre. Nuestro objetivo es conocer la sensibilidad y los falsos positivos obtenidos con este método y compararlos con los resultados descritos en la literatura, ya que la autoevaluación constante de cualquier programa de cribado es imprescindible para su correcto funcionamiento.

MATERIAL Y MÉTODO:

Se realiza un estudio descriptivo desde 1 de enero de 2009 hasta 31 de octubre de 2011. Se ofrece realizar cribado de cromosomopatías a todas las gestantes que acuden a consulta, excepto a aquellas con alguno de estos factores de riesgo: hijo previo con cromosomopatía documentada, progenitores portadores de una anomalía cromosómica equilibrada o historia familiar de enfermedad de transmisión monogénica con diagnóstico prenatal disponible, ya que en estos casos se oferta directamente una técnica de diagnóstico prenatal invasiva. Se incluyen en el estudio a todas aquellas mujeres que aceptan realizar un método de cribado.

Se excluyen del estudio las gestaciones gemelares, ya que las tasas de detección de cromosomopatías son diferentes a las gestaciones únicas y por lo tanto deben estudiarse por separado. En todos los casos se ha informado del proceso y entregado un documento de consentimiento informado. Una vez aceptada la realización del cribado se realiza el test combinado en dos pasos: En primer lugar se procede a la determinación de los marcadores bioquímicos (subunidad β libre de la Gonadotrofina Coriónica Humana (β-HCG) y Proteína A Plasmática asociada al embarazo (PAPP-A)) en sangre materna entre las semanas 9-10 de gestación. Posteriormente se realiza una ecografía en la semana 12 para obtener los marcadores ecográficos (longitud cráneo-caudal (LCC) y translucencia nucal (TN)). La determinación de PAPP-A y β-HCG en nuestro laboratorio cumple los estándares de calidad establecidos mediante el análisis periódico de los múltiplos de la mediana (MoM). Todas las ecografías se realizaron en un ecógrafo de alta resolución, por uno de los cuatro obstétras de la Unidad de Diagnóstico Prenatal. El tiempo de exploración asignado en la programación es de 20 minutos. La TN se mide siguiendo las pautas establecidas por la Fetal Medicine Foundation (www.fetalmedicine.com). Para calcular el índice de riesgo se combinan los marcadores bioquímicos y ecográficos descritos anteriormente ajustándolos mediante factores de corrección (peso materno, tabaquismo, grupo racial de la madre, gestación mediante técnicas de reproducción asistida y diabetes mellitus insulinodependiente). Se define gestante de alto riesgo cuando el resultado es mayor o igual a 1/270 y bajo riesgo cuando es menor de 1/270. El punto de corte para determinar el riesgo ha sido consensuado en 1/270 en nuestro hospital, basándose en las recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Para la recogida de datos y cálculo de riesgo se empleó el Software PRISCA 4.0.15.9 DPC (Software for the risk calculation of Trisomy 21,Trisomy 18 and Neural Tube Defects). El análisis estadístico se ha realizado con SPSS V.15. La prueba diagnóstica de referencia utilizada para comparar los resultados del cribado combinado es el análisis del cariotipo tras una prueba de diagnóstico prenatal invasiva o bien la documentación de aneuploidía al nacimiento.

RESULTADOS:

Se atendieron 5389 pacientes en nuestra consulta en el periodo de estudio de las que 118 o bien no aceptaron la realización del cribado o bien cumplían directamente criterios para realizarse una prueba de diagnóstico prenatal invasiva. Se realizaron 5271 test combinados en el periodo de estudio lo que supone una cobertura del cribado que alcanza el 97,8% de las gestantes atendidas en nuestra consulta. El 1,4% de los estudios se realizaron en gestaciones gemelares lo que corresponde a 79 pacientes por lo que el total de las gestantes incluidas en nuestro estudio es de 5192.

El rango de edad oscila entre 13 y 46 años, con una media de 31 años (Figura 1). Al analizar los factores de corrección utilizados en el cálculo del riesgo nos encontramos que el 21% (1090/5192) de las gestantes eran fumadoras, el 3% (155/5192) de las gestaciones fueron obtenidas por fecundación in vitro y el 7% (363/5192) de las gestantes estudiadas presentaban una diabetes pregestacional.

Apunt. Cienc. 2012 VOL 2(3) ISSN: 2173-7274

Test (todos incluyen la edad materna)	Medidas	Nicolaides et al (1)		SURUSS (5)
		Tasa de detección (%)	Tasa de falsos positivos (%)	Tasa de falsos positivos (%)
Test integrado	TN y PAPP-A a las 10-13 semanas AFP+Estriol no conjugado+B-HCG + inhibina A a las 14-20 semanas	90-94	5	0,9
Test combinado	TN + B-HCG + PAPP-A a las 10-13 semanas	85-95	5	4,3
Cuadruple Test	AFP+Estriol no conjugado+B-HCG+ inhibina A a las 14-20 semanas	70-75	5	6,2
Triple Test	AFP+Estriol no conjugado+B-HCG a las 14-20 semanas	60-65	5	9,3
Doble Test	AFP+B-HCG a las 14-20 semanas	60-65	5	13,1
Medida TN	TN a las 12 semanas	75-80	5	15,2

TABLA 1. Rendimiendo de diferentes métodos de cribado para trisomía 21.

El control de calidad de los marcadores bioquímicos utilizados para el cribado muestra que el nivel medio de PAPP-A en suero materno de nuestra población en la semana 9 es 0,97 MoM y en la semana 10 es 0,98 MoM y el nivel medio de b-HCG es 0,99 MoM en la semana 9 y 0,98 en la semana 10, cumpliendo de esta manera con los criterios de calidad requeridos. Se analizaron también los datos obtenidos de la medición de la translucencia nucal. La mediana de la TN en fetos euploides fue 1,3 y en fetos con trisomia 21 fue 2,3. La diferencia entre ambas poblaciones es estadísticamente significativa. Los resultados del cribado combinado fueron que el 94,57% (4910/5192) de las gestantes presentaban bajo riesgo y el 5,43% (282/5192) alto riesgo. El 37% (104/282) de pacientes con cribado combinado de alto riesgo deciden no realizar técnica invasiva de diagnóstico prenatal. En el total de pacientes con alto riesgo se detecta un 3,5% (10/282) de T21, un 0,7% (2/282) de T13, un 0,7% (2/282) de T18 y un 0,7%(2/282) de Sd. Turner. En el grupo de bajo riesgo se detectó al nacimiento una triploidia y una T21, tratándose ambos de falsos negativos del test. Se asume la posibilidad del nacimiento de un niño con aneuploidia fuera de nuestro centro y por lo tanto no documentada en este trabajo. La sensibilidad (tasa de detección) para T21 es del 90% y para T18 y T13 del 100%, con una tasa de falsos positivos para todos los casos del 5%.

		Nicolaides et al (1)	SURUSS(5)	Fernández et al
Test combinado	Sensibilidad	85-95%	85%	90%
	Falsos positivos	5%	4,3%	5%

Tabla 2: Comparación de los resultados de nuestros trabajo con los resultados publicados en la literatura.

El hecho de obtener una sensibilidad del 100% en el caso de T18 y T13 probablemente se trate de un resultado sobreestimado debido al escaso número de casos de ambas aneuploidias.

En la tabla 2 se puede ver la comparación de nuestros resultados con los resultados más relevantes obtenidos en la literatura.

DISCUSIÓN:

Se acepta que un cribado poblacional debe tener como mínimo una tasa de detección del 75% y una tasa de falsos positivos del 5%. Se han realizado numerosos estudios retrospectivos cuyo objetivo era determinar las tasas de detección y de falsos positivos de diferentes métodos de cribado (7,8,9,10,11,12,13,14,15, 16,17), sus resultados están resumidos en la tabla 1. En 2003 se publicó el estudio multicéntrico de base poblacional SURUSS (FERUM Urine and Ultrasound Screening study) realizado en Reino Unido (4,5). Su objetivo era identificar el método de cribado más eficaz, seguro en cuanto a número de pérdidas fetales por cada 100000 gestantes cribadas y costo-efectivo. Concluye que el test integrado es el que consigue menor tasa de falsos positivos, mayor seguridad y mayor costo-eficiencia. Sin embargo es el que presenta mayor dificultad en su realización y por tanto en su implantación, ya que requiere que la paciente acepte realizarse una ecografía y no recibir información acerca del feto hasta la realización de la segunda prueba un mes después y realizar la interrupción del embarazo en el segundo trimestre en lugar de hacerlo en el primero. Si se omite el test integrado por sus dificultades, el test combinado del primer trimestre es el que mejor perfil de eficacia, seguridad y costo eficiencia presenta. A pesar de que el SURUSS es el estudio que aporta mayor evidencia sobre la efectividad de las estrategias de cribado de la T21, ha recibido algunas críticas derivadas del conflicto de intereses del autor principal (intereses comerciales en relación con patentes de software y marcadores como la inhibina A utilizado en el Test integrado). La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) recomienda realizar el cribado combinado del primer trimestre, que puede realizarse en un tiempo (valoración ecográfica y bioquímica el mismo día) o en dos tiempos (determinación bioquímica en semana 9-11 y ecografía entre 11-14). El cribado en dos pasos presenta mayor sensibilidad ya que la máxima rentabilidad de los marcadores se produce en momentos diferentes, semana 9-10 para marcadores bioquímicos y semana 12 para

Apunt. Cienc. 2012 VOL 2(3) **ISSN:** 2173-7274

marcadores ecográficos. Para que la tasa de detección sea la adecuada es necesario un riguroso control de calidad y una auditoría de los datos utilizados en el cálculo de riesgo.

CONCLUSIÓN:

En nuestro Centro el análisis de los parámetros analíticos y ecográficos se adecúa a los estándares de calidad establecidos tanto por *FetalTest* como por la *Fetal Medicine Foundation*, permitiéndonos obtener una tasa de detección similar a las tasas descritas en la literatura.

BIBLIOGRAFÍA:

(1) Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. Prenat Diagn 2010;31:7-15.

(2) Tabor A, Madsen M, Obel EB, Philip J, Bang J, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women.
Lancet 1986;1:1287-1293.

(3) Kuliev A, Jackson L, Froster U, Brambati B, Simpson JL, Verlinsky Y , et al. Chorionic villus sampling safety. Report of World Health Organization/EURO meeting in association with the Seventh International Conference on Early Prenatal Diagnosis of Genetic Diseases, Tel Aviv, Israel, May 21, 1994. Am J Obstet Gynecol 1996; 174(3):807-811.

4) Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, et al. SURUSS Research Group. First and second trimester antenatal screening for Down´s syndrome:the results of the serum, urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). Health Technol Assess. 2003;7(11):1-77

(5) Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Rudnicka A. SURUSS in perspective. BJOG. 2004 Jun;111(6):521-531.

(6) Proyecto FetalTest. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.www.fetaltest.com/cgibin/DOCUMENTOBASEFETALTEST.pdf

(7) Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Royston P, Chard T, et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. BMJ.1988 Oct 8;297(6653):883-887.

(8) Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Williams J, Pulkkinen A, Canick JA,et al. Prenatal screening for Down's syndrome with use of maternal serum markers. N Engl J Med. 1992 Aug 27;327(9):588-593.

(9) Wald NJ, Huttly WJ, Hackshaw AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. Lancet. 2003 Mar 8;361(9360):835-836.

(10) Schuchter K, Hafner E, Stangl G, Metzenbauer M, Hofinger D, Philipp K. The first trimester 'combined test' for the detection of Down syndrome pregnancies in 4939 unselected pregnancies. Prenat Diagn. 2002 Mar;22(3):211-215.

(11) Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, McBride E, Connor JM. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. BJOG. 2002 Jun;109(6):667-676.

(12) Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years prospective experience. BJOG. 2003 Mar;110(3):281-286.

(13) Wapner R, Thom E, Simpson JL, Pergament E, Silver R, Filkins K, et al. First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. N Engl J Med. 2003 Oct 9;349(15):1405-1413.

(14) Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. N Engl J Med. 1999 Aug 12;341(7):461-467.

(15) Cuckle H. Integrating antenatal Down's syndrome screening. Curr Opin Obstet Gynecol. 2001 Apr;13(2):175-181.

(16) Wald NJ, Hackshaw AK. Advances in antenatal screening for Down syndrome. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2000 Aug;14(4):563-580.

(17) Audibert F, Dommergues M, Benattar C, Taieb J, Thalabard JC, Frydman R.Screening for Down syndrome using first-trimester ultrasound and secondtrimester maternal serum markers in a low-risk population: a prospective longitudinal study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001 Jul;18(1):26-31.

TRASCENDENCIA CIENTÍFICA DE LOS MicroRNAs.

Pablo Menéndez Sánchez,* Pedro Villarejo Campos,** David Padilla Valverde,**
Santiago Méndez,*** José María Menéndez Rubio,**** José Antonio Rodríguez Montes,*****

* **Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo.**
Hospital Gutiérrez Ortega. Valdepeñas. C. Real.

** **Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo.**
Hospital General Universitario de Ciudad Real

*** **Especialista en Urología.**
Asociación Española contra el Cáncer (AECC).
Madrid .

**** **Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo "A"**.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

***** **Departamento de Cirugía.**
Hospital Universitario La Paz.
Universidad Autónoma de Madrid.

Autor para Correspondencia:
Dr. Pablo Menéndez Sánchez.
C/ Julio Palacios, 29, Esc B, 7ºB
28029 MADRID
e.mail: pablomensan@hotmail.com
pablo.menendez.sanchez@gmail.com

PALABRAS CLAVE: MicroRNAs, cancer colorrectal, revisión.

RESUMEN:

Objetivos*:* Poner de manifiesto la evidencia existente entre los microRNAs y la enfermedad neoplásica, de forma especial con el cáncer colorrectal.

Estrategia de búsqueda: Revisión de la literatura sobre los microRNAs existente en PubMed.

Selección de estudios: Basada principalmente en la relevancia científica de las fuentes de información.

Síntesis de resultados: Los microRNAs son estructuras moleculares con actividad post-transcripcional que están implicados en la regulación de la expresión genética. Diversos estudios ponen de manifiesto la participación de los microRNAs con distintas funciones fisiológicas, así como con el proceso de la oncogénesis. La expresión de los microRNAs puede verse alterada en las neoplasias por su interacción bien con los genes supresores de tumores, bien con los oncogenes.

Conclusiones: El estado actual de los microRNAs hace necesario continuar con la investigación existente entre la etiopatogenia de las neoplasias y los microRNAs. El conocimiento de la verdadera implicación de los microRNAs en la fisiopatología de la enfermedad neoplásica, permitirá ampliar las supuestas aplicaciones clínicas de los microRNAs a la determinación del pronóstico de la enfermedad neoplásica.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La revisión bibliográfica sobre la implicación de los microRNAs y el cáncer colorrectal se realizó en PubMed, iniciándose la búsqueda mediante las entradas: (colorectal cáncer OR colorectal neoplasms OR colorectal neoplasm) AND (MicroRNA OR microRNA OR microrna OR miRNA OR miR), sin ningún tipo de limitación.

Apunt. Cienc. 2012 VOL 2(3) **ISSN:** 2173-7274

Se seleccionaron aquellas publicaciones que aportasen la información relevante para el desarrollo del presente trabajo.

SÍNTESIS DE RESULTADOS

1. Descubrimiento de los microRNAs

Fue en el año 1993 cuando se describió por primera vez la existencia de un gen denominado *lin-4*, que codificaba un pequeño ácido ribonucléico (RNA) con complementariedad hacia el gen *lin-14*. Como resultado de esta interacción se induciría una disminución de la expresión de la proteína LIN-14, demostrada por Lee et al. En la publicación *The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14*. [1]

Lee et al. llevaron a cabo sus estudios en el *Caenorhabditis elegans*, siendo el primer organismo multicelular del que se secuenciaría íntegramente su genoma. En su proceso investigador descubrieron que el resultado de la transcripción del gen *lineage-4* (*lin-4*) eran dos RNAs de pequeño de tamaño, entre 22 y 61 nucleótidos de longitud. La peculiaridad de estas pequeñas estructuras era la complementariedad hacia una secuencia repetida, a nivel de la región 3´ no traducida (*untranslated region*, UTR) del RNA mensajero (mRNA) *lin-14*, sugiriendo que el gen *lin-4* regulaba la traducción del *lin-14* mediante una interacción antisentido (3´- 4´) entre los RNAs. Asimismo, establecieron que el gen *lin-4* no codificaba una proteína sino que daba lugar a dos moléculas de 22 y 61 nucleótidos, a las que terminaría por denominarse microRNAs (miRNA) con el paso del tiempo. [1]

La relevancia de este estudio radicó en constatar la implicación de estos genes en el desarrollo de *C. elegans*. El gen *lin-4* actúa en las primeras etapas del desarrollo larvario, estando implicado en la sincronización del proceso de progresión en la totalidad de los estadios larvarios. De forma que, en los animales portadores de una mutación o con una pérdida de la función de este gen se produce un retraso inapropiado en los estadios del desarrollo. Las consecuencias de estos patrones de desarrollo heterocrónicos* incluiría la ausencia de estructuras anatómicas adultas. [1] Semejante fenotipo es una reminiscencia de múltiples tumores malignos humanos, como algunos derivados de los linajes hematopoyéticos, que resultan tras la expansión de una población de células precursoras que no han logrado alcanzar la diferenciación.

Con posterioridad, Reinhart et al. identificarían en la misma especie un nuevo gen, denominado *lethal-7* (*let-7*), que daba lugar a un RNA de 21 nucleótidos de longitud. Evidenciaron que el let-7 era complementario a nivel de la zona 3´ de las regiones no traducidas de los genes lin-14, lin-28, lin-41, lin-42 y daf-12, indicando que la expresión de estos genes podría ser controlada directamente por el let-7. De modo semejante a lo que ocurría con el RNA lin-4, las alteraciones en la expresión de let-7 provocaban alteraciones en el desarrollo de C.elegans, incrementándose la evidencia de la participación de lin-4 y let-7 en la sincronización del desarrollo larvario de C. elegans. [2]

---

* Heterocronía: Término evolutivo que describe situaciones donde el antecesor y la descendencia difieren entre ellos en el tiempo por eventos del desarrollo.

2. Distribución de los microRNAs en el reino animal.

Siguiendo en la línea de investigación de Lee et al., otros grupos iniciarían sus estudios sobre la Drosophila melanogaster. En ésta se demostraría la existencia de varios RNAs de pequeño tamaño, proponiéndose la capacidad de conservación de estas estructuras a lo largo de la escala filogenética pues se constataban tanto en los invertebrados como en los vertebrados. Lagos-Quintana et al. consiguieron obtener catorce miRNAs en la Drosophila melanogaster y diecinueve miRNAs en seres humanos.

Al mismo tiempo que se publicaban los resultados de Lagos-Quintana et al., otro grupo encabezado por Lau et al. propugnarían la integración de los stRNAs (small temporal RNA) en una gran familia de RNAs no codificantes, denominados microRNAs, con longitudes comprendidas entre 21 y 24 nucleótidos. Identificaron en el C. elegans un total de cincuenta y cinco miRNAs previamente desconocidos, estableciendo asimismo que estos miRNAs resultaban tras la participación de la enzima Dicer, en concordancia con los criterios de Lagos-Quintana. El enzima Dicer es una proteína ribonucleasa de la familia de RNasa III con varios dominios, cuyos productos de degradación se reconocen por tres criterios: 1º) Una longitud de aproximadamente 22 nucleótidos. 2º) Una terminación monofosfato a nivel de 5´. 3º) Un grupo hidroxilo en el extremo 3´. Entre sus conclusiones establecían que los miRNAs presentan diferentes patrones de expresión durante el desarrollo, y que su conservación evolutiva implicaba que los miRNAs tendrían amplias funciones de regulación en los animales. Proponiendo que estos pequeños RNAs no codificantes –miRNAs o microRNAs-, expresados y conservados a lo largo de la evolución, constituyen una clase de riboreguladores asociados a localizaciones específicas en los mRNAs, cuya funcionalidad radicaría en la regulación post-transcripcional directa de estos genes. [3]

En relación a la disposición de los genes de los miRNAs en el genoma celular, se halló que formaban grupos de genes en dicha estructura citológica, como demostrara Lagos-Quintana et al. con respecto a los genes de los miR-3, miR-4, miR-5 y miR-6 en el genoma de la D. melanogaster. En tanto Lau et al, en el C. elegans, propugnarían que el conjunto de genes del miR-35 al miR-41 se transcribían de forma conjunta, dando lugar a un único precursor que, tras ser procesado, daría lugar a los miRNAs independientes. [4]

3.Patogénesis y microRNAs

Una vez demostrada la existencia de los microRNAs en gusanos, moscas y seres humanos, era llegado el momento de ampliar y profundizar la investigación acerca de estas biomoléculas en la especie humana. Con esta orientación antropológica, Berezikov et al. secuenciaron 122 microRNAs en diez especies de primates para demostrar la conservación de los genes de los microRNAs. [5]

Inicialmente, las funciones que desempeñan los microRNAs entre los animales se vislumbraron a través de diferentes mecanismos, involucrando a los microRNAs en la

Apunt. Cienc. 2012 VOL 2(3) ISSN: 2173-7274

sincronización del desarrollo de gusanos, en la muerte celular programada en moscas, en el desarrollo temprano y tardío en vertebrados, así como en determinadas funciones fisiológicas en el hombre, tales como la diferenciación de los adipocitos, la defensa antiviral o la apoptosis. [6]

Los microRNAs estarían involucrados en las vías de diferenciación de los tejidos y en diversos procesos fisiológicos. Como es el caso del miR-196 que participa en el desarrollo de los miembros inferiores o del miR-134 que contribuye al control de la traducción del mRNA necesario para el desarrollo de las sinapsis a nivel cerebral. Funciones fisiológicas en las que se ha mostrado la relevancia de los microRNAs serían: La diferenciación cutánea promovida por el miR-203. La secreción de insulina regulada por el miR-375 y el miR-124a. El desarrollo muscular por el miR-1. Constituyendo éstos meros ejemplos en los que se ha visto la participación de los microRNAs, pues se piensa que están involucrados en la regulación de multitud de dianas moleculares; de ahí, su importante contribución en gran número de funciones. [7,8]

Los primeros estudios que relacionaban los microRNAs con los procesos inmunológicos, se centraron en la expresión de los perfiles hematopoyéticos durante su desarrollo. En dichos estudios también se evidenció la participación de los microRNAs en el desarrollo de las células T, las células B y los granulocitos. El miR-150 desempeña una función crítica en la diferenciación de las células B al inhibir la transición entre los estadios pro-B a pre-B, en tanto que el miR-181a se ha identificado como un regulador positivo de la diferenciación linfocítica de tipo B y de la diferenciación de las células T tímicas. Otras participaciones de los microRNAs, que demuestran su decisivo papel en la hematopoyesis, son la que desempeña el miR-142 como regulador de la diferenciación de las células T y el miR-223 como modulador esencial de la diferenciación granulocítica. [9]

Demostrada la participación de los microRNAs en la fisiopatología de la inflamación, con posterioridad surgirían nuevas relaciones de esta interacción. Así, a partir del estímulo desencadenante de la cascada inflamatoria se altera la expresión de los microRNAs, pudiendo tener algunos de éstos actividad oncogénica o supresora de tumores. En consecuencia, los microRNAs pueden ser mediadores de la carcinogénesis dependiente de la inflamación, como es el caso de miR-21 y miR-155. [10]

Los microRNAs también participan en la patogenia de enfermedades no neoplásicas. En el corazón y en el músculo esquelético se expresan una amplia gama de microRNAs (miR-1, miR-21, miR-133, miR-181, miR-195, miR-206 y miR-208); alteraciones en su regulación conllevarán disfunciones, en cuanto a la diferenciación y la proliferación, que influirán decisivamente en el desarrollo de cardiopatías como la hipertrofia, la fibrosis y las arritmias. A nivel hepático, el miR-122 participa en el metabolismo de los lípidos y se encuentra implicado en la replicación del genoma del virus de la hepatitis C. [11]

Compendiando lo expuesto podría afirmarse que, multitud de estudios han demostrado que los microRNAs son responsables de la regulación de múltiples procesos biológicos: De índole metabólico, de

proliferación, de diferenciación, de apoptosis, de del desarrollo y de la oncogénesis. Además, y dado que los microRNAs se expresan en una gran variedad de órganos y de tejidos, resulta sumamente factible su participación tanto en sus respectivos fisiologismos como en sus procesos fisiopatológicos específicos.

4. Oncogénesis y microRNAs.

El paradigma de la oncogénesis -acumulo de mutaciones a nivel de los oncogenes y de los genes supresores de tumores- comenzaría a modificarse con la identificación de una nueva clase de RNAs no codificantes (ncRNA), sumamente importantes para el desarrollo y la homeostasia celulares. En este grupo de ncRNA se incluirían, como una clase especial los microRNAs, que paulatinamente fueron involucrados en la instauración de la enfermedad neoplásica.

Los genes que codifican los ncRNAs dan lugar a moléculas de RNA funcionante de longitud variable. A pesar del conocimiento parcial de la función de los microRNAs, se sabe que tienen funciones importantes en el desarrollo como quedó reflejado ad hoc al participar los stRNAs lin-4 y let-7 en la evolución del C. elegans. [12]

La primera referencia en la que se hace alusión a la relación existente entre las neoplasias y los microRNAs se remonta al año 2002. En ese año, un estudio de Calin et al. demostró la relación que existía entre la leucemia linfática crónica (LLC) y los microRNAs miR-15 y miR-16, puesto que en la mayoría de casos de LLC sendos microRNAs mostraban valores bajos. Tanto el miR-15 como el miR-16 se encuentran localizados en el cromosoma 13q14, región que está deleccionada en más de la mitad de las leucemias linfáticas crónicas de células B. Más aún, las delecciones o las alteraciones de la expresión de estos dos microRNAs se han cifrado, aproximadamente, hasta en un 68% de las leucemias linfáticas crónicas. [13]

La constatación en otras neoplasias de deleción a nivel del cromosoma 13q14, haría más patente la implicación de los microRNAs en el desarrollo de los tumores. Así, se ha detectado esta alteración genética en un 50% de los linfomas de células del manto, en un 16-40% de los mielomas múltiples y hasta en un 60% del cáncer de próstata. Cifras sugerentes de que uno o más genes supresores de tumores, situados en dicho locus, están involucrados en la génesis de las neoplasias. [13]

Por tanto, los microRNAs pueden contribuir al proceso de la oncogénesis a través de dos mecanismos: 1) Alteraciones a nivel de los genes supresores de tumores, disminuyendo la expresión de éstos. 2) Alteraciones a nivel de los oncogenes, provocando un incremento de la actividad de los mismos.

En la línea de investigación sobre los microRNAs y las enfermedades tumorales, un nuevo estudio de Calin et al. incidiría sobre esta posible relación basándose en la localización de 186 microRNAs. Demostraron que los microRNAs se localizan frecuentemente en zonas frágiles de los cromosomas, así como en regiones de pérdida de heterocigosidad, en regiones mínimas de amplificación o en sitios frecuentes de ruptura. Evidenciando, finalmente, que las posiciones en el genoma de los microRNAs se relacionan con las alteraciones específicas del cáncer. [14]

Apunt. Cienc. 2012 VOL 2(3) **ISSN:** 2173-7274

El conocimiento de las funciones de los microRNAs iba acrecentándose progresivamente. Ya se había determinado que eran pequeñas moléculas de RNA no codificante que regulan la expresión genética a nivel post-transcripcional, a través de la unión con el mRNA. Se establecería, en el año 2005, que los miRNAs regulaban hasta el 30% de los genes del genoma humano. Se había comprobado que muchos de los genes de estos microRNAs se localizaban en sitos previamente relacionados con el cáncer, lo que hacía suponer la íntima relación existente con este tipo de patología. Las primeras relaciones obtenidas demostraban una disminución de expresión de la mayoría de los microRNAs, como las alteraciones evidenciadas en la leucemia linfática crónica en relación con los miR-15 y miR-16 expuestas con anterioridad, aunque también se encontraron enfermedades en las que existía un incremento de los mismos. [5]

Cáncer colorrectal y microRNAs

En el año 2003, Michael et al. llevaron a cabo el primer estudio que afrontaba los cambios en la expresión de los microRNAs en el adenocarcinoma de colon, intentando determinar la implicación que éstos pudieran tener en la carcinogénesis. Tras la extracción del RNA con longitudes entre dieciocho y veintisiete nucleótidos, se procedía a su purificación y clonación tanto en la muestra tumoral como en la mucosa libre de tumor. Se obtuvieron un total de 28 secuencias diferentes de microRNAs, unas ya conocidas y otras que no habían sido identificadas previamente. En su estudio evidenciaron que los microRNAs miR-143 y miR-145 mostraban unos niveles de expresión disminuidos, situación que podía ser debida bien a una disminución de la actividad de la Dicer en las células neoplásicas o bien a una reducción de la estabilidad de estos microRNAs. Análisis posteriores del estudio descartarían alteraciones de la expresión de Dicer y del componente RISC (*RNA-induced silencing complex*), entre el tejido neoplásico y la mucosa normal. Planteándose la posibilidad de que otros componentes de las vías de los microRNAs se hubiesen alterado durante el desarrollo neoplásico, aunque también podría ser debido a una disminución de sus dianas en las células tumorales. [15]

Tras descubrir que la expresión de let-7 estaba disminuida en el cáncer de pulmón, Akao et al. supusieron que resultados semejantes deberían ser observados en el cáncer colorrectal. Con esta premisa investigarían en muestras tumorales de pacientes con adenocarcinoma colorrectal y sobre líneas celulares neoplásicas, obteniendo los resultados que habían previsto. El let-7 estaba disminuido en la zona tumoral con respecto a la mucosa sana adyacente, al igual que acontecía en los estudios sobre líneas celulares neoplásicas. [16] Con anterioridad se había evidenciado, en estudios sobre el cáncer de pulmón, que let-7 regulaba negativamente la expresión de la proteína RAS. Mientras que let-7 se expresaba en el tejido pulmonar adulto sano, en las neoplasias pulmonares se encontraba disminuido. El hecho de que en diversos mapas genéticos se hubiera observado, en el cáncer de pulmón, que la región de let-7 se encontraba deleccionada y que la sobreexpresión de let-7 inhibía el crecimiento in vitro del tumor, indujo a la conclusión de que la familia de let-7 regulaban la expresión de RAS. [17]

A partir de los conocimientos previos sobre la fisiopatología neoplásica, se seguirían buscando relaciones entre el cáncer de colon y los microRNAs. El hallazgo de que el c-Myc regulaba la expresión de varios microRNAs, llevó a investigar las posibles relaciones entre el gen supresor de tumores p53 -como factor de transcripción- y la expresión de los microRNAs -como reguladores de la expresión genética a nivel post-transcripcional-. [18] El p53 no sólo es uno de los principales reguladores que controlan el ciclo celular y la apoptosis, sino que además actúa como proteína de unión al RNA con capacidad para autoregular la traducción de su mRNA y la transcripción de otros mRNAs a nivel post-transcripcional. Xi et al. buscaron la relación que podía existir entre el p53 y los microRNAs en el cáncer de colon, dada su doble funcionalidad y por ser el p53 uno de los factores de transcripción frecuentemente alterado, debido a mutaciones y delecciones, en el carcinoma colorrectal. Tras su estudio evidenciaron que en las muestras tumorales había un incremento de la expresión de once microRNAs y una disminución de cuarenta y tres microRNAs, por la acción del p53 como factor de transcripción y por el mecanismo post-transcripcional secundario a su unión con el RNA. [18]

Otros grupos enfocarían el proceso de la carcinogénesis colorrectal hacia la relación existente entre la neoplasia y la inestabilidad de los microsatélites. En un análisis que estudiaba la relación entre el mRNA y el miRNA, se evidenció una expresión diferente del miRNA al comparar muestras de tejido tumoral con inestabilidad de los microsatélites frente a muestras con microsatélites estables. Ante el hallazgo de una mayor expresión de miR-17-92 en los adenocarcinomas de colon con estabilidad de los microsatélites, se concluyó que estos microRNAs participaban en la diferenciación entre ambos estados de diferenciación genética. [19]

Monzo et al., basándose en que los microRNAs son esenciales para la regulación de la diferenciación celular y para el mantenimiento del estado pluripotencial de las células madre, llevaron a cabo un estudio en el que comparaban la expresión de los microRNAs en tejidos embrionarios de entre 7 y 12 semanas, en tejido tumoral y en tejido normal. Evidenciaron que el conjunto miR-17-92 y su diana E2F1, mostraban un patrón similar en el desarrollo embriológico del tejido colónico humano y en la carcinogénesis del cáncer colorrectal. Concluyendo que la expresión de los microRNAs podría modular la expresión genética de las vías de señalización, tanto para el desarrollo intestinal como para el desarrollo tumoral. [20]

Consecuente con el interés por determinar los microRNAs relacionados con el cáncer colorrectal, se publicaron múltiples estudios que relacionarían la diferente expresión de los microRNAs en las neoplasias colónicas. Estas investigaciones encontraron valores disminuidos de los microRNAs miR-31, miR-96, miR-133b, miR-135b, miR-145 y miR-183, objetivándose que la expresión del miR-31 se relacionaba con el estadio de la enfermedad. [21] Otros autores hallaron valores incrementados del miR-21. [22,23] Surgiendo innumerables relaciones de expresión/pronóstico entre el cáncer colorrectal y la expresión de los microRNAs.

CONCLUSIONES

El estado actual de los microRNAs hace necesario continuar con la investigación existente entre la etiopatogenia de las neoplasias y los microRNAs. El conocimiento de la verdadera implicación de los microRNAs en la fisiopatología de la enfermedad neoplásica, permitirá ampliar las supuestas aplicaciones clínicas de los microRNAs a la determinación del pronóstico de la enfermedad neoplásica.

Apunt. Cienc. 2012 VOL 2(3) **ISSN:** 2173-7274

BIBLIOGRAFÍA

1.Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. Cell. 1993;75(5):843-854.

2. Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, Pasquinelli AE, Bettinger JC, Rougvie AE, et al. The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in Caenorhabditis elegans. Nature. 2000;403(6772):901-906.

3. Lau NC, Lim LP, Weinstein EG, Bartel DP. An abundant class of tiny RNAs with probable regulatory roles in Caenorhabditis elegans. Science. 2001;294(5543):858-862.

4.Lee RC, Ambros V. An extensive class of small RNAs in Caenorhabditis elegans. Science. 2001;294(5543):862-864.

5.Wienholds E, Plasterk RH. MicroRNA function in animal development. FEBS Lett. 2005;579(26):5911-5922.

6. Berezikov E, Guryev V, van de Belt J, Wienholds E, Plasterk RH, Cuppen E. Phylogenetic shadowing and computational identification of human microRNA genes. Cell. 2005;120(1):21-24.

7. Friedman JM, Jones PA. MicroRNAs: critical mediators of differentiation, development and disease. Swiss Med Wkly. 2009;139(33-34):466-472.

8.Chang TC, Mendell JT. microRNAs in vertebrate physiology and human disease. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2007;8:215-239.

9.Sonkoly E, Pivarcsi A. microRNAs in inflammation. Int Rev Immunol. 2009;28(6):535-561.

10. Schetter AJ, Heegaard NH, Harris CC. Inflammation and cancer. interweaving microRNA, free radical, cytokine and p53 pathways. Carcinogenesis. 2010;31(1):37-49.

11. Asli NS, Pitulescu ME, Kessel M. MicroRNAs in organogenesis and disease. Curr Mol Med. 2008;8(8):698-710.

12. Li M, Marin-Muller C, Bharadwaj U, Chow KH, Yao Q, Chen C. MicroRNAs: control and loss of control in human physiology and disease. World J Surg. 2009;33(4):667-684.

13.Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(24):15524-15529.

14.Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, Hyslop T, Noch E, Yendamuri S, et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101(9):2999-3004.

15. Michael MZ, O' Connor SM, van Holst Pellekaan NG, Young GP, James RJ. Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia. Mol Cancer Res. 2003;1(12):882-891.

16.Akao Y, Nakagawa Y, Naoe T. let-7 microRNA functions as a potential growth suppressor in human colon cancer cells. Biol Pharm Bull. 2006;29(5):903-906.

17.Johnson SM, Grosshans H, Shingara J, Byrom M, Jarvis R, Cheng A, et al. RAS is regulated by the let-7 microRNA family. Cell. 2005;120(5):635-647.

18.Xi Y, Shalgi R, Fodstad O, Pilpel Y, Ju J. Differentially regulated micro-RNAs and actively translated messenger RNA transcripts by tumor suppressor p53 in colon cancer. Clin Cancer Res. 2006;12(7 Pt 1):2014-2024.

19. Lanza G, Ferracin M, Gafà R, Veronese A, Spizzo R, Pichiorri F, et al. mRNA/microRNA gene expression profile in microsatellite unstable colorectal cancer. Mol Cancer. 2007;6:54.

20.Monzo M, Navarro A, Bandres E, Artells R, Moreno I, Gel B, et al. Overlapping expression of microRNAs in human embryonic colon and colorectal cancer. Cell Res. 2008;18(8):823-833.

21.Bandrés E, Cubedo E, Agirre X, Malumbres R, Zárate R, Ramirez N, et al. Identification by Real-time PCR of 13 mature microRNAs differentially expressed in colorectal cancer and non-tumoral tissues. Mol Cancer. 2006;5:29.

22.Schetter AJ, Leung SY, Sohn JJ, Zanetti KA, Bowman ED, Yanaihara N, et al. MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma. JAMA. 2008;299(4):425-436.

23.Volinia S, Calin GA, Liu CG, Ambs S, Cimmino A, etrocca F, et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(7):225

VASCULOPATÍA EXUDATIVA RETINIANA (ENFERMEDAD DE COATS). LA IMPORTANCIA DE LA TERAPIA COMBINADA.

Estero Serrano de la Cruz H, López Mesa I, Fernández Ruiz AJ , Halaoui Z .

*** Servicio de Oftalmología.**
Hospital General Universitario de Ciudad Real

Autor para correspondencia:
Helena Estero
C/ Barcelona, 4, C-2, 1ºD
e-mail:Helest_cruz@hotmail.com

PALABRAS CLAVE: Telangiectasia, exudado, edema macular, antiangiogénico, triamcinolona.

RESUMEN:

La enfermedad de Coats fue descrita por primera vez por George Coats en el año 1908 como una vasculopatía exudativa retiniana idiopática que se presenta típicamente en la primera década de vida.

El tratamiento de la enfermedad de Coats atiende a un amplio abanico de posibilidades. El avance más reciente ha sido el uso de los agentes anti VEGF intravitreos, como el bevazizumab, que han demostrado la regresión de vasos anormales y la reducción del edema macular, estabilizando e incluso mejorando la agudeza visual.

KEY WORDS: Telangiectasia, exudates, macular edema, antiangiogenic, triamcinolone.

ABSTRACT:

Coats disease was first described by George Coats in 1908 as an idiopathic retinal exudative vasculopathy typically presents in the first decade of life.

The treatment of Coats disease serves a wide range of possibilities. The most recent development has been the use of intravitreal anti-VEGF agents such as bevazizumab, have shown regression of abnormal vessels and macular edema reduction, stabilizing and even improving visual acuity.

INTRODUCCIÓN:

La enfermedad de Coats o telangiectasias retinianas idiopáticas[1] aparece como una vasculopatía exudativa retiniana que se presenta como un proceso unilateral afectando principalmente a varones jóvenes[2.] Hay dos procesos patológicos evidentes en la enfermedad de Coats.

El primero consiste en una ruptura de la barrera hemato-retiniana a nivel del endotelio que causa extravasación de plasma y engrosamiento de la pared vascular. El segundo consiste en la presencia de pericitos anormales y células endoteliales en los vasos retinianos que consecuentemente degeneran causando vasculatura retiniana anormal. También podría estar relacionada con la mutación en el gen NDP cuya proteína producto sería indispensable en la vasculogénesis retiniana[3]. El diagnostico es principalmente clínico tras la visualización de signos oftalmológicos en fondo de ojo y angiográfico (caracterizándose por la aparición de exudados subretinianos lipídicos, envainamiento vascular, telangiectasias, dilataciones aneurismáticas de los vasos retinianos y ocasionalmente neovascularización).

Todo ello se traduce en un deterioro progresivo de la función visual pudiendo aparecer en casos más extremos desprendimiento de retina exudativo, ptisis bulbi, glaucoma neovascular, membrana epirretiniana o rubeosis de iris[4].

En cuanto al diagnóstico diferencial en niños se debe plantear principalmente con el retinoblastoma[5] y en adultos con el desprendimiento de retina exudativo y con enfermedades infecciosas como las producidas por Toxoplasma, Citomegalovirus y Toxocara.

PRESENTACION DEL CASO

Paciente de 31 años de edad que consulta por disminución de agudeza visual (AV) y metamorfopsia en ojo izquierdo (OI) de meses de evolución. A la exploración destaca una mejora de agudeza visual corregida (MAVC): Ojo derecho (OD): 1 OI: 0.05.

Fondo de ojo: OD: Normal. OI: Placas de exudación en zona temporal con telangiectasias periféricas (Figura 1a), vasos envainados y atrofia retiniana en periferia temporal.

En la angiografía con fluoresceína (AFG) del OI aparece hiperfluorescencia precoz en vasos de aspecto telangiectasicos.

Tras el diagnostico de Coats del adulto se comienza tratamiento con terapia fotodinámica (TFD en adelante) y láser Argón (LA en adelante) (Figura 1b) con un periodo de espera entre ambos de un mes apreciándose discreta mejoría en la agudeza visual (**MAVC 0.15).**

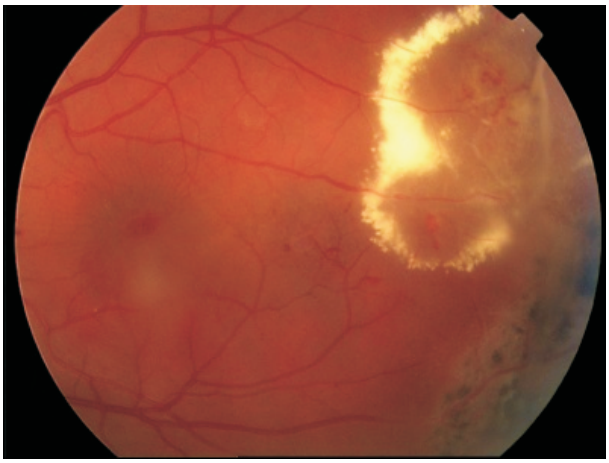
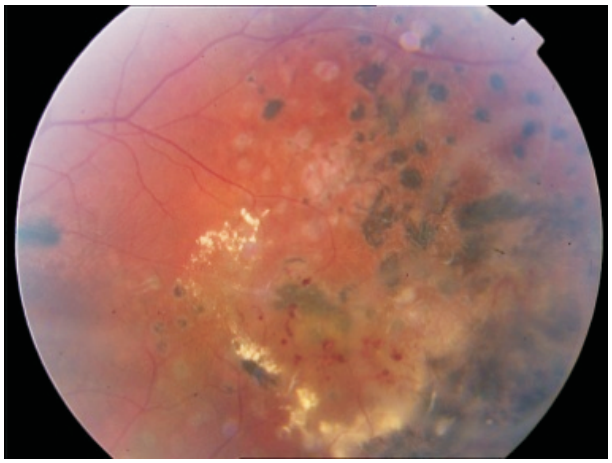


Figura 1. a) Exudados lipídicos circinados subretinianos.



1.b) Impactos de Láser Argón en exudados

El paciente se mantuvo estable hasta 7 meses después momento en el cual empeora visión decidiéndose iniciar tratamiento con **triamcinolona intravitrea** en dos ocasiones apreciándose mejoría con una MAVC de **0.3, 0.5 y 0.6 en sucesivas visitas,** observándose la presencia de un leve engrosamiento macular en la tomografía por coherencia óptica (OCT en adelante).

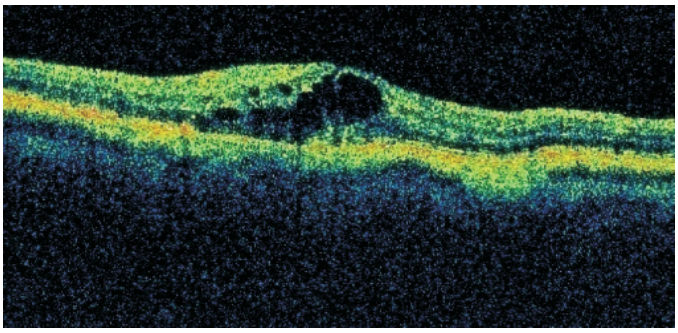


Figura 2. a) Edema macular en OCT (observese la acumulación de liquido con pérdida de la depresión foveal).

Dos años y medio después aparece empeoramiento sintomático (MAVC: 0.3)

En la OCT continua el edema macular (Figura 2a).

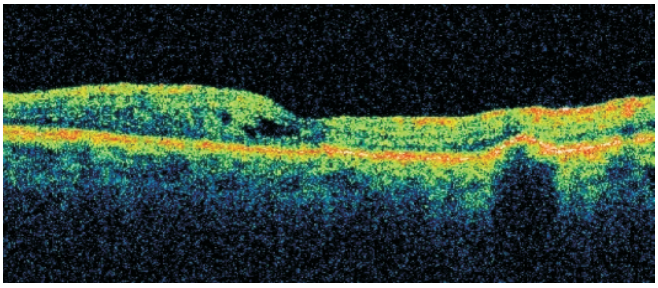
Se inicia tratamiento con **bevazizumab intravitreo** repitiéndose a los dos años.

Actualmente el paciente cuenta con MAVC: 0.4 **desapareciendo prácticamente por completo el edema macular.** (Figura 2b).

DISCUSION

En cuanto al tratamiento hay un amplio espectro que comprende desde el seguimiento cuando la visión no está amenazada, hasta los tratamientos tradicionales donde se trata de destruir y obliterar los vasos telangiectásicos como la crioterapia (más efectiva en lesiones de extrema periferia), o la más comúnmente utilizada fotocoagulación con láser Argón (Figura 1b).

Existen nuevos tratamientos que tienen la ventaja de ser más efectivos al ir dirigidos contra la vasculatura patológica respetando la retina sana como la TFD, las inyecciones intravitreas de sustancias que reducen la exudación y aumentan la tasa de absorción del liquido subretiniano como la triamcinolona, o que actúan a nivel antiangiogénico impidiendo la aparición de neovasos como el bevazizumab[6], anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra proteínas especificas del factor de crecimiento endotelial. Estos últimos se presentan como buenas opciones de tratamiento en la enfermedad que afecta a la zona foveal. En casos más graves se puede recurrir a la vitrectomía más endoláser o a la enucleación.



2 . *b)* Mínimo edema macular residual tras bevazizumab intravitreo.

No existe establecido un tratamiento estandarizado por categorías según la clasificación de Shields[7] (*1.Telangiectasias retinianas; 2.Telangiectasias+exudación A:Extrafoveal,B:foveal; 3.Desprendimiento de retina exudativo A:Subtotal,B:Total; 4.Desprendimiento total y glaucoma secundario; 5.Estadio terminal*.),no obstante se debe tener en cuenta que cuando las alteraciones vasculares se encuentran cercanas al área macular se prefieren

Apunt. Cienc. 2012 VOL 2(3) **ISSN:** 2173-7274

terapias que no dañen el tejido sano como la TFD o las inyecciones de triamcinolona y bevacizumab, dejando el LA para áreas exudativas mas periféricas. Con la TFD existe el riesgo de originar un aumento de la exudación inicialmente para después remitir y dejar un efecto duradero de hasta un año. Con los fármacos intravitreos no aparece esta reacción pero se necesitan inyecciones repetidas con el riesgo de endoftalmitis, fibrosis vitreorretiniana y desprendimiento de retina traccional que eso conlleva.

Es por todo esto, que muchos artículos avalan la eficacia de terapias combinadas.[8, 9]

CONCLUSION

La mayoría de artículos y nuestra experiencia personal recalcan la eficacia de terapias combinadas como las que han sido utilizadas en el casos clínico presentado destacando que:

-La combinación de TFD y fotocoagulación con LA mejoran la AV siendo este efecto potenciado por la triamcinolona, la cual al ser un potente corticoide disminuye la reacción paradójica que origina la TFD y aumenta la tasa de absorción de los exudados retinianos.

-El tratamiento con bevazizumab intravitreo mejora significativamente la agudeza visual y puede disminuir el edema macular (Figura 2b), no obstante cuenta con el inconveniente de la necesidad de inyecciones repetidas sin observarse una alta tasa de efectos secundarios relevantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cahil M, O'Keefe M, Acheson R, Mulvihill A, Wallace D, Mooney D. Classification of the spectrum of Coats'disease as subtypes of idiopathic retinal telangiectasis with exudation. Acta Ophthalmol Scand. 2001 Dec; 79(6): 596-602.

2. Pukhraj R, Ekta R, Mahesh U, Tarun S. Coat's disease: An Indian perspective. Indian J Ophthalmol 2010; 58(2): 119-24.

3. Black GC, Perveen R, Bonshek R, Cahill M, Clayton-Smith J, Lloyd IC, et al. Coats' disease of the retina (unilateral retinal telangiectasis) caused by somatic mutation in the NDP gene: a role for norrin in retinal angiogenesis. Hum Mol Genet. 1999; 8(11):2031-5

4. Smithen LM, Brown GC, Bruckler AJ, YAnnuzzi LA, Klais CM, Spaide RF. Coats disease diagnosed in adulthood. Ophthalmology 2005; 112(6): 1072-8.

5. Cheng KP, Hiles DA, Biglan AW. The differential diagnosis of leukokoria. Pediatric annals. 1990;19(6):376-83, 86.

6. Goel N, Kumar V et al. Role of intrvitreal bevacizumab in adult onset Coats disease. Int Ophthalmol 2011; 31(3): 183-90.

7. Vazquez Pulido N, Laliena Santamaria JL, Del Buey Sayas MA, Burdeus Gomez R, Osan Tello M. Enfermedad de Coats recidivante diagnosticada en sujeto adulto. Arch soc esp Oftalmol 2007; 82: 557.

8. Kim J, Park KH, Woo SJ. Combined photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab injection for the treatment of adult Coats disease: a case report. Korean J Ophthalmol 2010; 24(6): 374-6.

9. Böhm MR, Uhlig CE.Use of intravitreal triamcinolone and bevacizumab in Coats'disease with central macular edema. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2011 Feb 12.

EL PRIMER TUMOR CEREBRAL OPERADO EN CIUDAD REAL

J.M Borrás Moreno*, C. Rodríguez Arias **, C. Pastor Sánchez ***

*** Servicio de Neurocirugia**
Hospital General Universitario de Ciudad Real

**** Servicio de Neurocirugia**
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

***** Servicio de Radiología**
Hospital General Universitario de Ciudad Real

Autor para correspondencia:
J.M. Borrás Moreno
e-mail:jborrasmoreno@yahoo.es

PALABRAS CLAVE: Cerebral, primer caso, Ciudad Real, oligodendroglioma.

RESUMEN:
Introducción: Presentamos el primer caso de tumor cerebral diagnosticado y tratado quirúrgicamente en Ciudad Real.

Presentación del caso: Este caso es el primer tumor cerebral diagnosticado y tratado quirúrgicamente en Ciudad Real, operado el 26 de abril del año 2005 en el antiguo Hospital "Nuestra Señora de Alarcos". Se trataba de un paciente de 75 años de edad, diagnosticado de un tumor frontal, hallado en el contexto de un estudio de deterioro cognitivo y depresión, conducido por el servicio de Psiquiatría de aquel hospital. El diagnóstico histológico fue de oligodendroglioma grado III, 9451/3[1] (clasificación de la OMS). El paciente recibió posteriormente tratamiento radioterápico, y en la actualidad, después de siete años de seguimiento sigue libre de enfermedad.

Discusión: Se trata de dejar constancia escrita del primer tumor cerebral operado en Ciudad Real. La intervención fue llevada a cabo por los Dres. José Mª Borrás y Carlos Rodríguez sin complicaciones. El comienzo de una actividad de tal relieve siempre supone un desafío para el que lo afronta y más si los resultados fueron excelentes.

Conclusión: El primer tumor cerebral tratado en Ciudad Real se llevó a cabo el 26 de abril del año 2005. La intervención fue realizada por los fundadores del Servicio de Neurocirugía (Dres. Borrás y Rodríguez). El diagnóstico definitivo del tumor que se extirpó en su totalidad sin eventualidad fue de Oligodendroglioma grado III (clasificación de la OMS)

KEY WORDS: Brain tumor, first case, Ciudad Real, oligodendroglioma.

ABSTRACT:
Introduction: We show the case of the first brain tumor diagnosed and surgically treated at Ciudad Real.

Case Presentation: The first case of a brain tumor diagnosed and surgically treated at Ciudad Real, was carried out in april 26 of the year 2005, at the old Hospital "Nuestra Señora de Alarcos". It was a case of a 75 year old male patient, with the diagnosis of a frontal tumor, found in the context of a study because of cognitive impairment and depression, dealed by the department of Psiquiatry in that hospital. The histological diagnosis was of oligodendroglioma grade III, 9451/3[1] (WHO classification). The patient followed treatment with radiotherapy, and at the present time, after seven years of surveillance, is free of brain disease.

Discussion: The aim of this paper is to leave a "footprint" of the first brain tumor operated in Ciudad Real The operation was carried along without eventualities by Drs JM Borrás and C. Rodríguez (founders of the department of Neurosurgery at that hospital in the year 2004). The begining of a new activity of such relevancy always is a challenge for those who deal with it, even more if results were excellent.

Conclusion: The first brain tumor treated at Ciudad Real was carried out in 26 of April in the year 2005. This first procedure was done by the founders of the Department of Neurosurgery (Drs. Borrás and Rodríguez). The definitive diagnosis of that tumor completely removed was of Oligodendroglioma Grade III (WHO classification).

Introducción:

El Servicio de Neurocirugía de Ciudad Real comenzó a funcionar en el mes de Marzo del año 2004, bajo la dirección del primer autor (JMBM) y único miembro del mismo en aquel momento. A los dos meses se incorporó el Dr. Rodríguez e inmediatamente comenzamos a manejar los primeros pacientes del servicio, todos ellos con patología de columna y la mayoría heredados de la extinta Unidad de Columna del Sº de Traumatología y Ortopedia del Hospital Nuestra Señora de Alarcos.

Tras comenzar nuestra actividad en esta parcela de la neurocirugía con gran entusiasmo y no exentos de dificultades propias de todos los inicios, nos volcamos con más entusiasmo, si cabe, en el primer tumor cerebral que cayó en nuestras manos. Ello sucedió en Abril del 2005 (un año después de los inicios) y es el motivo de esta reseña, para nosotros histórica, que trata de recordar, de manera autocomplaciente, la fundación y los inicios de un Servicio de Neurocirugía en pleno siglo XXI.

Presentación del caso clínico:

Se trataba de un paciente varón de 75 años de edad con antecedentes de depresión y etilismo, que acudió a Psiquiatría por un cuadro de ansiedad y leve deterioro cognitivo. Por ello se le solicitó un TAC craneal que mostró una masa sólida de localización frontal derecha, con microcalcificaciones en su interior y captación de contraste IV con un patrón irregular. Aquel TAC fue informado de manera manuscrita por el Dr. Calvo apuntando en su diagnóstico, como primera opción, a un Oligodendroglioma. El paciente fue entonces trasladado a la planta de Neurología donde se completó el estudio de imagen con una RNM cerebral. Ésta se realizó el 21-04-05 y fue informada por el Dr. Pastor, que confirmaba los hallazgos del TAC, añadiendo además: "se trata de una masa muy cortical, de aspecto heterogéneo y rodeada por un halo de hemosiderina" (señal inequívoca de pequeños episodios de sangrado). Figuras 1 y 2. El Dr. Pastor amplió los diagnósticos posibles y comentó, aparte de la posibilidad de un Oligodendroglioma, de que se tratara de un Astrocitoma maligno, una metástasis o incluso un Meningioma por su implantación muy cortical.

Con ello, la Dra del Real de Neurología nos envió una interconsulta para valorar al enfermo. Era nuestra primera interconsulta de un tumor cerebral aquí en Ciudad Real y no íbamos a desaprovechar la oportunidad.

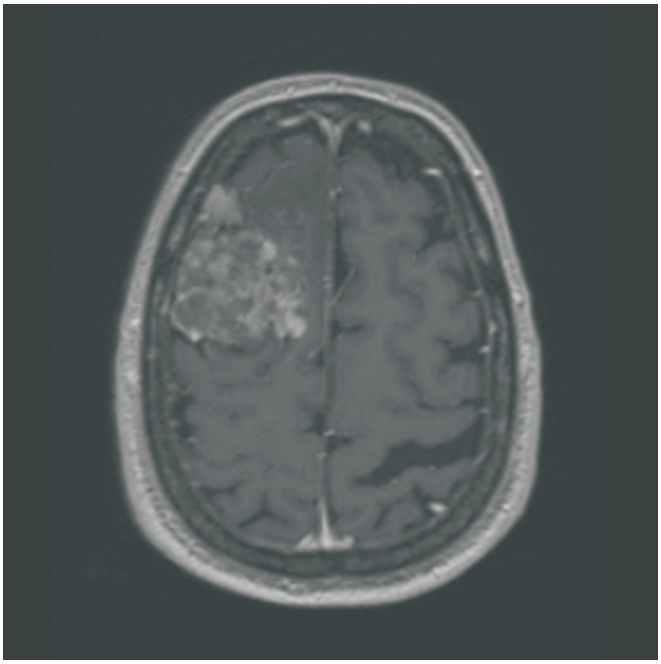


Fig. 1: Imagen de RNM axial en secuencia T1 con gadolinio (preoperatoria). Se aprecia un tumor de localización frontal derecha, intraxial con componente cortical y que capta gadolinio con un patrón irregular.

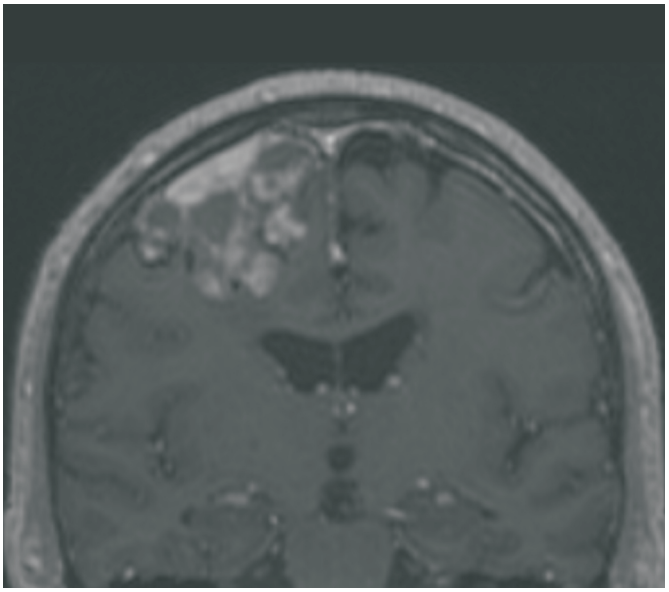


Fig. 2: Imagen de RNM coronal en secuencia T1 con gadolinio (preoperatoria). El tumor es muy cortical y presenta zonas quísitcas y sólidas.

El paciente fue valorado a las 24h de haberse realizado la RNM y sin dudarlo decidimos programarlo para realizar una Craneotomía. La valoración preanestésica fue realizada por el Dr. Icardi y acto seguido el enfermo se trasladó a nuestra planta, la 1ª D, donde compartíamos enfermos con Otorrinolaringología y Cirugía Vascular.

El 26-05-05 llegó el momento más anhelado, el día de la intervención. Se realizó una Craneotomía frontal derecha y encontramos un cerebro teñido con áreas de xantocromía y en su interior zonas con más trama vascular, otras de aspecto necrótico y otras más bien mucoides. El diagnóstico anatomopatológico intraoperatorio fue de tumor maligno de estirpe glial. La cirugía concluyó con éxito realizándose una exéresis total. La intervención fue realizada por el primer autor (José Mª Borrás) y asistida por el segundo autor (Carlos Rodríguez). Como dato anecdótico el anestesista encargado de la cirugía fue la Dra Stein del Hospital Universitario de Getafe, que fue puntualmente reclutada para la ocasión ya que, en aquella época, los anestesistas del Hospital de Alarcos no estaban familiarizados con la neuroanestesia. La enfermera instrumentista fue Lola Pérez y la enfermera circulante María Jesús Muñoz.

El paciente despertó de la anestesia en quirófano sin déficits neurológicos y pasó las primeras 24h posteriores a la intervención en la Unidad de Intensivos. Retornó a planta el día 27 donde siguió evolucionando sin novedad. Fue dado de alta a su domicilio el 2-6-05 tras realizársele una RNM de control postquirúrgica como muestra la imagen. Figura 3.

Apunt. Cienc. 2012 VOL 2(3) **ISSN:** 2173-7274

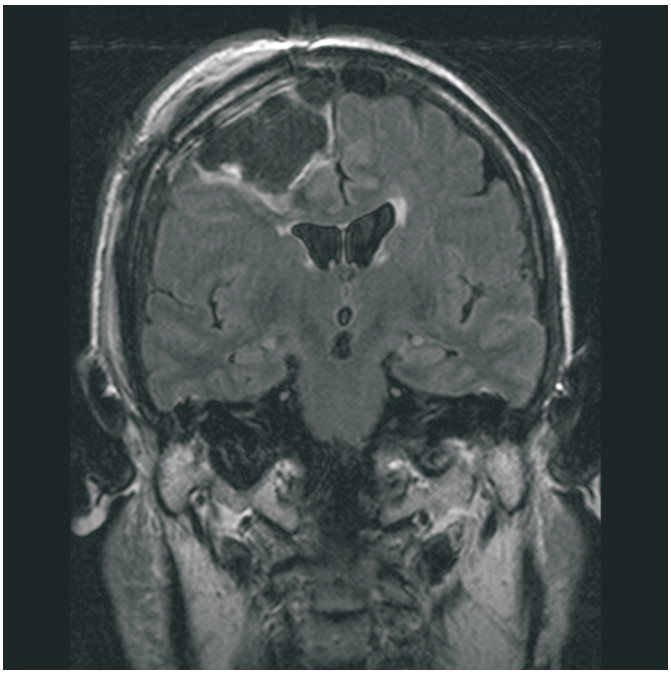


Fig. 3: Imagen de RNM coronal en secuencia Flair (postoperatoria). Control postquirúrgico sin restos tumorales aparentes.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES:

El objetivo de este artículo es dejar constancia escrita del primer tumor cerebral operado en Ciudad Real, en el antiguo hospital de Nuestra Señora de Alarcos, en un tiempo donde la gestión de la sanidad pública había sido recientemente transferida al Gobierno Regional Autónomo (menos de cinco años), responsable de conseguir para los ciudadanos de la región y en particular, para la provincia de Ciudad Real, una atención sanitaria más cercana, con más servicios y de mayor calidad que la existente en la antigua época del extinto Insalud.

Comentar como dato curioso y de interés científico destacable, que el diagnóstico de este primer tumor cerebral intervenido fue de Oligodendroglioma, un tumor de estirpe glial y relativamente poco frecuente, en comparación con los Astrocitomas que son mucho más habituales en la clínica, y que el enfermo, tras haber recibido radioterapia coadyuvante y después de siete años de seguimiento, sobrevive sin secuelas, únicamente con los cambios biológicos inexorables del paso del tiempo (82 años en la actualidad).

Finalmente, agradecer a todos aquellos profesionales que, de una manera u otra, con su participación y entusiasmo hicieron viable el llevar a cabo este logro en particular, y a los que además han colaborado en la implantación y desarrollo de esta compleja y exigente especialidad quirúrgica en la provincia de Ciudad Real, con mención especial al Dr. Garrido del Servicio de Dermatología, en aquella época Director Quirúrgico del Hospital.

BIBLIOGRAFÍA.

1. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. David N. Louis, Hiroko Ohgaki, Otmar D. Wiestler, Webster K. Cavenee, Peter C. Burger, Anne Jouvet, Bernd W. Scheithauer, et al. Acta Neuropathol. 2007 August; 114(2): 97–109.

HIPERTROFIA VIRGINAL MAMARIA EN UNA NIÑA DE 12 AÑOS

María Trinidad Alumbreros Andújar*, Ana González López*, Celia Pérez Parra*, Yolanda Torres Sousa**, Rosa Ana Garrido Esteban*, Carmen Céspedes Casas*

*** Servicio de Obstetricia y Ginecología**
Hospital General Universitario de Ciudad Real

**** Servicio de Radiodiagnóstico**
Hospital General Universitario de Ciudad Real

Autor para correspondencia:
Mª Trinidad Alumbreros Andújar
C/ Obispo Rafael Torija s/n
13005 CIUDAD REAL
e-mail: trini17med@hotmail.com

PALABRAS CLAVE: Hipertrofia mamaria virginal o juvenil, macromastia.

RESUMEN:

Introducción. La Hipertrofia Virginal Mamaria (HVM) es una causa rara de macromastia en la pubertad con pocos casos publicados en la literatura.

Caso clínico. Niña de 12 años que en el transcurso de dos meses desarrolla un crecimiento desproporcionado de la mama izquierda que a la exploración se encuentra eritematosa, no dolorosa y de consistencia elástica. En la ecografía se describe una masa sólida de 21 cm con intensa vascularización y tras realizar una BAG se obtuvo el diagnóstico histológico provisional de Fibroadenoma Gigante Juvenil. Se llevó a cabo un tratamiento quirúrgico extirpando toda la tumoración mediante una mamoplastia circular con muy buenos resultados. El diagnóstico definitivo tras analizar toda la pieza fue de Hipertrofia Virginal Mamaria.

Discusión. La HVM se presenta como un crecimiento desproporcionado de una o ambas mamas en la pubertad o adolescencia. Aún no se conoce la causa pero una hipersensibilidad a los estrógenos parece la hipótesis más aceptada. Para el diagnóstico es necesario el estudio anatomopatológico y descartar otras causas más comunes de macromastia como el fibroadenoma gigante juvenil o el tumor phyllodes. El tratamiento más utilizado es la resección quirúrgica mediante mastectomía subcutánea o mamoplastia de reducción, aunque tratamientos médicos como el tamoxifeno, también están aceptados.

Conclusión. En la HVM es fundamental un diagnóstico y tratamiento precoces ya que causa una deformidad física y una alteración psicológica en estas pacientes.

KEY WORDS: Virginal mammary or breast hypertrophy, macromastia.

ABSTRACT:

Introduction. Virginal Breast Hypertrophy (HVM) is a rare cause of macromastia that has been reported sporadically in medical literature.

Case report. We present the case of a 12-year-old girl that during two months had developed a rapid enlargement of the left breast, which at the exploration, was erythematous, painless and elastic consistency. The ultrasound rerported a solid mass of 21 cm, with intense vascularization and after a biopsy, a provisional histologycal diagnosis of Juvenile Fibroadenoma was obtained. Surgical treatment was performed by removing the mass through a circular mammoplasty, with success. In the final report, was issued the histologycal diagnosis of Virginal Breast Hyperthrophy.

Discussion. The HVM is presented as a disproportionate growth of one or both breasts at puberty or adolescence. Although the cause is unknown, a hypersensitivity to estrogens seems the most accepted hypothesis. For its diagnosis, the hystological study is necessary in order to rule out other more common causes of macromastia as Juvenile Fibroadenoma or Phyllodes tumor. Most common treatment is surgical resection through subcutaneous mastectomy or reduction mammaplasty, although medical treatments such as tamoxifen, are also accepted.

Conclusion. In cases of HVM is essential to stablish an early diagnosis and treatment because it may causes a physical deformity and subsequent psychological distress in these patients.

INTRODUCCIÓN

La Hipertrofia Virginal Mamaria (HVM) se refiere al crecimiento rápido y excesivo del tejido mamario, desproporcionado con el desarrollo del resto del cuerpo. Usualmente se presenta en mujeres adolescentes y puede ser uni o bilateral.

Existen pocos casos descritos en la literatura y no disponemos de guías clínicas basadas en la evidencia que orienten el procedimiento diagnóstico-terapéutico de estas pacientes.

El rápido crecimiento mamario causa una deformidad en el cuerpo de la adolescente que, a su vez, está inmersa en una etapa de adaptación difícil, lo que puede conllevar una alteración psicológica importante. Por todo ello, es importante un tratamiento quirúrgico correcto lo antes posible con el fin de evitar secuelas a largo plazo.

Se presenta el caso de una HVM unilateral en una niña de 12 años que debuta en el transcurso de 2 meses.

CASO CLÍNICO

Mujer de 12 años sin antecedentes personales ni familiares de interés. Como antecedentes ginecológicos destaca que la paciente aún no ha tenido la menarquia y mantiene un nivel de desarrollo sexual acorde a su edad (estadio de Tanner III). Consulta inicialmente por presentar una tumefacción levemente dolorosa en la mama izquierda, siendo diagnosticada de sospecha de mastitis y tratada con antibiótico vía oral. La paciente no acude a su cita de control y vuelve a consultar dos meses más tarde por un aumento progresivo y desproporcionado de la mama izquierda, escasamente dolorosa. Se encuentra afebril y con buen estado general. A la exploración se objetiva una gran asimetría mamaria a expensas de la mama izquierda que presenta un volumen 5-6 veces superior a la derecha. Esta mama tiene una consistencia elástica, no palpándose nódulos ni tumoraciones. La piel se encuentra eritematosa y levemente aumentada de temperatura con una vascularización venosa superficial muy marcada. El complejo areola-pezón está distendido y mal delimitado con el pezón aplanado y eccematoso, no evidenciándose secreción por éste. No se palpan adenopatías en las axilas.

El resto de la exploración no muestra hallazgos patológicos, al igual que el hemograma (no hay leucocitosis ni aumento de los reactantes de fase aguda). FIGURA 1

Fig 1. Gran asimetría mamaria a expensas de la mama izquierda, que se objetiva eritematosa, con aumento de la vascularización superficial y un complejo areola-pezón distendido y mal delimitado

Se realiza una ecografía mamaria donde se observa una masa sólida, hipoecoica, bien delimitada, bilobulada, de 210x210 mm de diámetro, que ocupa toda la mama izquierda, hipervascularizada, que comprime el escaso parénquima mamario desplazado hacia la periferia y retro-masa. No se objetivan adenopatías axilares patológicas. Se realiza biopsia con aguja gruesa y se obtiene un diagnóstico anatomopatológico de "proliferación fibroepitelial sin evidencia de malignidad compatible con fibroadenoma gigante juvenil".

Ante tal diagnóstico se decide realizar un tratamiento quirúrgico para extirpar la masa mamaria mediante una mamoplastia circular con pedículo inferior y traslado del complejo areola-pezón. FIGURA 2. La cirugía transcurre con éxito y el resultado postquirúrgico es muy favorable, con una simetrización casi perfecta de ambas mamas. FIGURA 3. El diagnóstico histológico definitivo fue "hipertrofia virginal con intensa hiperplasia estromal pseudoangiomatosa".

Actualmente la paciente realiza los controles de seguimiento en las consultas de la unidad de mama de nuestro servicio con una evolución satisfactoria.

DISCUSIÓN

El primer caso de HVM fue descrito por Henry Albert en 1910. Durante todos estos años, múltiples términos han sido utilizados para denominar dicha entidad (macromastia, gigantismo mamario, gigantomastia, hipertrofia juvenil, etc.).[1]

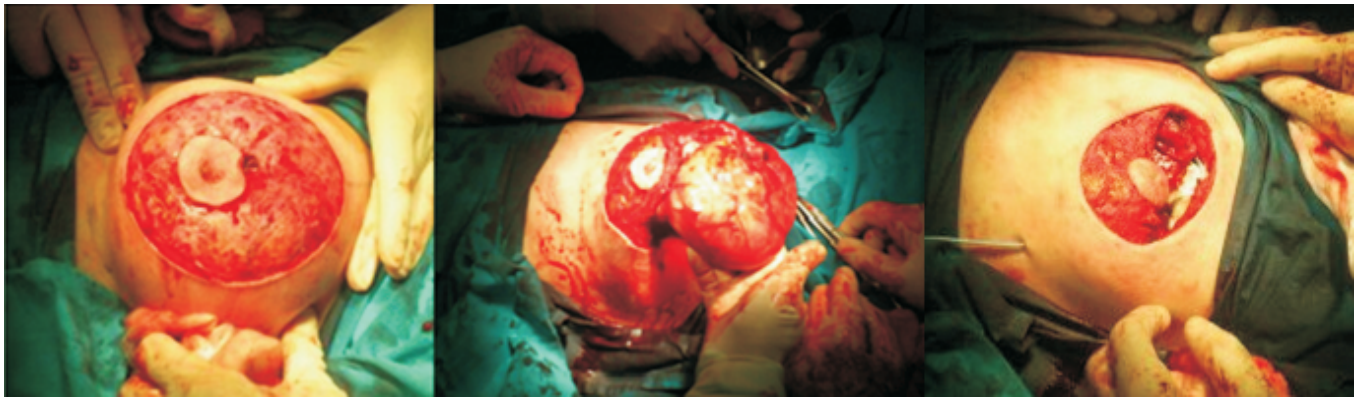


Fig 2. Extirpación completa de la masa mamaria mediante una Mamoplastia circular

Apunt. Cienc. 2012 VOL 2(3) **ISSN:** 2173-7274

Fig 3. Resultado postquirúrgico inmediato.

La etiología de la HVM aún no se conoce, aunque se han propuesto múltiples teorías. Una hipersensibilidad a los estrógenos en el órgano diana con niveles hormonales normales es la teoría más aceptada. Existen publicaciones que revelan un aumento de los receptores estrogénicos en las piezas extirpadas frente a otros estudios en las que no lo están. Los niveles hormonales en sangre en las pacientes con HVM no son mayores que en los controles. Por tanto, todo apunta a que pueda existir una hipersensibilidad en los receptores hormonales, sin necesidad de mantener unos niveles de hormonas aumentadas en sangre ni un aumento de los receptores en la pieza.[2]

Recientemente se está investigando la asociación del gen supresor de tumores PTEN con la fisiopatología de las tumoraciones mamarias y, entre ellas la HVM. En ratones que no portan dicho gen se desarrolla un desarrollo precoz mamario con una ramificación ductal excesiva y una disminución de la apoptosis. Aún existen muy pocas determinaciones moleculares en las pacientes con HVM, pero estos hallazgos podrían demostrar una posible asociación familiar.[3]

En la mayoría de los casos la HVM aparece en mujeres sin antecedentes patológicos de interés. Sin embargo, también está descrita asociada a enfermedades autoinmunes como el hipertiroidismo o a alteraciones congénitas como el déficit de α 1-antitripsina o la enfermedad de Cowden.[4]

El cuadro clínico se desarrolla en las adolescentes de entre 10 a 20 años, aunque lo más habitual es que se produzca en torno a la menarquia. Suelen debutar con un crecimiento rápido de una o ambas mamas, manteniendo una asimetría en la mayoría de los casos. Esto puede provocar dolor de espalda, disminución de la actividad física a la vez que alteración psicológica y rechazo social.

La piel de las mamas suele estar afectada debido a la gran distensión y congestión (venas superficiales prominentes, piel de naranja, zonas de intertrigo, etc), así como el complejo areola-pezón que suele encontrarse tan extendido que los límites son difíciles de valorar. A la palpación se objetivan unas mamas elásticas, no dolorosas y no suelen encontrarse adenopatías axilares.

Realizar un diagnóstico precoz es fundamental para evitar secuelas importantes. Es necesario descartar otras causas más frecuentes de macromastia uni o bilateral en la pubertad como el fibroadenoma gigante juvenil, la mastopatía fibroquísitica, el tumor phyllodes, la hipertrofia gravídica de la mama y la asociada a desórdenes endocrinos, y los rarísimos tumores malignos puberales como el linfoma o el cistosarcoma filodes.[4]

Para el diagnóstico de confirmación es necesario el estudio anatomopatológico de la lesión a través de biopsia guiada mediante técnicas de imagen. La más utilizada es la ecografía, la cual determina la consistencia sólida de la lesión y delimita la masa y su relación con el parénquima mamario sano.[6]

A nivel microscópico, la HVM muestra diferentes grados de hiperplasia ductal y del estroma, con dilatación de los ductos.

Mención especial requiere la *Hiperplasia Estromal Pseudoangiomatosa*, una entidad totalmente independiente de la HVM y que en nuestro caso aparecen en la misma paciente. Se trata de una lesión proliferativa benigna que raramente se presenta como un tumor palpable (existen unos 150 casos en la literatura). Mucho más frecuente es su detección de forma incidental hasta en el 23% de las biopsias mamarias. Aparece habitualmente en mujeres premenopáusicas y en inmunodeprimidas. Al examen macroscópico el tumor se encuentra delimitado, con superficie externa lisa y tejido blanquecino elástico al corte. Microscópicamente, se caracteriza por miofibroblastos inmersos en un estroma colagenizado.[5]

Tras la revisión de la bibliografía disponible sólo se encontró un caso en que se asociaba la HVM con la hiperplasia estromal pseudoangiomatosa; ocurriendo en una adolescente, de la misma manera que en nuestro caso.[6]

Múltiples opciones terapéuticas se han utilizado en el tratamiento de la HVM, sin embargo, el más habitual es la resección quirúrgica. En algunas ocasiones será suficiente con una intervención, sin embargo es frecuente el tener que reintervenir a la paciente para mejorar el aspecto estético de la mama e incluso utilizar tratamientos médicos hormonales que impidan la recurrencia del crecimiento mamario.

Las opciones quirúrgicas incluyen la mastectomía subcutánea con reconstrucción inmediata o diferida y la mamoplastia de reducción basada en un procedimiento con pedículo o con injerto libre del complejo areola-pezón.[2]

Según un metaanálisis publicado en 2011, los resultados estéticos son mucho mejores para las pacientes operadas mediante mamoplastia de reducción en comparación con las que se les realizó mastectomía, mejorando la autoestima de las pacientes. Sin embargo, el riesgo de recurrencia es significativamente menor cuando se realiza una mastectomía en comparación con la mamoplastia de reducción, con una odds ratio de 7. Este hallazgo representa la necesidad de la eliminación completa de todo el tejido mamario debido al riesgo de un desarrollo excesivo posterior.[2]

La mayoría de los estudios sugieren que la mamoplastia basada en una técnica con pedículo es el procedimiento ideal para preservar la lactancia. Existe alguna evidencia de que el uso de un injerto libre del complejo areola-pezón en lugar de una técnica con pedículo conlleva una reducción en el riesgo de recurrencia.[7]

En cuanto al tratamiento médico, son varios los fármacos hormonales utilizados con el fin de inhibir el crecimiento de las mamas. Los más usados son el tamoxifeno y la

Apunt. Cienc. 2012 VOL 2(3) **ISSN:** 2173-7274

didrogesterona. El primero es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos que actuaría como antiestrógeno en la mama y la segunda es un análogo de la progesterona, lo que indica que tanto los estrógenos como los gestágenos pueden estar implicados en la fisiopatología de a HVM.

Cabe destacar que la terapia hormonal a edades tan tempranas puede tener consecuencias negativas. El uso prolongado de tamoxifeno puede estar asociado a una reducción en la masa ósea, alteraciones sanguíneas como trombopenia, hipertrigliceridemia y de la función hepática, a la vez que causar hiperplasia endometrial y sintomatología climatérica.[1]

El tamoxifeno ha sido utilizado con éxito tanto previo a la cirugía como posterior a ésta. El uso prequirúgico ayuda a disminuir la velocidad de crecimiento de la mama hasta que pueda llevarse a cabo la cirugía, favoreciendo incluso el abordaje al disminuir la masa tumoral. Sin embargo, las recomendaciones actuales abogan por un manejo quirúrgico precoz, con lo que la terapia hormonal estaría más indicada para prevenir o tratar las recurrencias posteriores. Es necesario un seguimiento exhaustivo de la paciente tras la cirugía para alertar de posibles recidivas.[2]

CONCLUSIÓN

La Hipertrofia Virginal Mamaria causa un crecimiento rápido y poco doloroso de una o ambas mamas en las mujeres púberes. Es poco frecuente y se debe realizar el diagnóstico diferencial con tumores benignos como el fibroadenoma gigante juvenil y otros malignos como el linfoma. Es muy importante un diagnóstico y tratamiento precoces ya que causa una deformidad física y una alteración psicológica importante en las pacientes. El tratamiento fundamental es el quirúrgico mediante mastectomía subcutánea o mamoplastia, aunque ésta última asocia mayor riesgo de recurrencia.

BIBLIOGRAFÍA

1.Koves IH, Zacharin M. Virginal breast hypertrophy of an 11-year-old girl. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2007;43:315–317.

2.Hoppe IC, Patel PP, Singer-Granick CJ, Granick MS. Virginal mammary hypertrophy: a meta-analysis and treatment algorithm. *Plast Reconstr Surg* 2011; 127:2224.

3.Li G, Robinson GW, Lesche R, et al. Conditional loss of PTEN leads to precocious development and neoplasia in the mammary gland. *Development* 2002;129:4159–4170.

4.O'Hare PM, Frieden IJ. Virginal breast hypertrophy. *Pediatr Dermatol*. 2000 Jul-Aug;17(1):277-281.

5.Salemis NS. Giant tumoural pseudoangiomatous stromal hyperplasia of the breast in the adolescence. *ANZ J Surg* 2011; 81: 469–470.ans_5774

6.Escalante Silva WT, Hernández González M, Lara Gutiérrez C, Torres Lobatón A, Sandoval Guerrero F, Miranda Hernández H, et al. Gigantomastia juvenil más hiperplasia seudoangiomatosa del estroma mamario. Presentación de un caso. *Gamo 2007* Mar-Abr; 6(2):47-51.

7.Fiumara L, Gault DT, Nel MR, Lucas DN, Courtauld E. Massive bilateral breast reduction in an 11-year-old girl: 24% ablation of body weight. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009;62:263–266.

ERUPCIÓN CUTÁNEA TIPO "DERMATOMIOSITIS-LIKE" ASOCIADA A TRATAMIENTO CON HIDROXIUREA. DESCRIPCIÓN DE UN CASO.

Martín Dávila, Francisco *; Chaparro Mendoza, Carlos **; Ramos Rodríguez, Claudia *

*** Servicio de Anatomía Patológica.**
Hospital General Universitario de Ciudad Real

**** Servicio de Dermatología**
Hospital General Universitario de Ciudad Real

PALABRAS CLAVE: Hidroxiurea. Displasia queratinocítica. Dermatomiositis-like dermopathy.

RESUMEN:

Introducción:

Son conocidos los efectos adversos muco-cutáneos que pueden producirse durante el tratamiento continuado con hidroxiurea y que se pueden presentar hasta en el 35% de los pacientes. Los más frecuentes son: eritema facial, hiperpigmentación, ictiosis, alopecia, estomatitis, atrofia cutánea, eritema acral, queratodermia palmo-plantar, vasculitis leucocitoclástica, úlceras en miembros inferiores y melanoniquia. Menos frecuentemente, pueden surgir carcinomas no-melanocíticos de comportamiento agresivo o aparecer una erupción tipo "dermatomiositis-like" en áreas fotoexpuestas cuyo sustrato histopatológico se corresponde con una inflamación de interfase, liquenoide, y que recientemente se ha observado que se acompaña de displasia queratinocítica.

Presentación del caso:

Mujer de 69 años con antecedentes de Policitemia vera diagnosticada hace 16 años, hipotiroidismo post-quirúrgico y episodio de trombosis arterial cerebral hace 5 años. Se encuentra en tratamiento con 75 mg de clopidogrel, 75 µg de levotiroxina y, para su enfermedad hematológica, sigue un tratamiento citorreductor con 1 g de hidroxiurea al día, desde que se diagnosticó la enfermedad. La paciente acude a la consulta de Dermatología por presentar una placa eritematosa, algo descamativa, de 2 cm de diámetro máximo, infiltrada, ulcerada y dolorosa localizada en la cara lateral del segundo dedo de la mano izquierda (Figura 1). Además, mostraba un eritema en el dorso de las manos, más acentuado en la zona de nudillos y con apariencia poiquilodermatosa. Negaba disminución de la fuerza muscular ni otros síntomas sistémicos.

Apunt. Cienc. 2012 VOL 2(3) **ISSN:** 2173-7274

Figura 1: Placa violácea infiltrada, con áreas erosivas en cara lateral dedo (lesión biopsiada).

El resultado del análisis de laboratorio no mostraba alteraciones significativas salvo una hemoglobina elevada, de 16,6 g/dl, y una LDH del 616 UI/l.

En la biopsia cutánea (punch) de la lesión erosionada se podía apreciar, en un extremo de la muestra, una epidermis esencialmente normal que se continuaba con ligero engrosamiento de la misma (acantosis) debido a la acumulación de queratinocitos más pequeños de lo habitual, con aumento de su relación núcleo/citpoplasma, con núcleos vesiculosos, atípicos, correspondientes a una displasia leve-moderada y que ocupaban la mitad inferior de la epidermis (figura 2a).

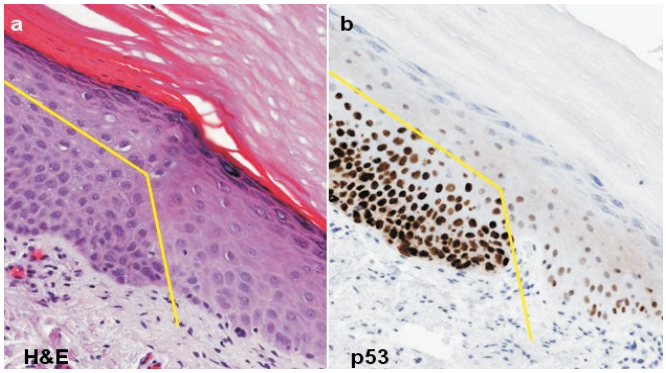


Figura 2: a) Obsérvese el discreto engrosamiento de la mitad inferior de la epidermis por la acumulación de queratinocitos displásicos. Se separa la epidermis normal de la patológica mediante una línea quebrada, para una mejor apreciación b) Dicha acumulación resulta ser positiva para p53.

Estos queratinocitos displásicos resultaron ser positivos para la p53 (figura 2b). La capa córnea de esta zona era paraqueratósica. Además, se apreciaba algún disqueratocito necrótico disperso. En el extremo opuesto de la biopsia se observaba una erosión epidérmica con restos de escara fibrinopurulenta adherida, quedando los queratinocitos displásicos en la capa basal y proporcionando una imagen similar a una queratosis actínica atrófica. En la dermis subyacente a esta zona se apreciaba una moderada inflamación linfocitaria liquenoide (Figura 3). Se diagnosticó como: Lesiones compatibles con Dermopatía por hidroxiurea tipo "dermatimiositis-like", con displasia queratinocítica.

Discusión:

La hidroxiurea es un antimetabolito que suele utilizarse en el tratamiento de enfermedades neoplásicas hematológicas, principalmente en síndromes mieloproliferativos crónicos como, por ejemplo, la Policitemia vera. Su administración continuada puede producir efectos secundarios, con frecuencia muco-cutáneos (1), uno de los cuales, descrito por primera vez en 1975 por Kennedy y col. (2), se trata de una dermatitis de interfase que, posteriormente y debido a su similitud clinico-histológica con la dermatomiositis, se denominó como erupción "dematomiositis-like" (3) y que se presenta como pápulas, parches o placas eritematosas en la cara dorsal de las manos, como en la dermatomiositis. Puede acompañarse de ulceración. Los pacientes no describen síntomas musculares.

Desde el punto de vista histopatológico, clásicamente se describe como una dermatitis de interfase de tipo liquenoide con degeneración

vacuolar y queratinocitos disqueratósicos dispersos. No obstante, desde hace pocos años se ha puesto de manifiesto la existencia, en estas lesiones, de cambios displásicos añadidos en los queratinocitos (4) que, además, muestran sobreexpresión de p53 (4,5). Esto sustentaría que realmente se trata de lesiones precancerosas y explicaría la aparición de carcinomas no

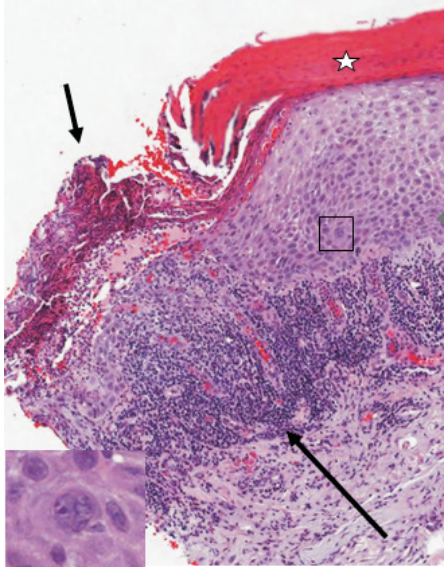


Figura 3: Imagen de un extremo del "punch" con erosión focal, escara fibrinopurulenta adherida (flecha corta) e inflamación linfocitaria liquenoide subyacente (flecha larga). Se observa paraqueratosis de grosor moderado (estrella). En el cuadro pequeño se puede ver, a mayor aumento, un ejemplo de displasia queratinocítica, con núcleo agrandado, posiblemente bilobulado y nucléolo algo prominente

melanocíticos, principalmente escamosos y de comportamiento inusualmente agresivo, en estos pacientes. En el proceso de transformación neoplásica muy probablemente juega un papel principal la pérdida o inhibición del poder de reparación, mediado por la p53, del ADN alterado por la radiación solar (5), de ahí que las lesiones aparezcan en zonas fotoexpuestas. De hecho, en las lesiones preneoplásicas inducidas por la radiación solar, como por ejemplo en las queratosis actínicas, se ha observado, como el caso aquí presentado y con las que comparte una gran similitud histológica, un aumento de queratinocitos con p53 mutada (6). También se observa esta alteración en la epidermis adyacente a los carcinomas epidermoides infiltrantes (7).

Debido al carácter preneoplásico de la lesión y con el fin de evitar su progresión a carcinomas infiltrantes se suele recomendar la sustitución de la hidroxiurea por otro medicamento mielosupresor (por ej. agentes alquilantes) o, al menos, la disminución de su dosis.

Bibliografía

1.- Vassallo C, Passamonti F, Merente S, Ardigó M, Noli G., Mangiacavalli S. Muco-cutaneous changes during log-term therapy with hydroxyurea in chronic myeloid leukemia. Clin & Exp Dermatol 2001; 26: 141-148.

2.- Kennedy BJ, Smith LR, Goltz RW. Skin Changes secondary to hydroxyurea therapy. Arch Dermatol 1975; 111: 183-7.

3.- Senet P, Aractingi S, Pornkuf M, Perrin P, Duterque M. Hydroxyurea-induced dermatomyositis-like eruption. Br J Dermatol 1995; 133(3): 455-459.

4.- Sánchez-Palacios C, Guitart J. Hydroxyurea-associated squamous dysplasia. J Am Acad Dermatol 2004; 51: 293-300.

5.- Kalajian AH, Josephson S, Malone JC; Burruss JB, Callen JP. Hydroxyurea-associated dermatomyositis-like eruption demostrating abnormal epidermal p53 expression. A potential premalignant manifestation of chronic hydroxyurea and UV radiatio exposure. Arch Dermatol 2010; 146(3): 305-310.

6.- Einspahr J, Alberts DS, Aickin M, Welch K, Bozzo P, Grogan T. Expression of p53 protein in actinic keratosis, adjacent, normal-appearing, and non-sun-exposed human skin. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997; 6(8):583-7.

7.- Bäckvall H, Wolf O, Hermelin H, Weitzberg E, Pontén, F. The density of epidermal p53 clones is higher adjacent to squamous cell carcinoma in comparison with basal cell carcinoma. Br J Dermatol 2004; 150(2):259-66

FASCITIS NECROTIZANTE SECUNDARIA A PERFORACIÓN DE CARCINOMA COLORRECTAL AVANZADO.

Mª Eugenia Banegas Illescas, Rosa Mª Fernández Quintero,
Mª Librada Rozas Rodríguez, Antonio Pinar Ruiz.

Servicio de Radiodiagnóstico.
Hospital General Universitario
de Ciudad Real.

Autor para correspondencia:
Mª Eugenia Banegas Illescas
e.mail: marux_80@hotmail.com

PALABRAS CLAVE: Fascitis necrotizante, infección de partes blandas, carcinoma colorrectal, perforación intestinal, tomografía computarizada.

COMENTARIO:

Varón de 57 años fumador, intervenido de adenocarcinoma de recto hace un año, presentó un cuadro de fiebre, empastamiento y calor del miembro inferior izquierdo (MII).

En la TAC se objetivó una recidiva tumoral a nivel presacro (flecha blanca) fistulizada a recto (figura A) e importante cantidad de gas que se extendía al MII disecando los planos musculares hasta el tercio superior de la pierna (figuras B y C). Con el diagnóstico de fascitis necrotizante se comenzó antibioterapia de amplio espectro y se realizó desbridamiento quirúrgico urgente con salida de material purulento-fecaloideo. La microbiología reveló Pseudomona Aeurinosa, E. Coli y Bacteroides sp.

La fascitis necrotizante es una patología infecciosa aguda poco frecuente y potencialmente fatal que afecta a las partes blandas, produciendo destrucción tisular y toxicidad sistémica.

Su presentación como complicación de una tumoración colorrectal es rara, siendo más frecuente un antecedente quirúrgico ó traumático.

CUERPO EXTRAÑO EN GLUTEO

Santamaría Marín Agustín*, Monroy Gómez Carmen**,
García-Minguillán Talavera Ángela*, Reina Escobar David*.

PALABRAS CLAVE: Cuerpo extraño, herida, glúteo.

COMENTARIO: Paciente de 10 años que acudió al Servicio de urgencias por presentar herida en región glútea desde hacía 11 días, que no había mejorado con tratamiento antibiótico. Se acompañaba de parestesias en miembro inferior derecho.

Refería que durante una pelea, se pinchó con un objeto que no recordaba.En la exploración física destacaba herida de 5 cm en glúteo derecho, dolorosa y con induración, así como parestesias en el territorio del ciático derecho. En la radiografía se mostraba un cuerpo extraño metálico en pelvis derecha (Figura 1). Se realizó ecografía en la que se describía una imagen lineal que atravesaba el tejido celular subcutáneo, el musculo glúteo mayor y llegaba hasta el sacro, con hematoma asociado.

El paciente fue valorado por traumatología, extrayéndose el cuerpo extraño bajo anestesia general, sin complicaciones. Dada la evolución clínica favorable (ausencia de dolor y de déficit neurológico), el paciente fue dado de alta a las 72 horas de su ingreso con antibioterapia durante 7 días más.

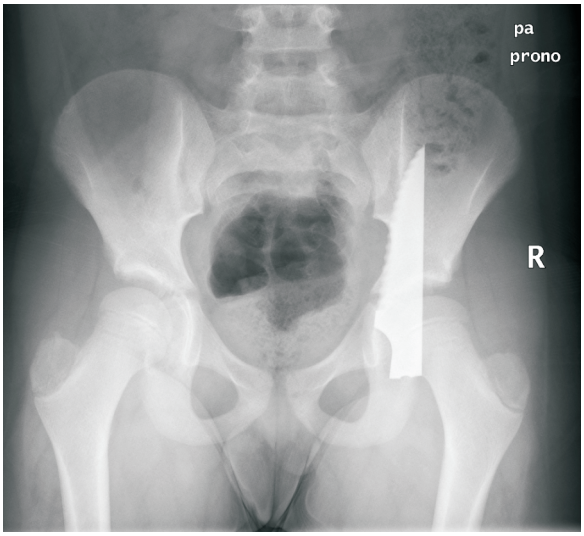


Figura 1: Radiografía de pelvis que muestra un cuerpo extraño metálico con forma de hoja de cuchillo.

*** Servicio de Urgencias.**
Hospital General Universitario
de Ciudad Real.

****Servicio de Medicina Interna.**
Hospital General Universitario
de Ciudad Real.

Autor para Correspondencia.
Agustín Santamaría Marín
C/ Obispo Rafael Torija s/n.
13005 CIUDAD REAL
e.mail: asantamariamarin@hotmail.com

Apunt. Cienc. 2012 VOL 2(3) **ISSN:** 2173-7274

EVALUACIÓN DE LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA EN SUJETOS CON INSUFICIENCIA CARDIACA GRADO III-IV DE LA NYHAREFRACTARIOS A TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

Antonio Alberto León Martín
Unidad de Apoyo a la Investigación. Hospital General Universitario de Ciudad Real

PALABRAS CLAVE: Resincronización. Insuficiencia cardiaca. Estimulación biventricular.

Directores de la Tesis:
Dr. Jesús López-Torres Hidalgo
Dr. Jesús Salas Nieto
Facultad de Medicina. UCLM

Autor para Correspondencia:
Antonio Alberto León Martín
Hospital General Universitario de Ciudad Real.
Avda. Obispo Rafael Torija s/n
13005 CIUDAD REAL

ANTECEDENTES

La insuficiencia cardiaca es una patología prevalente de alta morbimortalidad. En estadios avanzados, grados III y IV NYHA, a pesar de un tratamiento óptimo farmacológico, la insuficiencia cardiaca sigue teniendo mal pronóstico (50% de mortalidad a los 4 años) y genera en el paciente una importante limitación en su actividad diaria (limitación al ejercicio y en su calidad de vida), así como múltiples ingresos hospitalarios (consumo de recursos).

Muchos de los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada presentan una asincronía atrioventricular (aumento del volumen telediastólico de ventrículo izquierdo), interventricular (disminución del volumen de eyección del ventrículo derecho) e intraventricular (disminución de la fracción de eyección y del gato cardiaco).

La resincronización cardiaca estimula simultáneamente al ventrículo izquierdo y al derecho y restaura un patrón de bombeo coordinado o “sincrónico”. Esta técnica, conocida como “marcapasos biventricular” porque ambos ventrículos son estimulados eléctricamente al mismo tiempo, reduce el retraso eléctrico y permite un latido más coordinado y eficaz del corazón, pudiendo revertir en estos pacientes los efectos de la asincronía cardiaca anteriormente referidos.

La resincronización cardiaca ha sido evaluada en la década de los noventa mediante estudios con evidentes limitaciones metodológicas (no tenían grupo control, el tamaño muestral era insuficiente y los periodos de seguimiento excesivamente cortos para evaluar variables del tipo mortalidad).

Los ensayos clínicos que valoran eficacia de resincronización cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca se llevaron a cabo en la década del 2000 al 2010, si bien los resultados fueron sido dispares en el estudio de variables como mortalidad, mejoría de la clase NYHA, ingresos hospitalarios, mejora de la calidad de vida o tolerancia al ejercicio.

Tan sólo 2 de los 13 estudios publicados durante este periodo tienen un tamaño muestral adecuado y un periodo de seguimiento suficiente (COMPANION, 1520 pacientes con periodo de seguimiento de 12 meses, y CARE-HF, 813 pacientes con periodo de seguimiento de 18 meses).

El presente meta-análisis pretende sintetizar la mejor evidencia disponible, mediante la valoración de artículos originales de adecuada calidad metodológica (ensayos clínicos con asignación aleatoria), para valorar si la terapia de resincronización cardiaca (TRC), tanto con estimulación aislada como con estimulación asociada a desfibrinación, tiene algún efecto sobre la mortalidad, proporción de ingresos hospitalarios, calidad de vida, funcionalidad, mejora en clase funcional y disminución de la insuficiencia mitral en los pacientes en insuficiencia cardiaca grados III-IV de la NYHA refractaria a tratamiento farmacológico pleno, con fracción de eyección baja (<35%) y con QRS ancho (>120 ms).

Los 2 meta-análisis publicados hasta la fecha (Bradley, 2003 y Mc Alister, 2004) no han considerado el análisis diferenciado por subgrupos dependiendo del grupo control (fármacos, DAI o estimulación univentricular). Tampoco se ha considerado la inclusión en los mismo de los ensayos con posterioridad a 2004, incluido el CARE-HF (n = 813 pacientes). Nuestro meta-análisis permite aumentar la potencia y precisión de los resultados aportados por los meta-análisis previos, así como obtener conclusiones considerando los diferentes tipos de terapia convencional frente a la que se compara la resincronización cardiaca.

RESULTADOS

Se seleccionaron de forma independiente 944 citas bibliográficas potencialmente relevantes para incluirse en la revisión (según estrategia de búsqueda bibliográfica). Tan sólo 70 de los resúmenes seleccionados finalmente cumplieron los criterios de inclusión (pacientes en insuficiencia cardiaca grados III-IV de la NYHA refractaria a tratamiento farmacológico pleno, con fracción de eyección baja <35% y QRS ancho >120 ms). Los 70 artículos se estudiaron a texto completo, eliminándose los que cumplían criterios de exclusión (no ser estudio original: protocolo, revisión o editorial, no resultado de interés). Doce artículos cumplieron finalmente los criterios de selección, incluyéndose en el meta-análisis (ver tabla 1).

Apunt. Cienc. 2012 VOL 2(3) **ISSN:** 2173-7274

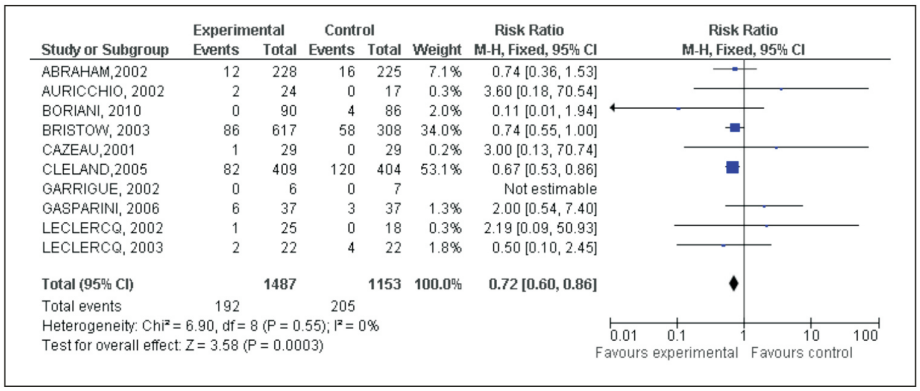
ESTUDIO	NYHA	LVEF	LVEDD	QRS	RS	PR	EDAD	TEST 6 MIN
CAZEAU, 2001 (12)	III	<35 %	>60 mm	>150 ms	SI		>18 años	
ABRAHAM,2002 (14)	III, IV	<35 %	>55 mm	>130 ms	SI		>18 años	<450 m
CLELAND, 2005 (17)	III, IV	<35 %	>30 mm	>120 ms	SI		>18 años	
BRISTOW, 2003 (16)	III, IV	<35 %	>60 mm	>120 ms	SI	>150 ms	> 8 años	
BRISTOW, 2003 (CD) (16)	III, IV	<35 %	>60 mm	>120 ms	SI	>150 ms	>18 años	
YOUNG, 2003 (86)	II,III, IV	<35 %	>55 mm	>130 ms	NO		>18 años	
HIGGINS, 2003 (15)	II,III, IV	<35 %		>120 ms	SI		>18 años	
LECLERCQ, 2002 (13)	III	<35 %	>60 mm	>200 ms	NO		>18 años	<450 m
AURICCHIO, 2002 (4)	III, IV			>120 ms	SI	>150 ms	>18 años	
GARRIGUE, 2002 (87)	III, IV	<40 %	>60 mm	>140 ms	NO		>18 años	
LECLERCQ, 2003 (27)	III, IV	<35 %		>180 ms			>18 años	
GASPARINI, 2006 (88)	II,III, IV	<35 %	>55 mm	>130 ms			18-80 años	
BORIANI, 2010 (89)	III, IV	<35 %	>55 mm	>130 ms			>18 años	

Tabla 1. Criterios de inclusión de los estudios incluidos en el meta-análisis. NYHA: Clase funcional New York Heart Association; LVEF: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; LVEDDD: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; RS: Ritmo sinusal.

En nuestro estudio, cuando comparamos resincronización frente a tratamiento farmacológico aislado, constatamos que la mortalidad total (Figura1) presenta una reducción relativa de riesgo del 29% (RR: 0,71; IC 95%: 0,59 a 0,85). No encontramos diferencias estadísticamente significativas para la variable mortalidad total si comparamos resincronización frente a estimulación univentricular (RR: 0,93; IC 95%: 0,43 a 1,99). Tampoco encontramos diferencias para mortalidad por cualquier causa entre resincronización + DAI frente a dispositivo DAI (RR: 0,93, IC 95%: 0,75 a 1,15).

Cuando analizamos la mortalidad por insuficiencia cardiaca en el subanálisis de resincronización frente a tratamiento farmacológico aislado como grupo control, encontramos una reducción significativa (37 eventos en el grupo resincronización frente a los 66 del grupo tratamiento farmacológico). Destacamos que esta diferencia para mortalidad específica debe interpretarse como clínicamente relevante (RR: 0,55; IC 95%: 0,38 a 0,81). No hemos analizado la variable mortalidad específica comparando resincronización frente a estimulación

- Comparación: Resincronización aislada vs tratamiento convencional
- Resultado: Mortalidad Total



Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
ABRAHAM,2002	12	228	16	225	7.1%	0.74 [0.36, 1.53]
AURICCHIO, 2002	2	24	0	17	0.3%	3.60 [0.18, 70.54]
BORIANI, 2010	0	90	4	86	2.0%	0.11 [0.01, 1.94]
BRISTOW, 2003	86	617	58	308	34.0%	0.74 [0.55, 1.00]
CAZEAU,2001	1	29	0	29	0.2%	3.00 [0.13, 70.74]
CLELAND,2005	82	409	120	404	53.1%	0.67 [0.53, 0.86]
GARRIGUE, 2002	0	6	0	7		Not estimable
GASPARINI, 2006	6	37	3	37	1.3%	2.00 [0.54, 7.40]
LECLERCQ, 2002	1	25	0	18	0.3%	2.19 [0.09, 50.93]
LECLERCQ, 2003	2	22	4	22	1.8%	0.50 [0.10, 2.45]
Total (95% CI)		**1487**		**1153**	**100.0%**	**0.72 [0.60, 0.86]**
Total events	192		205			

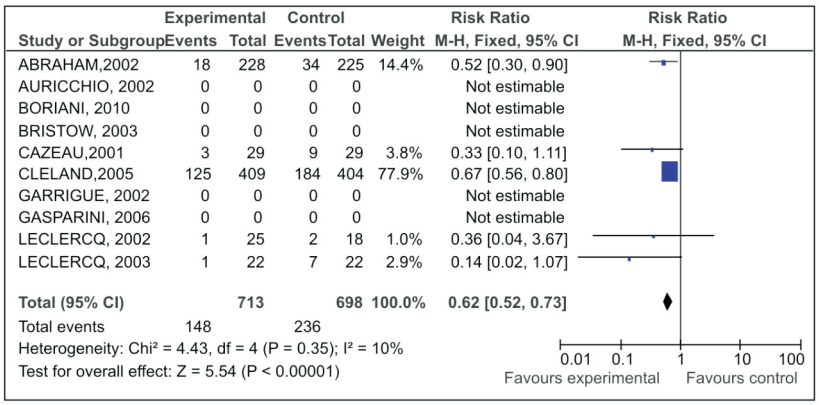
Heterogeneity: Chi² = 6.90, df = 8 (P = 0.55); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 3.58 (P = 0.0003)

*Estadísticamente significativo.

A partir de 10 estudios incluidos en el análisis con una muestra conjunta de 2640 sujetos se obtiene un riesgo relativo con significación estadística de 0,72 (0,60 a 0,86); p=0,0003. Este test obtiene homogeneidad estadística: I^2 : 0%; p=0,55).

Figura 1. Forest Plot Mortalidad Total. Resincronización aislada vs tratamiento convencional.

-Comparación: Resincronización aislada vs tratamiento convencional
-Resultado: Hospitalizaciones.



Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
ABRAHAM,2002	18	228	34	225	14.4%	0.52 [0.30, 0.90]
AURICCHIO, 2002	0	0	0	0		Not estimable
BORIANI, 2010	0	0	0	0		Not estimable
BRISTOW, 2003	0	0	0	0		Not estimable
CAZEAU,2001	3	29	9	29	3.8%	0.33 [0.10, 1.11]
CLELAND,2005	125	409	184	404	77.9%	0.67 [0.56, 0.80]
GARRIGUE, 2002	0	0	0	0		Not estimable
GASPARINI, 2006	0	0	0	0		Not estimable
LECLERCQ, 2002	1	25	2	18	1.0%	0.36 [0.04, 3.67]
LECLERCQ, 2003	1	22	7	22	2.9%	0.14 [0.02, 1.07]
Total (95% CI)		**713**		**698**	**100.0%**	**0.62 [0.52, 0.73]**
Total events	148		236			

Heterogeneity: Chi² = 4.43, df = 4 (P = 0.35); I² = 10%
Test for overall effect: Z = 5.54 (P < 0.00001)

*Estadísticamente significativo.

A partir de 5 estudios incluidos en el análisis con una muestra conjunta de 1411 sujetos se obtiene un riesgo relativo con significación estadística de 0,62 (0,52 a 0,73); p<0,00001. Este test obtiene homogeneidad estadística: I^2 : 10%; p=0,35).

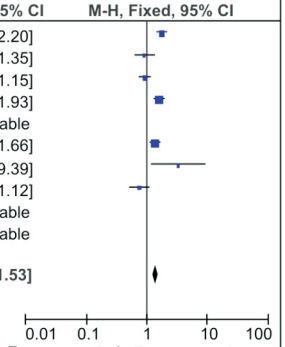
Figura 2. Forest Plot Hospitalizaciones. Resincronización aislada vs tratamiento convencional.

Apunt. Cienc. 2012 VOL 2(3) **ISSN:** 2173-7274

-Comparación: Resincronización aislada vs tratamiento convencional
-Resultado: NYHA (Mejora clase funcional).

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
ABRAHAM,2002	143	211	74	196	19.0%	1.80 [1.47, 2.20]
AURICCHIO, 2002	22	41	24	41	5.9%	0.92 [0.62, 1.35]
BORIANI, 2010	56	90	58	86	14.7%	0.92 [0.74, 1.15]
BRISTOW, 2003	298	489	76	199	26.7%	1.60 [1.32, 1.93]
CAZEAU,2001	0	0	0	0		Not estimable
CLELAND,2005	255	489	76	199	26.7%	1.37 [1.12, 1.66]
GARRIGUE, 2002	10	13	3	13	0.7%	3.33 [1.18, 9.39]
GASPARINI, 2006	19	37	25	37	6.2%	0.76 [0.52, 1.12]
LECLERCQ, 2002	0	0	0	0		Not estimable
LECLERCQ, 2003	0	0	0	0		Not estimable
Total (95% CI)		**1370**		**771**	**100.0%**	**1.39 [1.27, 1.53]**
Total events	803		336			

Heterogeneity: Chi² = 38.60, df = 6 (P < 0.00001); I² = 84%
Test for overall effect: Z = 6.85 (P < 0.00001)



*Estadísticamente significativo.

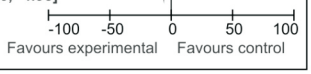
A partir de 7 estudios incluidos en el análisis con una muestra conjunta de 2141 sujetos se obtiene un riesgo relativo con significación estadística de 1,39 (1,27 a 1,53); p<0,00001. Este test obtiene heterogeneidad estadística: I^2 : 84%; p<0,00001).

Figura 3. Forest Plot NYHA (Mejoría Clase Funcional). Resincronización aislada vs tratamiento convencional.

-Comparación: Resincronización aislada vs tratamiento convencional
-Resultado: Calidad de vida.

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
LECLERCQ, 2003	-9.9	6.52	39	-5.5	6.58	39	12.4%	-4.40 [-7.31, -1.49]
LECLERCQ, 2002	0	0	0	0	0	0		Not estimable
GASPARINI, 2006	0	0	0	0	0	0		Not estimable
GARRIGUE, 2002	0	0	0	0	0	0		Not estimable
CLELAND,2005	31	22	409	40	22	404	11.4%	-9.00 [-12.02, -5.98]
CAZEAU,2001	-17.4	6.58	45	-3.8	6.69	45	13.9%	-13.60 [-16.34, -10.86]
BRISTOW, 2003	-25	26	460	-12	23	207	6.8%	-13.00 [-16.93, -9.07]
BORIANI, 2010	-14	22	90	-19	18	86	3.0%	5.00 [-0.93, 10.93]
AURICCHIO, 2002	25.2	3.3	41	28.1	3.5	41	48.3%	-2.90 [-4.37, -1.43]
ABRAHAM,2002	-18	28.6	213	-9	22.9	193	4.2%	-9.00 [-14.02, -3.98]
Total (95% CI)			**1297**			**1015**	**100.0%**	**-5.98 [-7.00, -4.95]**

Heterogeneity: Chi² = 78.26, df = 6 (P < 0.00001); I² = 92%
Test for overall effect: Z = 11.45 (P < 0.00001)



*Estadísticamente significativo.

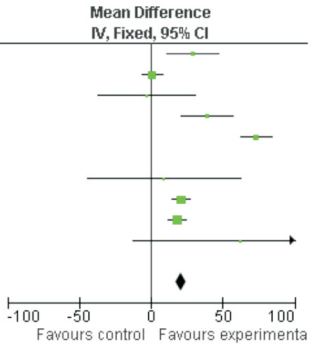
A partir de 7 estudios incluidos en el análisis con una muestra conjunta de 2312 sujetos se obtiene una diferencia de medias con significación estadística de -5,98 (-7,00 a -4,95); p<0,00001.
Este test obtiene heterogeneidad estadística: I^2 : 92%; p<0,000001

Figura 4. Forest Plot Mortalidad Calidad de vida. Resincronización aislada vs tratamiento convencional.

-Comparación: Resincronización aislada vs tratamiento convencional
-Resultado: Funcionalidad (Test 6 minutos)

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
ABRAHAM,2002	39	95	214	10	96	198	3.4%	29.00 [10.54, 47.46]
AURICCHIO, 2002	402	16	41	401	16	41	24.4%	1.00 [-5.93, 7.93]
BORIANI, 2010	72	120	90	75	111	86	1.0%	-3.00 [-37.13, 31.13]
BRISTOW, 2003	40	96	373	1	93	142	3.6%	39.00 [20.86, 57.14]
CAZEAU,2001	49	27.36	46	-24	25.98	46	9.8%	73.00 [62.10, 83.90]
CLELAND,2005	0	0	0	0	0	0		Not estimable
GARRIGUE, 2002	437	59	11	428	68	11	0.4%	9.00 [-44.20, 62.20]
GASPARINI, 2006	69	17	37	48	11	37	27.5%	21.00 [14.48, 27.52]
LECLERCQ, 2002	30	14.35	38	12	13.6	38	29.6%	18.00 [11.71, 24.29]
LECLERCQ, 2003	110	113	22	48	138	22	0.2%	62.00 [-12.53, 136.53]
Total (95% CI)			**872**			**621**	**100.0%**	**21.06 [17.64, 24.48]**

Heterogeneity: Chi² = 128.05, df = 8 (P < 0.00001); I² = 94%
Test for overall effect: Z = 12.07 (P < 0.00001)



*Estadísticamente significativo.

A partir de 9 estudios incluidos en el análisis con una muestra conjunta de 1493 sujetos se obtiene una diferencia de medias con significación estadística de 21,06 (17,64 a 24,48); p<0,00001.
Este test obtiene heterogeneidad estadística: I^2 : 94%; p<0,000001

Figura 5. Forest Plot Mortalidad Funcionalidad (test 6 minutos). Resincronización aislada vs tratamiento convencional.

univentricular, puesto que los estudios encontrados eran de pequeño tamaño, no tuvieron eventos (periodo de seguimiento corto) y/o no se diseñaron para este objetivo. Los estudios que valoraron resincronización + DAI frente a dispositivos DAI (Higgins y Young) no mostraron diferencias significativas de mortalidad específica (52 eventos en el grupo intervención frente a 56 eventos en el grupo control).

A la vista de los resultados de nuestro estudio, si sólo tuviéramos en cuenta los beneficios de la TRC en términos de reducción de mortalidad, cabría decantarse por la idoneidad de implantar dispositivos simples monocamerales con desfibrilador (disminución de costes con el mismo beneficio).

Tan sólo los estudios CARE Y COMPANION estudiaron como variable combinada mortalidad total y/o hospitalizaciones, comparando resincronización frente a tratamiento farmacológico. El RR es del 0,77, con un intervalo de confianza al 95% que excluye el valor 1 (0,70 a 0,84), constatando esta diferencia como significativa. No hay estudios que analicen esta variable evaluando resincronización frente a estimulación univentricular o resincronización frente a dispositivos DAI.

Apunt. Cienc. 2012 VOL 2(3) **ISSN:** 2173-7274

La reducción del número de hospitalizaciones (Figura 2) fue significativa tanto para la comparación de la resincronización frente a la rama control "tratamiento farmacológico" (146 ingresos de 666 pacientes estudiados en el grupo de resincronización frente a 227 de 658 en el grupo control) como para la comparación con la rama control "estimulación univentricular" (2 de 47 en el grupo intervención frente a 9 de 40 en el grupo control; RR: 0.20; IC 95%: 0,04 a 0,89). Tan sólo hemos incluido en el meta-análisis un estudio que compare resincronización + DAI frente a dispositivo DAI para la variable hospitalizaciones.

Cuando analizamos el estudio de Higgins encontramos una reducción relativa de ingresos hospitalarios del 18% con un IC 95% de 0,75 a 1,15 (32 eventos de 245 en el grupo resincronización + DAI frente a 39 eventos en el grupo DAI aislado sin resincronización), no considerando esta diferencia significativa.

Cuando comparamos la resincronización frente a tratamiento farmacológico y resincronización + DAI frente a DAI, el número de pacientes que mejoran de clase funcional NYHA (Figura 3) puede considerarse significativo (RR: 1,67; IC 95%: 1,51 a 1,85 y RR: 1,25; IC 95%: 1,05 a 1,50, respectivamente). En el subanálisis de los estudios de Auricchio, Garrigue, Gasparini y Boriani, donde consideramos el beneficio de la resincronización frente a la estimulación univentricular, el intervalo de confianza para el RR estimado (0,95) incluye el valor 1 (0,80 a 1,12), por lo que no debe considerarse éste como significativo para la variable mejora de clase funcional NYHA (107 eventos de 181 pacientes en el grupo resincronización biventricular frente 110 de 177 en el grupo estimulación univentricular).

La mejora en calidad de vida (Figura 4) fue significativa si comparamos resincronización frente a fármacos aislados (DM: -9,37; IC 95%: -11,97 a -6,97). La resincronización también demostró beneficio en términos de calidad de vida frente a estimulación univentricular (DM: -2,90; IC 95%: -4,17 a -1,62). Los cambios para calidad de vida en la resincronización + DAI frente a dispositivo DAI (DM -11,75; IC 95%: -12,56 a -10,94) también fueron estadísticamente significativos. En cualquier caso debemos considerar con cautela los resultados obtenidos para calidad de vida, puesto que son pocos los estudios incluidos en este análisis y además los datos son de una heterogeneidad elevada (I^2 99% para DAI y I^2 68% para estimulación univentricular).

Encontramos beneficio de la resincronización biventricular para la variable Test de 6 minutos (Figura 5) cuando se compara frente a fármacos aislados (DM: 47,01; IC 95%: 29,37 a 64,65) y resincronización + DAI frente a DAI (DM: 5,71; IC 95%: 4,58 a 6,84). El intervalo de confianza de la DM, al comparar resincronización frente a estimulación univentricular, no incluyó al 0, por lo que se han obtenido resultados estadísticamente significativos para esta variable (DM: 18,83; IC 95%: 13,92 a 23,74).

Los resultados de la resincronización biventricular en términos de beneficio del grado de regurgitación mitral tan sólo son evaluados en dos ensayos clínicos.

La resincronización muestra beneficios tanto en su comparación con fármacos (DM: -2,20; IC 95%: -2,29 a -2,11) como al comparar resincronización + DAI frente a DAI (DM: -0,22; IC 95%: -0,30 a -0,14).

El reducido número de estudios que se incluyen en el meta-análisis limita la capacidad de evaluar el sesgo de publicación. En cualquier caso, el impacto de la posible existencia de éste se ha intentado minimizar haciendo una exhaustiva búsqueda bibliográfica en la mayoría de bases de datos disponibles. La heterogeneidad demostrada para algunas variables puede explicarse por la diferencia en la técnica de colocación de los electrodos del marcapasos, la no diferenciación de la cardiopatía isquémica en la etiopatogenia de la insuficiencia cardiaca y la diferente proporción de pacientes con fibrilación auricular crónica como factor de inclusión de los estudios.

El análisis de sensibilidad demuestra que la aportación al meta-análisis de los 2 estudios con mayor número de pacientes (CARE Y COMPANION) es imprescindible para alcanzar la potencia necesaria para demostrar diferencias significativas para las variables principales mortalidad total y específica.

DISCUSIÓN

Históricamente la resincronización se ha comparado con tratamiento médico optimizado aislado, estimulación univentricular y dispositivos DAI, considerándose en los meta-análisis publicados hasta ahora terapia convencional de manera global, independientemente del tipo de intervención control.

Nuestro meta-análisis analiza de manera estratificada la evidencia encontrada en la evaluación de la resincronización cardiaca en relación al grupo control con el que se compare: fármacos (Cazeau, 2001; Abraham, 2002; Cleland, 2005; Bristow, 2004), DAI (Young, 2003; Higgins, 2003) ó estimulación univentricular (Leclercq, 2002; Auricchio, 2002; Garrigue, 2002; Leclercq, 2003; Gasparini, 2006; Boriani, 2010).

De igual forma, nuestro análisis ha considerado el efecto de la resincronización sin DAI como grupo experimental frente a terapia convencional como grupo control de manera independiente, con el fin de evitar conclusiones erróneas derivadas del efecto confusor entre ambos mecanismos de acción (a diferencia de otros meta-análisis).

Bradley en su meta-análisis concluye que hay beneficios sólo en términos de mortalidad específica sin incluir en su análisis los ensayos CARE-HF, COMPANION, ni estudios con dispositivos de estimulación univentricular como terapia de control frente a la resincronización. Bradley aporta resultados combinando 4 estudios[12,14,15,38], mostrando que la resincronización cardiaca reduce la muerte por insuficiencia cardiaca progresiva en un 51% respecto a los controles (OR: 0,49). La mortalidad progresiva por insuficiencia cardiaca fue de 1,7%

Apunt. Cienc. 2012 VOL 2(3) ISSN: 2173-7274

para los pacientes de resincronización cardiaca y del 3,5% para los controles. La resincronización cardiaca también redujo hospitalización por insuficiencia cardiaca en un 29% (OR: 0,71).

La resincronización cardiaca no se asoció con un efecto estadísticamente significativo sobre la mortalidad no específica (OR: 1,15). Entre los pacientes con desfibriladores cardioversores implantables, la resincronización cardiaca no tuvo un impacto claro en la taquicardia ventricular o en la fibrilación ventricular (OR: 0,92).Bradley acaba concluyendo que la resincronización cardíaca reduce la mortalidad por insuficiencia cardiaca progresiva en pacientes con disfunción ventricular izquierda sintomática. Este hallazgo sugiere que la resincronización cardiaca puede tener un impacto sustancial en el mecanismo más común de muerte entre los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. La resincronización cardíaca también reduce hospitalización por insuficiencia cardiaca y muestra una tendencia hacia la reducción de la mortalidad por cualquier causa.

Mc Alister evidencia beneficios en términos de mortalidad absoluta, si bien no incluye en su revisión estudios con un elevado número de pacientes y periodo de seguimiento mayor a 12 meses (Cleland, 2004; Gasparini, 2006; Boriani, 2010). Se incluyeron nueve ensayos en la revisión de la eficacia (3.216 pacientes).

Todos los participantes de los ensayos incluidos tenían fracción de eyección y duración del QRS prolongado, y el 85% tenía síntomas de clase III o IV de la NYHA. La terapia de resincronización cardiaca mejora la fracción de eyección (DM: 0,035), la calidad de vida (diferencia en la puntuación media en el cuestionario sobre calidad de vida “Minnesotade Living With Herat Failure” de 7,6 puntos) y la clase funcional (58% vs 37% de los pacientes mejoraron al menos en una clase de la NYHA). El número de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca se redujo en un 32% (RR: 0,68), con beneficios más marcados en los pacientes con clase funcional III o IV y síntomas al inicio del estudio (RR: 0,65; NNT para el beneficio: 12). La mortalidad por todas las causas se redujo en un 21% (RR: 0,79; NNT para el beneficio: 24), impulsado en gran medida por la reducción de la muerte por insuficiencia cardiaca progresiva (RR: 0,60). Dieciocho estudios (un total de 3.701 pacientes con los dispositivos de resincronización cardiaca) se incluyeron en la revisión de seguridad. La tasa de éxito del implante fue de 90%, y el 0,4% de los pacientes murieron durante la implantación. Mc Alister concluye que, en pacientes seleccionados con insuficiencia cardiaca, la terapia de resincronización cardíaca mejora el estado funcional y hemodinámico, reduce hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca y reduce la mortalidad por cualquier causa.

A la vista de la disparidad entre los estudios publicados y la práctica clínica habitual, el presente meta-análisis pretende valorar la mejor evidencia disponible en la evaluación de la eficacia de resincronización cardiaca en sujetos con insuficiencia cardiaca refractaria a tratamiento médico, entendiendo ésta como pruebas científicas externas disponibles y siendo conscientes de la necesaria combinación con la experiencia previa disponible y el conocimiento individual de la situación que se pretende estudiar.

La revisión que ha sido realizada por el equipo investigador se ha realizado de manera sistemática. Al contrario de las revisiones narrativas realizadas por expertos, el método llevado a cabo permite evitar la subjetividad propia de la persona que realiza la misma, así como la réplica del estudio y la reproducibilidad de las conclusiones.

El exceso de conocimiento científico generado, junto a la diversidad de fuentes de información y el complejo escenario en el que trabaja el profesional sanitario, dificultan paradójicamente la elección de la mejor opción (terapéutica, diagnostica, etc.) entre las posibles. El presente estudio ha analizado e integrado información esencial de estudios primarios de investigación con el objetivo de ayudar al clínico en la toma de decisiones.

A diferencia de otros meta-análisis publicados con anterioridad, el hecho de que el análisis se haya hecho por subgrupos, diferenciándose por la terapia control, ha permitido que la población estudiada sea considerada homogénea para la mayoría de las variables de estudio. La homogeneidad en el tamaño del efecto medido para las variables mortalidad total, cambio en clase funcional y mortalidad específica permitió el análisis de datos mediante un modelo de efectos fijos, mientras que la heterogeneidad de las variables calidad de vida y test 6 minutos obligó a la consideración de que los efectos de la intervención en la población son diversos y que los resultados de los estudios incluidos en la revisión sistemática únicamente son una muestra aleatoria de los posibles efectos, realizándose un análisis mediante modelo de efectos aleatorios. Los resultados de ambos modelos no obtuvieron diferencias significativas para ninguna de las variables a estudio. En cualquier caso, la heterogeneidad detectada puede explicarse por posibles factores de confusión, como las diferentes técnicas de colocación de los electrodos del marcapasos, la no diferenciación de la cardiopatía isquémica en la etiopatogenia de la insuficiencia cardiaca y la diferente proporción en pacientes con fibrilación auricular crónica como factor de inclusión de los estudios.

El análisis de sensibilidad demuestra que la aportación al meta-análisis de los 2 estudios con mayor número de pacientes es imprescindible para alcanzar la potencia necesaria para demostrar diferencias significativas para las variables principales mortalidad total y específica.

Hemos incluido en el meta-análisis sólo estudios del tipo ensayos clínicos aleatorios, entendiendo que para valoración de eficacia son los estudios que mejor controlan sesgos de selección, de realización, de detección y de desgaste.

El proceso de aleatorización y la ocultación de la secuencia de aleatorización en los estudios primarios previenen el sesgo de selección. El sesgo de realización se ve minimizado puesto que todos los ensayos incluidos en la revisión disponen de un protocolo estandarizado y en alguno de ellos se cegó a los clínicos y/o participantes.

Apunt. Cienc. 2012 VOL 2(3) **ISSN:** 2173-7274

Todos los estudios utilizaron análisis por intención de tratar, considerándose en el mismo las pérdidas producidas y limitando un posible sesgo de desgaste. El cegamiento de los participantes y/o de los evaluadores controló el sesgo de detección.

Para evitar que la inclusión de estudios sesgados en el meta-análisis haya podido arrastrar en la estimación combinada los sesgos presentes en los estudios primarios, se evaluó la calidad de los estudios primarios mediante la escala de Jadad (aleatorización, enmascaramiento de los pacientes y del investigador al tratamiento y descripción de las pérdidas de seguimiento). La mayoría de los estudios tuvieron una valoración igual o superior a 3 puntos en esta escala, considerándose de una calidad adecuada para la inclusión en el análisis.

Cuando consideramos globalmente el efecto de la resincronización aislada frente a terapia convencional, nuestros resultados van en la línea de los meta-análisis publicados por Bradley y Mc Alister. La terapia de resincronización cardiaca demuestra ser superior al grupo control para todas las variables estudiadas: mortalidad global (RR: 0,72), mortalidad específica (RR: 0,55), hospitalizaciones (RR: 0,62), mejora clase NYHA (RR: 1,39), calidad de vida (DM: -5,98) y funcionalidad Test 6 minutos (DM: 21,06).

CONCLUSIONES

En conclusión, el meta-análisis que se ha realizado muestra que la terapia de resincronización cardiaca es superior al tratamiento farmacológico optimizado en términos de mortalidad, hospitalizaciones, grado funcional, calidad de vida y ejercicio físico en pacientes con insuficiencia cardiaca grados III-IV de la NYHA refractaria a tratamiento farmacológico pleno, con fracción de eyección baja (<35%) y con QRS ancho (>130 ms). La estimulación biventricular podría ser sustituida en el futuro por terapias simplificadas con idéntica finalidad resincronizadora, como es la estimulación unilateral y exclusiva del VI, según los estudios que muestran resultados similares entre ambas terapias en lo que respecta a mortalidad y mejoría de la situación funcional.

Los pacientes que precisan terapia con DAI, sometidos además a resincronización cardiaca, demuestan mejor calidad de vida y tolerancia al ejercicio. Esta diferencia se mantiene en pacientes sometidos a resincronización cardiaca frente a estimulación univentricular. Por último, futuros estudios deberán valorar el beneficio adicional de añadir un DAI a la resincronización cardiaca, considerando los costes agregados.

BIBLIOGRAFIA

1. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. J Am Coll Cardiol. 2002;39(12):2026-33.

2.Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, Gras D, Backdach H, Mundler O, et al. Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. Pacing Clin Electrophysiol . 1996;19(11):1748-57.

3.Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C. Effect of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. N Engl J Med. 2001;344(12):873-80.

4.Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. Eur Heart J. 2002;23(22):1780-7.

5.Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, Loh E. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med. 2002;346(24):1845-53.

6.Higgins SL, Hummel J, Niazi I, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA. Cardiac resyncronization therapy for the tratment of heart failure in ventricular tachyarrhythmias. J Am Col Cardiol. 2003;42(8):1459.

7.Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T et al. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. N Engl J Med. 2004;350(21): 2140-50.

8.Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E. The effect of cardiac resynchronization on morbility and mortality in heart failure. N Engl J Med. 2005;352(15):1539-49.

9.Boriani G, Müller CP, Seidl KH, Grove R, Vogt J, Danschel W, Schuchert A, Djiane P, Biffi M, Becker T, Bailleul C, Trappe HJ .Biventricular vs. left univentricular pacing in heart failure: rationale, design, and endpoints of the B-LEFT HF study. Europace. 2006;8(1):76-80.

10.Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion desfibrillation in advanced chronic heart failure: The MIRACLE ICD Trial. JAMA. 2003;289(20): 2685-94.

11.Garrigue S, Bordachar P, Reuter S, Jais P, Kobaeissy A, Gaggn G. Comparison of permanent left ventricular ad biventricular pacing in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation prospective hemodynamic study. Heart. 2002;87(6):529-34.

12.Gasparini M, Bocchiardo M, Lunati M, Ravazzi PA, Santini M, Zardini M, Signorelli S, Passardi M, Klersy C; BELIEVE Investigators. Comparison of 1-year effects of left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure who have ventricular arrhythmias and left bundle-branch block: the Bi vs Left Ventricular Pacing: an International Pilot Evaluation on Heart Failure Patients with Ventricular Arrhythmias (BELIEVE) multicenter prospective randomized pilot study. Am Heart J. 2006 ;152(1):155-7.

13.Boriani G, Kranig W, Donal E, Calo L, Casella M, Delarche N, Lozano IF, Ansalone G, Biffi M, Boulogne E, Leclercq C; B-LEFT HF study group. A randomized double-blind comparison of biventricular versus left ventricular stimulation for cardiac resynchronization therapy: the Biventricular versus Left Univentricular Pacing with ICD Back-up in Heart Failure Patients (B-LEFT HF) trial. Am Heart J. 2010 ;159(6):1052-8.

14.McAlister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N, Rowe B, Spooner C, Crumley E, Hartling L, Klassen T, Abraham W. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. Ann Intern Med. 2004 ;141(5):38-90.

Apunt. Cienc. 2012 VOL 2(3) **ISSN:** 2173-7274

HOSPITAL GENERAL DE CIUDAD REAL

C/ Obispo Rafael Torija S/N

13005 CIUDAD REAL

Tlfno: 926 27 80 00