

VIRUS EMERGENTES Y NUEVAS ZONOSIS. LECCIONES APRENDIDAS DE UNA PANDEMIA

Caracterización morfológica y química
de partículas óseas

Variación de la fosfatúria en relación a la
ingesta de fósforo

Componentes del aprendizaje de ciencia
en farmacia

Tolerability of tapentadol prolonged-
release therapeutics in patients with
chronic pain

Aprendizaje y servicio en Medicina

Ingeniería tisular del miocardio

Síndrome de PFAPA en una Unidad de
Pediatria de AP

Reparación de párpado inferior

Picadura por araña *Loxosceles rufescens*
en el dedo de una mano

Aspectos esenciales del cuidado familiar

¿Cómo afrontar la pandemia de
COVID-19?

Ibn al-Jatib. Pandemia y confinamiento
en la Granada de 1348

¿Podría el estilo de vida mediterráneo
prevenir las complicaciones derivadas de
la infección por Covid-19?

La Medicina Interna ante las crisis
sanitarias

Editada por:



Revista editada por:



Real Academia de Medicina
y Cirugía de Andalucía Oriental



Real Academia de Medicina
de Cádiz



Real Academia de Medicina
de Sevilla

Publicación cuatrimestral
(3 números al año)

© 2020. Actualidad Médica

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

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

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

Disponible en internet: www.actualidadmedica.es

Atención al lector:

infoam@actualidadmedica.es
Actualidad Médica.
Avda. Madrid 11. 18012 Granada · España.

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

Papel ecológico libre de cloro. Esta publicación se imprime en papel no ácido.

This publication is printed in acid-free paper.

Impreso en la U.E.

Depósito Legal: GR-14-1958

ISSN: 0365-7965

DOI: 10.15568/am

Entidades
colaboradoras:

Sademi
Sociedad Andaluza de Medicina Interna

AULA
de la dieta mediterránea
y vida saludable

COMITÉ EDITORIAL

Editores

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

Antonio Cárdenas Cruz
*Hospital de Poniente de Almería
España*

Editores adjuntos

Fernando Leiva Cepas
*Facultad de Medicina de Córdoba.
España*

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

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

David González Quevedo
*Hospital Regional Universitario de Málaga
España*

COMITÉ RECTOR

Dr. Emilio García de la Torre
*Presidente del Consejo Andaluz
del Colegios de Médicos*

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

Prof. José Antonio Girón González
*Presidente de la Real Academia
de Medicina de Cádiz*

Prof. Jesús Castiñeiras Fernández
*Presidente de la Real Academia
de Medicina de Sevilla*

COMITÉ DE REDACCIÓN

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

DISEÑO Y MAQUETACIÓN

ARP Producciones

COMITÉ CIENTÍFICO Y ASESOR

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

Jorge Alvar Ezquerra
OMS. Ginebra. Suiza

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

Pasquale Quattrone
*Istituto Nazionale dei Tumori
Milán. Italia*

Ismael Ángel Rodríguez
*Universidad Nacional
de Córdoba. Argentina*

Antonio Rendas
*Universidade Nova de Lisboa
Portugal*

Duarte Nuno Vieira
*Universidade de Coimbra.
Coimbra. Portugal*

Alice Warley
King's College. Londres. Reino Unido

Sebastián San Martín
*Universidad de Valparaíso.
Valparaíso. Chile*

Antonio Alcaraz Asensio
Hospital Clinic. Barcelona. España

Francisco Gómez Rodríguez
*Universidad de Cádiz
Hospital Universitario de Puerto
Real. España*

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

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

Francisco Gómez Rodríguez
*Universidad de Cádiz
Hospital Universitario de Puerto
Real. Cádiz. España*

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

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

Christian Flotho
*Hematología y Oncología
Pediátrica. Hospital Universitario
de Friburgo. Alemania*

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

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

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

**Eduardo Vázquez Ruiz
de Castroviejo**
*Cardiólogo.
Director de Docencia del Colegio
Oficial de Médicos de Jaén.
España*

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

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

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

Moisés Javier Miele Cerchar
*Urología Pediátrica
HMI Carlos Haya. Málaga
España*

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

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

EDITORIAL

7

Virus emergentes y nuevas zoonosis. Lecciones aprendidas de una pandemia
Emerging viruses and new zoonoses. Lessons learned from a pandemic
Carrillo-Avila J.A.

ORIGINALES

12

Caracterización morfométrica y química de partículas óseas utilizadas en regeneración ósea guiada
Morphometric and chemical characterization of bone grafting particles used in guided bone regeneration
Ferrer, M. B. *et al.*

18

Variación de la fosfaturia en relación a la ingesta de fósforo
Variation of phosphaturia according to phosphorus intake
Fernández-Ruiz, L. *et al.*

27

Identificación de los componentes afectivo-motivacionales para el aprendizaje de la ciencia en estudiantes del grado de farmacia
Identification of the affective-motivational components for learning science in pharmacy students
Campos, F. *et al.*

31

Assessment of the initiation and tolerability of tapentadol prolonged-release therapeutics in patients with chronic pain in a chronic pain unit setting in Portugal: a cross-sectional study
Caracterización de la introducción y tolerabilidad del tapentadol de liberación prolongada en pacientes con dolor crónico en una unidad del dolor en Portugal: estudio transversal
Duque, M. MD *et al.*

35

Evaluación diagnóstica de competencias en un modelo de aprendizaje+servicio en el grado de Medicina
Diagnostic evaluation of competences in a model of service-learning in the degree of Medicine
Martín-Piedra, M. A. *et al.*

REVISIÓN

39

Advances in tissue engineering of the cardiac muscle for myocardial regeneration
Avances en la ingeniería tisular del músculo cardíaco para la regeneración miocárdica
Ruiz-de-Almirón-de-Andrés, B.

CASOS CLÍNICOS

48

Caracterización clínica del Síndrome de PFAPA en una Unidad de Pediatría de Atención Primaria: presentación de una serie de casos
Clinical characterization of PFAPA Syndrome in a Primary Care Pediatric Unit: presentation of a series of cases
Del-Valle-de-Toro, A. *et al.*

52

¿Qué nos enseñó Hughes en la reparación de defectos quirúrgicos del párpado inferior?
What did Hughes teach us about repairing surgical defects in the lower eyelid?
Aguayo-Carreras, P. *et al.*

55

Picadura por araña *Loxosceles rufescens* en el dedo de una mano: a propósito de un caso
Loxosceles rufescens bite on the finger of one hand: a case report
Aguirre-Rodríguez, C. *et al.*

CARTAS AL EDITOR

58

Aspectos esenciales del cuidado familiar
Essential aspects of family care

Canillo-Fúnez, R. *et al.*

60

¿Cómo afrontar la pandemia de COVID-19?
How to deal with the COVID-19 pandemic?

Martínez-Ruiz, V. *et al.*

HISTORIA, CONMEMORACIONES Y ANIVERSARIOS

62

Ibn al-Jatib. Pandemia y confinamiento en la Granada de 1348

Ibn al-Jatib. Pandemic and confinement at Granada in 1348

Campos-Muñoz A.

AULA DIETA MEDITERRÁNEA

66

¿Podría el estilo de vida mediterráneo prevenir las complicaciones derivadas de la infección por Covid-19?
Could the Mediterranean lifestyle prevent complications from Covid-19 infection?

Maraver-Romero, R.

AULA DE MEDICINA INTERNA

69

La Medicina Interna ante las crisis sanitarias

Internal Medicine in the face of health crises

Calderón-Sandubete, E. J. *et al.*

**ACTUALIDAD
M É D I C A**

www.actualidadmedica.es

Virus emergentes y nuevas zoonosis. Lecciones aprendidas de una pandemia

Emerging viruses and new zoonoses. Lessons learned from a pandemic

Carrillo-Avila J.A.

Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía

La actual superpoblación, unida a la globalización y la enorme capacidad de desplazamiento de la sociedad, supone un caldo de cultivo idóneo para la aparición de zoonosis que en ocasiones derivan en pandemias. Aproximadamente, el 75% de las enfermedades infecciosas emergentes tienen un origen animal (1). A lo largo de la historia, pero especialmente en los últimos años el mundo ha sufrido pandemias de SARS, Ebola, Chikungunya y Zika (2) que aunque no han llegado a ser globales, han puesto a nuestra sociedad en estado de alerta. Si realizamos un breve recorrido por las zoonosis que han afectado al nuestro planeta en el último siglo, hay que destacar las pandemias por gripe como fue la "gripe Española" de 1918 que se estima que afectó a un tercio de la población mundial (500 millones de personas) y produjo unos 50 millones de fallecidos. Esta epidemia fue consecuencia de la adquisición y recombinación de material genético de un virus de la gripe aviar por el virus H1 que ya estaba circulando en humanos en ese momento (3). Más recientemente, se estima que la nueva gripe pandémica de 2009 causó entre 151.400 y 575.400 muertes (4). Incluso se han reportado otros nuevos brotes infecciosos por cepas de gripe procedente de aves (gripe aviar: H5N1) que han causado 861 casos y 455 muertes en humanos (5), entre otros brotes provocados por diferentes cepas del virus de la gripe importadas de diversas especies animales aunque de menor impacto.

Sin desconsiderar el relevante papel en las pandemias que han tenido diferentes cepas del virus de la gripe en el último siglo, hay que destacar que actualmente las zoonosis más determinantes y preocupantes son las producidas por Coronavirus (CoVs). Los CoVs (familia *Coronaviridae*) incluye 4 géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Deltacoronavirus* and *Gammacoronavirus*, además de varios subgéneros y especies (6). La mayoría de las familias de CoVs existentes solo circulan entre mamíferos (incluidos cerdos, camellos, murciélagos y gatos) y aves. Sin embargo, ocasionalmente esos virus saltan la barrera entre especies afectando a humanos y llegando a causar graves enfermedades. Se han descrito siete familias de CoVs capaces de causar enfermedades en humanos. Existen cuatro CoVs comunes (HCoV- 229E, HCoV-OC43, HCoV- NL63 y HCoV- HKU1) que circulan regularmente por la población causando diferentes síntomas respiratorios (7). Generalmente, la infección causada por estos CoVs respiratorios comunes es asintomática o sintomática leve a moderada, y localizada en el tracto respiratorio superior, siendo una de las principales causas del resfriado común (8). Excepcionalmente, pueden provocar infecciones del tracto respiratorio inferior como bronquiolitis o neumonía principalmente en personas inmunodeprimidas,

niños y ancianos (7). Aunque están presentes en todo el mundo, la presencia diferencial de estos CoVs respiratorios comunes varía en el tiempo (estacional) y entre regiones (9-12).

Sin embargo, en los últimos 17 años han surgido tres nuevos CoVs (Betacoronavirus) procedentes de reservorios animales y han superado la barrera entre especies llegando a provocar enfermedades graves en humanos (6), y a pesar de ello no se está llevando a cabo vigilancia epidemiológica por parte de las autoridades. En concreto, a finales de 2002 surgió el SARS-CoV-1 (Síndrome Respiratorio Agudo Severo) en Guangdong (China), originario de murciélagos y que se expandió a humanos a través de la civeta que actuó como hospedador intermediario (13). El SAR-CoV-1 se extendió a 29 países, reportándose 8098 casos con 774 muertes (9,6% de mortalidad) (14) para desaparecer en Julio de 2003, probablemente por su ineficaz transmisión entre personas, y sin que se hayan reportado nuevos casos desde entonces. Posteriormente, en Abril de 2012 surgió el MERS-CoV (Síndrome Respiratorio de Oriente Medio) en Jordán (Arabia Saudí) (15). Se trata de un patógeno zoonótico que aún permanece en circulación en dromedarios, desde el que se transmite a humanos y del que se reportan casos esporádicos en Oriente Medio (16) y se sigue teniendo muy en cuenta por su elevada mortalidad (entre 25-50% en función de diversos factores) y su potencial riesgo de expandirse globalmente (17). Por último, un nuevo CoV apareció en humanos en la ciudad de Wuhan (China) en Diciembre de 2019 conocido como SARS-CoV-2 (que provoca la enfermedad conocida como COVID-19), genéticamente muy parecido al SARS-CoV-1 de 2002, y muy similar (96%) a un CoVs aislado previamente en murciélagos (18). Este nuevo CoV podría haber utilizado al pangolín como hospedador intermediario antes de saltar a humanos (19) aunque este extremo aún no está confirmado pudiendo tener más de un hospedador intermediario (6). Actualmente (20 Abril de 2020) el SARS-CoV-2 se está propagando de manera imparable por todo el mundo (20), causando más de 2,8 millones de casos diagnosticados de COVID-19 en todo el mundo y más de 193,000 muertes (21), de forma que la sociedad sufre la mayor epidemia de la era moderna, con permiso de la "gripe Española" de 1918.

Poco se sabe aún de este nuevo CoV, si bien parece que el periodo medio de incubación del SARS-CoV-2 es similar al del SARS-CoV-1 y se estima en torno a 5-7 días (22). Muestra un cuadro clínico bastante inespecífico, por lo que no es recomendable hacer diagnóstico diferencial basado en la clínica. Frecuentemente presenta un cuadro de fiebre y tos en etapas tempranas, pro-

vocando en ocasiones disnea y dificultad grave para respirar que en ocasiones lleva al fallecimiento del paciente (23, 24). Continuamente se están reportando nuevas manifestaciones clínicas asociadas a la enfermedad COVID-19, como diversas afecciones digestivas, renales, cardíacas e incluso afecciones cutáneas (25, 26). Hay que destacar que la mortalidad producida por el SARS-CoV-2 no es especialmente alta si lo comparamos con otros CoVs que afectan a animales, dependiendo mucho de variables como antecedentes previos de enfermedad cardio-respiratoria, hipertensión, obesidad, diabetes, capacidad de testaje en laboratorio y edad de la población. Según datos oficiales se sitúa en torno al 5,6% (95% CI 5,4-5,8) para China, y del 15,2 (95% CI 12,5-17,9) para el resto del mundo, si bien solo se están teniendo en cuenta los casos diagnosticados, pero no los numerosos casos asintomáticos no testados que es necesario conocer para tener un dato certero de mortalidad (27). Es importante destacar dos peculiaridades que hacen especialmente peligroso al SARS-CoV-2; por un lado, su facilidad de contagio y expansión entre humanos, muy superior a la de otros CoVs e incluso superior al virus de la gripe. Por otro lado, el elevado número de casos asintomáticos que aunque no hay estudios poblacionales amplios se estima en torno al 60% en población general (28), llegando al 90% en niños (29). Este elevado porcentaje de casos asintomáticos, hace que estos sujetos actúen como vehículo transmisor del virus sin ser conscientes de ello ("supertransmisores").

Actualmente, asistimos a una carrera frenética para la búsqueda de métodos diagnósticos adecuados y sensibles frente al SARS-CoV-2, además de una vacuna con la que controlar esta pandemia mundial. La búsqueda de una vacuna efectiva no parece fácil si consideramos las dificultades para desarrollar vacunas efectivas frente a los diferentes CoVs que afectan al sector ganadero y avícola, los cuales llevan décadas enfrentándose con diferentes CoVs (30). Por otro lado, las metodologías diagnósticas frente a SARS-CoV-2 se están desarrollando con rapidez, improvisación y falta de validación adecuada lo que hace que no existan metodologías realmente efectivas y contrastadas que nos garanticen la ausencia de diagnósticos erróneos, y que por lo tanto nos ayuden eficazmente a controlar la pandemia. En las últimas semanas se han desarrollado múltiples sistemas de RT-PCR para la detección directa del ARN viral y son las que mayoritariamente se han utilizado en la fase inicial de la pandemia (31). Esta técnica molecular es importante la detección de personas infectadas y que por lo tanto necesitan aislamiento y/o tratamiento. Sin embargo, los sistemas de detección de RT-PCR proporcionan algunos falsos diagnósticos, ya que su efectividad depende del momento de la infección en que se toma la muestra, tipo de muestra, gen diana usado para diseñar los cebadores, posibles mutaciones del virus en la zona de anclaje de los cebadores seleccionados, además de que requiere ser especialmente minuciosos en los procedimientos de toma de muestras (32). También hay que destacar el elevado coste/muestra y la necesidad de personal cualificado y entrenado además de equipamiento especializado para llevar a cabo las técnicas de RT-PCR. Por lo tanto, y sin pretender dejar a un lado las técnicas moleculares de RT-PCR altamente específicas, la clave para controlar la pandemia quizás esté en el uso de técnicas diagnósticas indirectas basadas en test serológicos de detección de anticuerpos. Dichos test son importantes para entender la epidemiología del patógeno emergente, así como el papel de las infecciones asintomáticas en la población, máximo cuando existe un porcentaje tan elevado de portadores asintomáticos que dificultan el control de la pandemia. De hecho las técnicas serológicas permiten la identificación de individuos inmunizados que no han sido conscientes de haber sufrido la infección, y en estos casos las técnicas moleculares no tendrían utilidad alguna. En anteriores pandemias por SARS-CoV-1 y MERS-CoV, se observaron muchos casos de negativos para detección de ARN por PCR en etapas tempranas, pero que desarrollaron una respuesta inmune (33, 34). Se ha demostrado en estudios recientes que es posible detectar anticuerpos frente a SARS-CoV-2 tan solo 5-7 días después de la infección (22). Incluso en algunos estudios los test serológicos muestran una mejor sensibilidad que los test moleculares para el diagnóstico de SARS-CoV-2 (35). Esta aparente rápida respuesta inmunológica, sugiere el uso complementario de técnicas serológicas y moleculares. Además, es conveniente destacar que la mayoría de técnicas inmunológicas que se están utilizando actualmente, con el uso de test rápidos o pruebas serológicas de

laboratorio, están basadas en el uso de antígenos recombinantes de SARS-CoV-1 de 2003, de gran homología con SARS-CoV-2 (aproximadamente 80%) pero con fragmentos de genes con diferencias importantes (36). Este hecho limita la sensibilidad y especificidad de la mayoría de los test que se están usando, por lo que es fundamental el desarrollo de test inmunológicos altamente específicos.

Los esfuerzos realizados en la investigación de las dos primeras pandemias por CoVs (SARS-CoV-1 y MERS-CoV), han ayudado a los científicos a evaluar rápidamente la gravedad y el potencial de transmisión del SARS-CoV-2, y a desarrollar contramedidas. De hecho, dentro de las dos semanas posteriores al descubrimiento de SARS-CoV-2, los investigadores habían determinado cómo el virus ingresa a las células, y el 12 de Enero de 2020 se publicó la secuencia completa del virus. Con todo esto, podemos afirmar que los científicos están mejor preparados para desarrollar diagnósticos, terapias frente a COVID-19 y vacunas para SARS-CoV-2. De hecho ya existen plataformas para el desarrollo de pruebas de diagnóstico y vacunas, así como para evaluar tratamientos como antivirales de amplio espectro y anticuerpos monoclonales.

Sin embargo, a pesar de la pandemia que nos afecta y de haber tenido otras dos pandemias por CoVs como precedentes, y del significativo avance de la ciencia y tecnologías en las últimas dos décadas, no se le ha prestado la suficiente atención ni se han destinado recursos para la prevención de nuevas enfermedades infecciosas que puedan afectar de forma significativa a la población mundial. De hecho, se sabe muy poco de los CoVs que circulan en animales salvajes y de su potencial para superar las barreras de especie y producir zoonosis o incluso de recombinar entre ellos y provocar graves problemas de salud pública. Es fundamental profundizar en el estudio de los reservorios animales que potencialmente pueden transmitir enfermedades a humanos, y especialmente el estudio riguroso de los CoVs, cuyo reservorio natural son mayoritariamente murciélagos, pájaros y roedores. No hay que olvidar la presencia en la naturaleza de familias de CoVs con una enorme mortalidad que afectan a diferentes especies animales, como el Virus de Peritonitis Infecciosa Felina (FIPV) (37) o el Virus de la Diarrea Epidémica Porcina (PEDV) (38), entre muchos otros. En concreto, el PEDV (familia Deltacoronavirus) es un virus con una gran capacidad de saltar entre especies, y cuyas cepas más virulentas pueden causar hasta el 100% de mortalidad en cerdos neonatos (39). Una posible zoonosis de cualquiera de estos CoVs podría ser catastrófica y mucho más letal que la que actualmente sufrimos con el SARS-CoV-2. Además, ya se advirtió después de la pandemia de SARS-CoV-1 de 2003 la necesidad de profundizar en el estudio de los CoVs animales de nuestro entorno con capacidad de producir zoonosis, y la necesidad de colaboración entre la investigación médica humana y veterinaria (40). Para encontrar soluciones al problema actual no se puede obviar la experiencia adquirida en medicina veterinaria frente a CoVs, donde está documentado el traspaso de diferentes familias de CoVs entre especies, especialmente de murciélagos o aves a cerdos (41).

De la actual pandemia podemos extraer la conclusión de que a pesar de que se ha avanzado mucho en los últimos años en cuanto a la investigación y a la respuesta de la Organización mundial de la Salud (OMS) y de las autoridades en general, es necesario seguir trabajando en cuanto a la transparencia, y la coordinación para proporcionar una respuesta rápida frente a las continuas pandemias producidas por virus emergentes (42). Posiblemente uno de los grandes problemas observados es que los expertos del comité de emergencia de la OMS no han alcanzado un consenso para determinar cuando la expansión de un nuevo virus es declarado como emergencia sanitaria, y por lo tanto cuando deben de activar los mecanismos de respuesta internacional coordinada. Para llegar a una gestión eficaz, sería recomendable el desarrollo de modelos matemáticos precisos de transmisión viral y sistemas de inteligencia artificial que ayuden a tomar decisiones sanitarias. Es fundamental iniciar e invertir en el conocimiento, métodos diagnósticos y posibles vacunas frente a estos nuevos patógenos, a pesar de que actualmente estén en sus reservorios naturales, y que posiblemente algunos de ellos nunca lleguen a afectar a humanos. Es la única manera de anticiparse y de estar preparados para la llegada de nuevas zoonosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Taylor LH, Latham SM, Woolhouse ME. 2001. Risk factors for human disease emergence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 356:983-9.
2. Parvez MK, Parveen S. 2017. Evolution and Emergence of Pathogenic Viruses: Past, Present, and Future. *Intervirology* 60:1-7.
3. WHO. Spanish flu 1918 <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/reconstruction-1918-virus.html>.
4. CDC. Pandemic N1N1 flu 2009 <https://www.cdc.gov/flu/spotlights/pandemic-global-estimates.htm>.
5. WHO. H5N1 (Avian flu) https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/H5N1_cumulative_table_archives/en/.
6. Loeffelholz MJ, Tang YW. 2020. Laboratory Diagnosis of Emerging Human Coronavirus Infections - The State of the Art. *Emerg Microbes Infect* doi:10.1080/22221751.2020.1745095:1-26.
7. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, Liu W, Bi Y, Gao GF. 2016. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol* 24:490-502.
8. Makela MJ, Puhakka T, Ruuskanen O, Leinonen M, Saikku P, Kimpimaki M, Blomqvist S, Hyypia T, Arstila P. 1998. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol* 36:539-42.
9. Sipulwa LA, Ongus JR, Coldren RL, Bulimo WD. 2016. Molecular characterization of human coronaviruses and their circulation dynamics in Kenya, 2009-2012. *Virology* 13:18.
10. Gaunt ER, Hardie A, Claas EC, Simmonds P, Templeton KE. 2010. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *J Clin Microbiol* 48:2940-7.
11. Dominguez SR, Robinson CC, Holmes KV. 2009. Detection of four human coronaviruses in respiratory infections in children: a one-year study in Colorado. *J Med Virol* 81:1597-604.
12. Killerby ME, Biggs HM, Haynes A, Dahl RM, Mustaqim D, Gerber SI, Watson JT. 2018. Human coronavirus circulation in the United States 2014-2017. *J Clin Virol* 101:52-56.
13. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, Tong S, Urbani C, Comer JA, Lim W, Rollin PE, Dowell SF, Ling AE, Humphrey CD, Shieh WJ, Guarner J, Paddock CD, Rota P, Fields B, DeRisi J, Yang JY, Cox N, Hughes JM, LeDuc JW, Bellini WJ, Anderson LJ. 2003. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 348:1953-66.
14. WHO. SARS (severe acute respiratory syndrome). <https://www.who.int/ith/diseases/sars/en/> (accessed April 20, 2020).
15. Hijawi B, Abdallat M, Sayaydeh A, Alqasrawi S, Haddadin A, Jaarour N, Alsheikh S, Alsanouri T. 2013. Novel coronavirus infections in Jordan, April 2012: epidemiological findings from a retrospective investigation. *East Mediterr Health J* 19 Suppl 1:S12-8.
16. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. 2012. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 367:1814-20.
17. WHO. MERS (Middle East respiratory syndrome coronavirus). <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/> (accessed April 20, 2020).
18. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. 2020. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579:270-273.
19. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. 2020. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol* doi:10.1016/j.cub.2020.03.022.
20. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W. 2020. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382:727-733.
21. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Situation Report 97. (accessed April 27, 2020).
22. Li X, Wang W, Zhao X, Zai J, Zhao Q, Li Y, Chaillon A. 2020. Transmission dynamics and evolutionary history of 2019-nCoV. *J Med Virol* 92:501-511.
23. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395:497-506.
24. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. 2020. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* doi:10.1093/cid/ciaa272.
25. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, Yuan Q, Xiao X. 2020. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* doi:10.1007/s10096-020-03874-z.
26. Henry D, Ackerman M, Sancelme E, Finon A, Esteve E. 2020. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* doi:10.1111/jdv.16472.
27. Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Pomar L, Favre G. 2020. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis* doi:10.1016/S1473-3099(20)30195-X.
28. Padoan A, Cosma C, Sciacovelli L, Faggian D, Plebani M. 2020. Analytical performances of a chemiluminescence immunoassay for SARS-CoV-2 IgM/IgG and antibody kinetics. *Clin Chem Lab Med* doi:10.1515/cclm-2020-0443.
29. Bedir Demirdag T, Tezer H. 2020. Novel Coronavirus disease (COVID-19) in children. *Turk J Med Sci* doi:10.3906/sag-2004-174.
30. Saif L. 2020. Vaccines for COVID-19: perspectives, prospects, and challenges based on candidate SARS, MERS, and animal coronavirus vaccines. *European Medical Journal* Doi: 1033590/emj/200324.
31. CDC. Research Use Only 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) Real-time RT-PCR Primer and Probe Information. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/rt-pcr-panel-primer-probes.html>.
32. Tahamtan A, Ardebili A. 2020. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results. *Expert Rev Mol Diagn* doi:10.1080/14737159.2020.1757437.

33. Bermingham A, Heinen P, Iturriza-Gomara M, Gray J, Appleton H, Zambon MC. 2004. Laboratory diagnosis of SARS. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 359:1083-9.
34. Islam A, Epstein JH, Rostal MK, Islam S, Rahman MZ, Hossain ME, Uzzaman MS, Munster VJ, Peiris M, Flora MS, Rahman M, Daszak P. 2018. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Antibodies in Dromedary Camels, Bangladesh, 2015. *Emerg Infect Dis* 24:926-928.
35. Pan Y, Li X, Yang G, Fan J, Tang Y, Zhao J, Long X, Guo S, Zhao Z, Liu Y, Hu H, Xue H, Li Y. 2020. Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients. *J Infect* doi:10.1016/j.jinf.2020.03.051.
36. Grifoni A, Sidney J, Zhang Y, Scheuermann RH, Peters B, Sette A. 2020. A Sequence Homology and Bioinformatic Approach Can Predict Candidate Targets for Immune Responses to SARS-CoV-2. *Cell Host Microbe* 27:671-680 e2.
37. Addie D, Houe L, Maitland K, Passantino G, Decaro N. 2020. Effect of cat litters on feline coronavirus infection of cell culture and cats. *J Feline Med Surg* 22:350-357.
38. Thomas JT, Chen Q, Gauger PC, Gimenez-Lirola LG, Sinha A, Harmon KM, Madson DM, Burrough ER, Magstadt DR, Salzbrenner HM, Welch MW, Yoon KJ, Zimmerman JJ, Zhang J. 2015. Effect of Porcine Epidemic Diarrhea Virus Infectious Doses on Infection Outcomes in Naive Conventional Neonatal and Weaned Pigs. *PLoS One* 10:e0139266.
39. Gimenez-Lirola LG, Zhang J, Carrillo-Avila JA, Chen Q, Magtoto R, Poonsuk K, Baum DH, Pineyro P, Zimmerman J. 2017. Reactivity of Porcine Epidemic Diarrhea Virus Structural Proteins to Antibodies against Porcine Enteric Coronaviruses: Diagnostic Implications. *J Clin Microbiol* 55:1426-1436.
40. Saif LJ. 2004. Animal coronavirus vaccines: lessons for SARS. *Dev Biol (Basel)* 119:129-40.
41. Wang Q, Vlasova AN, Kenney SP, Saif LJ. 2019. Emerging and re-emerging coronaviruses in pigs. *Curr Opin Virol* 34:39-49.
42. Liu SL, Saif L. 2020. Emerging Viruses without Borders: The Wuhan Coronavirus. *Viruses* 12.

COMDA

televisión



**EL CANAL DE TELEVISIÓN
EN INTERNET** DE LOS COLEGIOS OFICIALES
DE MÉDICOS DE ANDALUCÍA



Almería

Granada

Jaén

Huelva

www.comda.tv

LA TELEVISIÓN DE LOS COLEGIOS OFICIALES DE MÉDICOS DE ANDALUCÍA

Caracterización morfométrica y química de partículas óseas utilizadas en regeneración ósea guiada

Morphometric and chemical characterization of bone grafting particles used in guided bone regeneration

Ferrer, M. B.; Rodríguez, M. A.; Sorbera, L.; Martínez, R.; Rodríguez, I. A.
Cátedra de Histología B, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba. Argentina

Resumen

Objetivos: Realizar un análisis morfométrico y químico de distintas partículas óseas de relleno utilizadas para tratamientos de regeneración ósea guiada en odontología.

Métodos: Se analizaron distintas partículas óseas comerciales de origen alogénico (OS, UNC y MO), xenogénico (BO) y aloplástico (GP). Se utilizó como control tejido óseo obtenido de cirugía de dientes retenidos. Para el análisis morfométrico se analizaron las partículas óseas con lupa estereoscópica y se determinó el tamaño medio de las mismas. En el análisis químico se utilizó el microanálisis por energía dispersiva de rayos X (EPXMA). Para ello las muestras fueron criodesecadas, recubiertas en carbón y analizadas en un microscopio electrónico de barrido con el fin de determinar en forma cuantitativa (mmol/kg) los elementos de Ca y P. Asimismo, se determinó la relación Ca/P de cada grupo experimental.

Resultados: El análisis morfométrico mostró que los tamaños medios de partículas óseas (mm) en orden creciente fue: UNC: 0,45; OS: 0,48; BO: 0,65; GP: 0,76; MO: 0,88. Cuando realizamos el análisis microanalítico observamos que todas las partículas óseas de relleno poseían una concentración de Ca menor al control. Por otra parte, MO presentó una concentración de P estadísticamente superior con respecto a las demás partículas óseas y al control. La relación Ca/P mostró ser estadísticamente menor en MO con respecto a los demás grupos experimentales.

Conclusiones: La caracterización morfológica y química de las partículas óseas de relleno permitió conocer con mayor precisión el tamaño de las partículas óseas así como la concentración de Ca y P presente en las mismas, datos que utilizados junto a otras valoraciones clínicas permitiría obtener un tratamiento de regeneración ósea guiada más efectivo en odontología.

Abstract

Purpose: To perform a morphometric and chemical analysis of different bone graft materials used for guided bone regeneration treatments in dentistry.

Methods: allogenic bone graft (OS, UNC and MO), xenogenic bone graft (BO) and alloplastic bone graft (GP), were analyzed. The bone tissue obtained from retained teeth surgery was used as a control. The morphometric analysis of particles was performed by using a stereoscopic magnifying glass and the average particle size was determined. Besides, X-ray dispersive energy microanalysis (EPXMA) was used in the chemical analysis. Bone graft particles were freeze dried, coated with carbon and analyzed in a scanning electron microscope in order to quantitatively determine (mmol/kg) the elements Ca and P. Ca/P ratio was determined for each experimental group.

Results: Morphometric analysis showed that the mean bone particle size (mm) in increasing order was: UNC: 0.45; OS: 0.48; BO: 0.65; GP: 0.76; MO: 0.88. Microanalytical analysis showed that the Ca concentration in different experimental groups is less than the control. On the other hand, MO presented a statistically higher concentration of P than the other particles and the control. Ca/P ratio was statistically lower in MO compared to the other experimental groups.

Conclusions: The morphological and chemical characterization of the bone particles allowed to know with greater precision the particle size, as well as the concentration of Ca and P present in them, data that should be used together with other clinical evaluations for guided bone regeneration treatments in dentistry.

Palabras clave: Partículas óseas de relleno; Microanálisis; Regeneración ósea guiada.

Keywords: Bone grafting particle; Microanalysis; Guided bone regeneration.

INTRODUCCIÓN

Cuando se realiza una exodoncia, en el hueso alveolar se produce una disminución de volumen que se caracteriza por cambios dimensionales en sentido vertical y horizontal, los cuales se desarrollan principalmente en los primeros 3 meses (1,2). En vista a estos cambios dimensionales, actualmente se implementan técnicas de regeneración ósea guiada en el alveolo, con la finalidad de intentar reducir estos cambios. La técnica de regeneración ósea guiada consta de la utilización de tres herramientas básicas: células osteoprogenitoras, biomateriales osteoconductores y la presencia del factor de osteoinducción mediado por los factores de crecimiento (3–5).

Dentro de los biomateriales osteoconductores utilizados en la técnica de regeneración ósea guiada se encuentran las partículas óseas para relleno de cavidades óseas. En este sentido, las partículas óseas tienen diferente origen, y se clasifican en autólogas, alogénicas, xenogénicas y aloplásticas o sintéticas. Las partículas óseas autólogas, provienen del hueso obtenido del mismo paciente, y presenta como ventaja su carácter osteoinductivo y osteoconductor; mientras que su desventaja radica en que la técnica necesita un sitio dador que genera morbilidad postoperatoria y además existe una limitación en la cantidad de partículas de relleno que se obtiene. Para superar estas desventajas, hoy disponemos de partículas alogénicas, que son partículas óseas que provienen de la misma especie, pero de diferente individuo, o las xenogénicas que se obtienen de diferentes especies; ambas son sometidas a un procesamiento especial para eliminar la capacidad antigénica y poseen una gran capacidad osteoconductor. Por último, se encuentran las partículas aloplásticas o injertos sintéticos, las cuales se obtienen a partir de procesos de síntesis química y están constituidas a base de hidroxiapatita, fosfato tricálcico o vidrio bioactivo; su función, al igual que las anteriores, es poseer una importante capacidad osteoconductor (6–10).

En odontología regenerativa, dos premisas fundamentales deben ser tenidas en cuenta, por un lado, la comprensión de la estructura histológica que se pretende regenerar, y por otro, el conocimiento en profundidad de los biomateriales utilizados en el proceso terapéutico (11). En este sentido, las partículas óseas de relleno deben tener como propiedades comunes el ser biocompatibles y biorreabsorbibles en el tiempo, para cumplir con su función de guiar o conducir y no alterar el normal funcionamiento del tejido óseo que se pretende regenerar. El carácter biorreabsorbible está muy vinculado al tamaño de partícula, por tal razón es fundamental conocer con precisión este aspecto de los biomateriales a utilizar. Por otro lado, las partículas alogénicas, xenogénicas y las aloplásticas son sometidas a distintos procesamientos durante su elaboración, lo que podría ocasionar modificaciones en su composición química. Si bien, se han realizado caracterizaciones químicas de distintas partículas óseas de relleno (12,13), no han sido valorados hasta el momento las mismas bajo la modalidad del microanálisis por energía dispersiva de rayos X (EPXMA). EPXMA constituye una técnica valiosa para estudiar la composición química de una muestra de manera cualitativa y cuantitativa, de forma simultánea a su observación microscópica. En este sentido dicha técnica sobre tejidos duros está ampliando el conocimiento de los diferentes grados de mineralización de una muestra (14–16).

El objetivo de este trabajo ha sido realizar un análisis morfométrico y de la composición química de distintas partículas óseas de rellenos utilizadas para tratamientos de regeneración ósea guiada en odontología.

MATERIALES Y MÉTODOS

Selección de muestras

Las muestras analizadas fueron partículas óseas de relleno del tipo alogénicas como MinerOss® (MO) (BioHorizons, Birmingham, AL, Estados Unidos) (Granulometría: 0,5 mm a

1 mm), Ostium® (OS) (Fundación Biotar, Santa Fé, Argentina) (Granulometría: 0,25 mm a 1,68 mm) y Matriz Ósea UNC® (UNC) (Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina) (Granulometría: 0,2 mm a 1mm). También se utilizaron xenogénicas como Bio-Oss® (BO) (Geistlichpharma AG, Wolhusen, Suiza)(Granulometría: 0,25 a 1 mm) y aloplásticas como GenPhos® (GP) (Genius, San Pablo, Brasil)(Granulometría: 0,5mm a 0,76mm). Como control se utilizó tejido óseo humano obtenido de cirugía de dientes retenidos intraóseos. Los fragmentos de tejido óseo control, una vez obtenidos fueron lavados con agua bidestilada y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente en placa de petri y se sometió al procesamiento para el microanálisis por energía dispersiva de rayos X que ha sido descrito más abajo.

Análisis morfométrico

El análisis morfométrico de cada una de las muestras se realizó mediante una lupa estereoscópica Olympus® (Tokio, Japón) para observar morfología superficial de las partículas de relleno. El estudio se realizó con un aumento de 50X. Posteriormente mediante el programa Image Pro® se obtuvo el diámetro de cada una de las partículas que integraban la muestra. Se analizaron 60 partículas por grupo experimental y se obtuvo una media con su desviación estándar, error típico, valores máximos y mínimos. Se aplicó el Test de Student para comparar medias y contrastar grupos de estudio en relación al diámetro equivalente de las partículas asumiendo como estadísticamente significativo un $p < 0,05$.

Microanálisis por energía dispersiva de rayos X (EPXMA)

Para el estudio microanalítico las muestras fueron criodeseccadas en un aparato Freezedrier Emitech K 775 (Emitech, Watfor, UK) durante un total de 17 horas. Posteriormente, las muestras se montaron sobre un portamuestras de aluminio de 12 mm de diámetro, usando como adherente un doble adhesivo de carbón. Finalmente, las muestras fueron recubiertas con una capa de carbón mediante un evaporador (Emitech, Watford, UK) utilizando hilo de grafito.

El estudio microanalítico se llevó a cabo utilizando un Microscopio de Barrido Philips XL 30 (Philips Electronics NV, Eindhoven, Netherlands) cuyas constantes fueron: voltaje= 15 kV, ángulo de superficie= 35°, spot size= 500 nm, ángulo de percepción= 61.34°. Para el análisis cuantitativo se utilizó un detector EDAX DX-4 (EDAX, Eindhoven, Holanda) cuyos parámetros analíticos fueron: aumento: 40000X, cuentas por segundo= 1200 y tiempo de acumulación de cuentas: 50 segundos. En el análisis se detectaron los elementos Ca y P y se determinó las cantidades en mmol/kg de esos elementos. Para este estudio se analizaron sales estándar de Ca y P y se utilizó la razón pico/fondo como método de cuantificación (14-16). Asimismo, se analizó la relación Ca/P de cada grupo experimental. Los resultados obtenidos en este estudio fueron representativos del análisis de 15 partículas óseas por grupo experimental. Para determinar distribución normal de datos de los diferentes grupos, se realizó la prueba no paramétrica de Kolmogorov-Smirnov. Luego se aplicó el Test de Student para comparar medias y contrastar grupos de estudio en relación a la cantidad de Ca y P.

RESULTADOS

Análisis morfométrico.

Los resultados obtenidos del análisis morfométrico para las distintas partículas óseas de relleno, muestran que las partículas de mayor tamaño en su valor medio fueron las de MO (0,88 mm), con una diferencia significativa sobre GP (0,76 mm) y esta a su vez sobre BO (0,65 mm). Las partículas más pequeñas en su valor medio fueron OS (0,48 mm) y UNC (0,45 mm) cuya diferencia entre ellas no fue significativa (Tabla 1 A y B).

A Estadísticos generales. Variable: Diámetro Equivalente (mm)						
Material	N	Media	Error típ. de la media	Dev. típ.	Mínimo	Máximo
Ostium®	60	0,48	0,033	0,24	0,13	1,21
Bio-Oss®	60	0,65	0,029	0,23	0,16	1,28
MinerOss®	60	0,88	0,038	0,29	0,27	1,46
UNC®	60	0,45	0,029	0,23	0,15	1,24
GenPhos®	60	0,76	0,037	0,30	0,35	1,42

B Test de Student					
	Ostium®	Bio-Oss®	MinerOss®	UNC®	GenPhos®
Ostium®		<0,001	<0,001	0,462	<0,001
Bio-Oss®	<0,001		<0,001	<0,001	0,023
MinerOss®	<0,001	<0,001		<0,001	0,022
UNC®	0,462	<0,001	<0,001		0,001
GenPhos®	<0,001	0,023	=0,022	<0,001	

Tabla 1. A) Tabla de estadísticos generales expresadas en mm para todas las partículas de relleno analizadas. B) Contrastes estadísticos entre distintos grupos experimentales a través del Test de Student. Los valores expuestos en rojo son los estadísticamente significativos (p<0,05).

Microanálisis por energía dispersiva de rayos X (EPXMA).

Los resultados microanalíticos cuantitativos procedentes de las partículas óseas de relleno y controles se expresan a continuación: los valores medios de Ca, en fracción de peso (mmol/kg) fueron para: Control= 24,09; BO= 13,87; GP= 22,97; MO=10,65; OS= 20,73; UNC= 18,79; (Figura 1). Por otra parte, los valores medios para P fueron: Control= 13,14; GP= 7,04; GP=11,93; MO= 19,52; OS= 11,25; UNC= 10,68 (Figura 1). Cuando se realizó el análisis estadístico del Ca, todas las partículas óseas menos GP poseen una concentración de Ca estadísticamente menor al control. Por otra parte, entre las partículas óseas de relleno no se encontró diferencias significativas entre GP y OS, y entre OS y UNC (Tabla 2). En relación al análisis estadístico del P, con respecto al control se observó que las únicas partículas con valores superiores y estadísticamente significativos fueron las de MO. Por el contrario, las demás mostraron valores inferiores al control, aunque GP fue el único que no mostró diferencia estadística. Al realizar el contraste estadístico de P en las distintas partículas óseas de los grupos experimentales se observó que entre GP y OS y entre OS y UNC no se observaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 2). Por otra parte, el análisis de la relación Ca/P evidenció un comportamiento similar en todos los grupos experimentales con respecto al control, a excepción de MO cuya relación Ca/P fue estadísticamente menor (Figura 2).

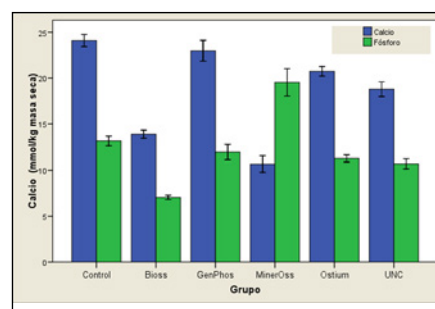


Figura 1. Resultados del estudio cuantitativo de Ca y P, expresados con los valores medios y su desviación estándar de 15 mediciones por grupo experimental.

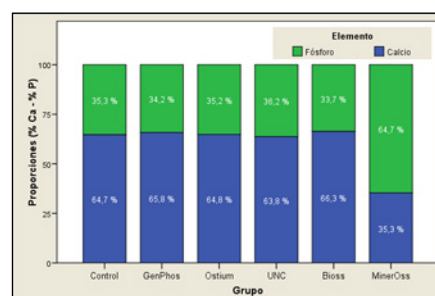


Figura 2. Resultados del estudio cuantitativo de la relación Ca/P expresada en porcentaje.

Calcio	Control	Bio-Oss®	GenPhos®	MinerOss®	Ostium®	UNC®
Control	----	<0,001	0,406	<0,001	<0,001	<0,001
Bio-Oss®	<0,001	----	<0,001	=0,00372	<0,001	<0,001
GenPhos®	0,406	<0,001	----	<0,001	0,0874	0,00586
MinerOss®	<0,001	0,00372	p<0,001	----	<0,001	0,001
Ostium®	<0,001	<0,001	0,0874	<0,001	----	0,0539
UNC®	<0,001	<0,001	0,00586	<0,001	0,0539	----
Fósforo	Control	Bio-Oss®	GenPhos®	MinerOss®	Ostium®	UNC®
Control	----	<0,001	=0,233	<0,001	0,00784	0,00263
Bio-Oss®	<0,001	----	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
GenPhos®	0,233	<0,001	----	<0,001	0,469	0,218
MinerOss®	<0,001	<0,001	p<0,001	----	<0,001	<0,001
Ostium®	0,00784	<0,001	0,469	<0,001	----	0,394
UNC®	0,00263	<0,001	0,218	<0,001	0,394	----

Tabla 2. Contrastes estadísticos entre distintos grupos experimentales a través del Test de Student. Los valores expuestos en rojo son los estadísticamente significativos ($p < 0,05$).

Los resultados de la relación Ca/P en los distintos grupos experimentales son para Control (1,83), GP (1,92), OS (1,84), UNC (1,81), BO (1,96), MO (0,54). Asimismo, se exponen los resultados en porcentajes en la figura 2. En la misma se observa que existe una mayor concentración de Ca en todos

los grupos experimentales a excepción de MO que muestra una mayor concentración de P. Cuando se realiza el contraste estadístico entre los grupos experimentales, el único que evidencia una diferencia estadísticamente significativa es MO (Tabla 3)

Rel. Ca/P	Control	Bio-Oss®	GenPhos®	MinerOss®	Ostium®	UNC®
Control	----	0,313	0,348	<0,001	0,952	0,451
Bio-Oss®	0,313	----	0,661	<0,001	0,219	0,0469
GenPhos®	0,348	0,661	----	<0,001	0,317	0,171
MinerOss®	<0,001	<0,001	<0,001	----	<0,001	<0,001
Ostium®	0,952	0,219	0,317	<0,001	----	0,430
UNC®	0,451	0,0469	0,171	<0,001	0,430	----

Tabla 3. Contraste estadístico para la relación de Ca/P mediante Test de Student. Los valores expuestos en rojo son los estadísticamente significativos ($p < 0,05$).

DISCUSIÓN

En nuestro trabajo ha sido posible caracterizar la composición química de distintas partículas óseas de relleno utilizadas en tratamientos de regeneración ósea guiada en odontología, mediante la utilización de EPXMA. La técnica de EPXMA ha sido seleccionada en este trabajo ya que posibilita obtener mediciones precisas de elementos químicos involucrados en los procesos de mineralización de distintos tejidos duros (14–20), superando a los análisis cualitativos y semicuantitativos (12,13).

Cuando realizamos la caracterización química de las partículas de relleno con EPXMA, observamos que las mismas poseían Ca y P, aunque con algunas variaciones con respecto al control. Se conoce que estos dos elementos están vinculados a distintos procesos metabólicos del organismo, pero en especial al proceso de mineralización (21–23). El utilizar partículas óseas de relleno similares al tejido óseo en las técnicas de regeneración ósea guiada, permitiría incorporar dos elementos químicos sujeto de ser biodisponibles para el metabolismo de calcio-fósforo durante los procesos de regeneración ósea (24). Cuando realizamos el análisis cuantitativo con EPXMA, se observó que existían valores más bajos de Ca y P en las partículas óseas alogénicas y xenogénicas con respecto al control, mientras que las partículas óseas aloplásticas no evidenciaban diferencias significativas. Estos datos podrían estar relacionados con los tratamientos de elaboración, que en caso de las alogénicas y xenogénicas involucran la liofilización, desmineralización y desproteinización dependiendo el tipo de relleno que se trate (25–27). Cuando se analizó la relación Ca/P se observó que no existía diferencias significativas entre la mayoría de las partículas óseas con respecto al control, a excepción de MO que poseía una relación Ca/P significativamente menor. Conocer la relación Ca/P de las partículas óseas es trascendental en los procesos regenerativos, ya que relaciones óptimas permitirían una correcta adhesión de osteoblastos a las partículas (17,28,29). Se ha descrito que las partículas óseas xenogénicas injertadas en elevaciones de piso de seno maxilar poseen mayores concentraciones de Ca y una relación Ca/P mayor (1,9) que el tejido óseo regenerado alrededor de las partículas (1,4) (30). En el mismo sentido, estudios que han utilizado partículas de CaS para elevación de piso de seno, observaron mayores concentraciones de Ca y una relación Ca/P mayor (8,5) que la zona mineralizada que se produce alrededor de la partícula (1,63) (31). La diferencia en la concentración de Ca encontrado por los autores entre las partículas y el tejido circundante a las mismas difiere de nuestros resultados y pueden ser explicado por varias razones, por un lado, el modelo experimental usado fue *in vivo*, en segundo lugar, el método de medición fue la espectrometría por energía dispersiva de rayos X y por último el tejido con el que se comparan los resultados es un tejido óseo inmaduro o sea un tejido óseo regenerado reciente. Sin embargo, podría ayudar a explicar los bajos niveles de la relación Ca/P en MO, y poder especular que quizás estamos en presencia de partículas de relleno de tejido óseo inmaduro. Esta última explicación estaría respaldada por estudios realizados mediante EPXMA donde analizaron tejido óseo regenerado después de un tratamiento de regeneración tisular guiada de hueso alveolar mandibular en la zona anterior en un paciente joven. En el mismo, se observó que la relación Ca/P fue de 1,53, relación esta que está vinculada a la hidroxiapatita de un tejido óseo regenerado joven teniendo en cuenta que la relación Ca/P en esos huesos suele ser inferior a 1,67 (18). Por otra parte, aquellas partículas óseas de relleno que posean mayor concentración de Ca y P, serían las óptimas en los tratamientos de regeneración ósea, ya que como lo describen diversos estudios se sugiere que habría una gradual difusión de Ca y P desde el biomaterial injertado a la zona de nueva formación de tejido óseo (30,32). Sin embargo, la biodisponibilidad depende del proceso de biodegradación del material, y algunos autores han demostrado que las partículas óseas alogénicas, xenogénicas y aloplásticas presentan una lenta reabsorción al compararla con las partículas autólogas (33). En el caso de las partículas aloplásticas que contienen β -TCP, su proceso es más rápido (34).

Respecto al análisis morfológico llevado a cabo en nuestro estudio, se observó que las partículas de relleno poseían tamaños medios entre 0,45 mm y 0,88 mm. Se ha demostrado que tamaños de partículas menores a 1 mm en rellenos autólogos y alogénicos permiten una buena actividad de células del tipo osteoclastos (35,36). Asimismo, cuando comparamos los valores medios del tamaño de partículas observamos que UNC y OS poseían el tamaño de partículas más pequeño que los demás grupos experimentales y esa diferencia fue estadísticamente significativa. Algunos autores han determinado que partículas de relleno alogénicas de un tamaño de 0,3 a 0,09 mm favorece la regeneración ósea al facilitar una rápida vascularización, mayor actividad osteoclástica/osteoblástica y formación de nuevo tejido óseo si se lo compara con partículas que llegan hasta 0,8 mm (37). En este sentido, si analizamos nuestros resultados desde la perspectiva de la biodegradación y biodisponibilidad de Ca y P, el menor tamaño de partícula permitiría una más rápida incorporación de Ca y P por parte de las células en los procesos regenerativos.

CONCLUSIÓN

La caracterización morfológica y química de las partículas óseas de relleno permitió conocer con mayor precisión el tamaño de las partículas óseas evaluadas, así como la concentración de Ca y P presente en las mismas. Las partículas de relleno que posean altas concentraciones de Ca y P y de tamaños más pequeños, permitirían una mayor biodisponibilidad de estos elementos en los procesos regenerativos óseos. Sin embargo, esos datos deben ser valorados junto a otros parámetros clínicos para obtener el tratamiento más apropiado en los procesos de regeneración ósea guiada en odontología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Araújo MG, Silva CO, Misawa M, Sukekava F. Alveolar socket healing: what can we learn? *Periodontol* 2000. 2015;68(1):122-34.
2. Araújo MG, Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol*. 2005;32(2):212-8.
3. Estrada C, Paz AC, López LE. Ingeniería de tejido óseo: consideraciones básicas. *Rev EIA*. 2006;(5):93-100.
4. Ferraris MEG de, Muñoz AC. Histología, embriología e ingeniería tisular bucodental / Histology, embryology and oral tissue engineering. Ed. Médica Panamericana; 2009. 472 p.
5. Vega DS. Principios básicos en Regeneración Ósea Guiada. *Acta Bioclínica*. 2012;2(3):94-121.
6. Tortolini P, Rubio S. Diferentes alternativas de rellenos óseos. *Av En Periodoncia E Implantol Oral*. 2012;24(3):133-8.
7. Naenni N, Bienz SP, Jung RE, Hämmerle CHF, Thoma DS. Histologic analyses of flapless ridge preservation in sockets with buccal dehiscence defects using two alloplastic bone graft substitutes. *Clin Oral Investig*. 2019;23(9):3589-99.
8. Bronstein M, Nappe C, Villavicencio J, Toro H, Guiñez H. Preservación de alvéolos mediante fosfato tricálcico beta, con y sin membrana. *Rev Clínica Periodoncia Implantol Rehabil Oral*. 2016;9(2):168-74.
9. Pereira RS, Menezes JD, Bonardi JP, Griza GL, Okamoto R, Hochuli-Vieira E. Comparative study of volumetric changes and trabecular microarchitecture in human maxillary sinus bone augmentation with bioactive glass and autogenous bone graft: a prospective and randomized assessment. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018;47(5):665-71.

10. Martín-Piedra A, Martín-Piedra L. Matrices para Ingeniería del tejido óseo. *Actual Médica*. 2019;104(806):36-45.
11. Rodríguez IA, Rodríguez MA, Uribe Echevarría J. La biocompatibilidad en odontología regenerativa. *Dental Tribune*. 2019.
12. Figueiredo M, Henriques J, Martins G, Guerra F, Judas F, Figueiredo H. Physicochemical characterization of biomaterials commonly used in dentistry as bone substitutes—Comparison with human bone. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2010;92(2):409-19.
13. Accorsi-Mendonça T, Conz MB, Barros TC, de Sena LA, Soares G de A, Granjeiro JM. Physicochemical characterization of two deproteinized bovine xenografts. *Braz Oral Res*. 2008;22(1):5-10.
14. Sánchez-Quevedo MC, Ceballos G, García JM, Rodríguez IA, Gómez de Ferraris ME, Campos A. Scanning electron microscopy and calcification in amelogenesis imperfecta in anterior and posterior human teeth. *Histol Histopathol*. 2001;16(3):827-32.
15. Sánchez-Quevedo MC, Ceballos G, García JM, Luna JD, Rodríguez IA, Campos A. Dentine structure and mineralization in hypocalcified amelogenesis imperfecta: a quantitative X-ray histochemical study. *Oral Dis*. 2004;10(2):94-8.
16. Sánchez-Quevedo C, Ceballos G, Rodríguez IA, García JM, Alaminos M. Acid-etching effects in hypomineralized amelogenesis imperfecta. A microscopic and microanalytical study. *Med Oral Patol Oral Cirugía Bucal*. 2006;11(1):E40-43.
17. Kalia P, Vizcay-Barrena G, Fan JP, Warley A, Di Silvio L, Huang J. Nanohydroxyapatite shape and its potential role in bone formation: an analytical study. *J R Soc Interface*. 2014;11(93):20140004.
18. González-Jaranay M, del Carmen Sánchez-Quevedo M, Moreu G, García JM, Campos A. Electron Microprobe Analysis in Guided Tissue Regeneration: A Case Report. *Eur J Dent*. enero de 2007;1(1):40-4.
19. Sigeo DC, Morgan J, Sumner AT, Warley A. *X-ray Microanalysis in Biology: Experimental Techniques and Applications*. Cambridge University Press; 1993. 356 p.
20. Wright JT, Robinson C, Shore R. Characterization of the enamel ultrastructure and mineral content in hypoplastic amelogenesis imperfecta. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1991;72(5):594-601.
21. Domínguez López M, Martínez Almazaan E, Muñoz Romero C, Álvarez Martín A, García Navarro JA. Interpretación de las pruebas de metabolismo calcio-fósforo. En: *Tratado de geriatría para residentes*. Sociedad Española de Geriatría y Gerontología; 2006. 816 p.
22. Yuan H, de Groot K. Calcium Phosphate Biomaterials: An Overview. En: Reis RL, Weiner S, editores. *Learning from Nature How to Design New Implantable Biomaterials: From Biomineralization Fundamentals to Biomimetic Materials and Processing Routes*. Springer Netherlands; 2005. p. 37-57.
23. Sapir-Koren R, Livshits G. Bone mineralization and regulation of phosphate homeostasis. *IBMS BoneKEy*. 2011;8(6):286-300.
24. Lazáry A, Balla B, Kósa J, Bácsi K, Nagy Z, Takács I, et al. [Review of the application of synthetic bone grafts. The role of the gypsum in bone substitution: molecular biological approach, based on own research results]. *Orv Hetil*. 2007;148(51):2427-33.
25. Varanasi VG, Velten MF, Odatsu T, Ilyas A, Iqbal SM, Aswath PB. Chapter 9 - Surface Modifications and Surface Characterization of Biomaterials Used in Bone Healing. En: Bose S, Bandyopadhyay A, editores. *Materials for Bone Disorders*. Academic Press; 2017. p. 405-52.
26. Zoricic S, Bobinac D, Lah B, Maric I, Cvijanovic O, Bajek S, et al. Study of the healing process after transplantation of pasteurized bone grafts in rabbits. *Acta Med Okayama*. 2002;56(3):121-8.
27. Sbordone C, Toti P, Guidetti F, Califano L, Pannone G, Sbordone L. Volumetric changes after sinus augmentation using blocks of autogenous iliac bone or freeze-dried allogeneic bone. A non-randomized study. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg*. 2014;42(2):113-8.
28. Wang C, Duan Y, Markovic B, Barbara J, Howlett CR, Zhang X, et al. Phenotypic expression of bone-related genes in osteoblasts grown on calcium phosphate ceramics with different phase compositions. *Biomaterials*. 2004;25(13):2507-14.
29. Fan Y-P, Lu J-F, Xu A-T, He F-M. Physicochemical characterization and biological effect of anorganic bovine bone matrix and organic-containing bovine bone matrix in comparison with Bio-Oss in rabbits. *J Biomater Appl*. 2018;33(4):566-75.
30. Traini T, Degidi M, Sammons R, Stanley P, Piattelli A. Histologic and elemental microanalytical study of anorganic bovine bone substitution following sinus floor augmentation in humans. *J Periodontol*. 2008;79(7):1232-40.
31. Slater N, Dasmah A, Sennerby L, Hallman M, Piattelli A, Sammons R. Back-scattered electron imaging and elemental microanalysis of retrieved bone tissue following maxillary sinus floor augmentation with calcium sulphate. *Clin Oral Implants Res*. 2008;19(8):814-22.
32. Ramírez-Fernández MP, Calvo-Guirado JL, Maté-Sánchez Del Val JE, Delgado-Ruiz RA, Negri B, Barona-Dorado C. Ultrastructural study by backscattered electron imaging and elemental microanalysis of bone-to-biomaterial interface and mineral degradation of porcine xenografts used in maxillary sinus floor elevation. *Clin Oral Implants Res*. 2013;24(5):523-30.
33. Martínez Álvarez O, Barone A, Covani U, Fernández Ruíz A, Jiménez Guerra A, Monsalve Guil L, et al. Injertos óseos y biomateriales en implantología oral. *Av En Odontostomatol*. 2018;34(3):111-9.
34. Artzi Z, Weinreb M, Givol N, Rohrer MD, Nemcovsky CE, Prasad HS, et al. Biomaterial resorption rate and healing site morphology of inorganic bovine bone and beta-tricalcium phosphate in the canine: a 24-month longitudinal histologic study and morphometric analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2004;19(3):357-68.
35. Kon K, Shiota M, Ozeki M, Yamashita Y, Kasugai S. Bone augmentation ability of autogenous bone graft particles with different sizes: a histological and micro-computed tomography study. *Clin Oral Implants Res*. 2009;20(11):1240-6.
36. Chackartchi T, Iezzi G, Goldstein M, Klinger A, Soskolne A, Piattelli A, et al. Sinus floor augmentation using large (1-2 mm) or small (0.25-1 mm) bovine bone mineral particles: a prospective, intra-individual controlled clinical, micro-computerized tomography and histomorphometric study. *Clin Oral Implants Res*. 2011;22(5):473-80.
37. Malinin TI, Carpenter EM, Temple HT. Particulate bone allograft incorporation in regeneration of osseous defects; importance of particle sizes. *Open Orthop J*. 2007;1:19-24.

Variación de la fosfaturia en relación a la ingesta de fósforo

Variation of phosphaturia according to phosphorus intake

Fernández-Ruiz, L.; Rodelo Haad, C.; Rodríguez-Portillo, M.; Santamaría-Olmo, R.
Departamento de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba, España

Resumen

Objetivo: La excreción de fosfato en orina de 24-horas (24-h UPE) es considerado el gold-standard para valorar la ingesta de fosfato. El empleo de la ratio fósforo/creatinina (Pi/Cr) en primera orina de la mañana como sustituto de la 24-h UPE es controvertido. El objetivo de este estudio es valorar la utilidad de la ratio Pi/Cr en muestras de orina de distintos períodos del día en la estimación de la 24-h UPE.

Material y Métodos: Se realizó un estudio transversal sobre 21 sujetos sanos con función renal normal. Los sujetos realizaron un registro dietético durante tres días. El tercer día recogieron de forma fraccionada la orina de 24-horas. Además, se analizaron muestras sanguíneas. Se emplearon correlaciones de Spearman y el método de Bland-Altman para valorar la concordancia entre los distintos métodos de medir la excreción urinaria de fosfato.

Resultados: La ingesta, la 24-h UPE y la ratio Pi/Cr variaron durante el día ($p < 0.001$). No observamos correlación significativa entre la ingesta de fosfato y la 24-h UPE ($p = 0.858$). La ratio Pi/Cr en primera orina de la mañana fue similar a la de la noche ($p = 0.99$). La primera orina de la mañana (-3.9%) y de la noche (1.6%) mostraron el mejor grado de concordancia con la 24-h UPE.

Conclusiones: No observamos correlación entre la ingesta de fosfato y su excreción urinaria. La ratio Pi/Cr recogida en primera orina de la mañana o durante la noche podrían sustituir a la recogida de orina de 24-horas en la estimación de la 24-h UPE.

Abstract

Background: 24-hour urinary phosphate excretion (24-h UPE) is considered by many the gold-standard method to assess phosphate intake. Although phosphorus to creatinine ratio (Pi/Cr) has been proposed as surrogate of 24-h UPE, further validation is required. Thus, this study aims to evaluate the usefulness of Pi/Cr ratio at different day timing and spot urine samples throughout the day in the estimation of 24-h UPE.

Methods: We performed a cross-sectional study in 21 healthy individuals with normal renal function. They were prompted to record dietary intake during three days. On the third day, they collected 24-hour urine. Blood samples were drawn the day after completion of urine collection. Spearman's correlation test and the Bland-Altman method were used to evaluate agreement between different methods.

Results: Phosphate intake, 24-h UPE and Pi/Cr ratio widely varied throughout the day ($p < 0.001$). No significant correlation was observed between phosphate intake and 24-h UPE ($p = 0.858$). Pi/Cr ratio in first morning urine was similar to the night urine collection (0.80 ± 0.2 and 0.73 ± 0.2 respectively; $p = 0.99$). The lowest proportional dispersion observed using the Bland-Altman test were in the first morning urine void (-3.9%) and night urine spot (1.6%).

Conclusion: The calculated phosphate intake and urinary phosphate excretion throughout the day are not correlated. Pi/Cr ratio in the first morning urine void and that collected during the night can be used interchangeably with 24-hour urine collection to estimate 24-h UPE.

Palabras clave: Fosfato; Ingesta de fosfato; Fosfato en orina; Ratio fósforo/creatinina.

Keywords: Phosphate; Phosphate intake; Urinary phosphate; Phosphorus to creatinine ratio.

INTRODUCCIÓN

La adecuada homeostasis del fosfato es fundamental para el normal desarrollo de numerosos procesos biológicos (1, 2). El incremento sérico de fosfato, se asocia a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca), tanto en individuos con Enfermedad Renal Crónica (ERC)(3), como en sanos (4).

En condiciones normales, la excreción de fosfato en orina de 24-horas (24-h UPE) se considera el método gold-standard para valorar su ingesta (5). Sin embargo, este es un método propenso a errores ya que la correcta colección de la orina de 24-horas interfiere con las actividades de la vida diaria del paciente (6). Por tanto, es necesaria una herramienta accesible que refleje de forma precisa la 24-h UPE a partir del análisis de una muestra aislada de orina.

Robinson-Cohen y cols. desarrollaron una ecuación que mejora gradualmente la capacidad predictiva la 24-h UPE a partir de la ratio fósforo/creatinina (Pi/Cr) (7). Sin embargo, esta fórmula, aunque con más precisión que la ratio Pi/Cr, es incapaz de explicar más del 50% de la variabilidad en la 24-h UPE y solo es aplicable a pacientes con ERC.

Por esto, se ha propuesto la utilización de la ratio Pi/Cr en una muestra de orina de la primera micción de la mañana como sustituto de la recogida de orina de 24-horas, aunque con resultados controvertidos (8, 9). Un estudio realizado a principios de los 90 demostró una alta correlación entre la ratio Pi/Cr en una muestra de orina de la mañana y la 24-h UPE, promoviendo el uso de ambas medidas de forma intercambiable (10).

Por el contrario, otro estudio transversal con voluntarios sanos y pacientes con ERC demostró que la ratio Pi/Cr infraestima la 24-h UPE en un 20%. (11)

La reabsorción del fosfato filtrado en orina está sujeta a una rápida regulación en respuesta a la carga de fosfato en la dieta para mantener los niveles de fosfato sérico dentro de un margen estrecho (2.5-4.5 mg/dl) (12-15). Debido a que la cantidad de fosfato ingerido durante el día es variable, la excreción urinaria de fosfato también puede oscilar considerablemente. Un estudio reciente, (16) demostró que los niveles séricos de fosfato y la fosfatúria se ven ampliamente influenciados, no solo por la cantidad de fosfato ingerida, sino también por el momento en que se ingiere. Por tanto, es posible que la eliminación de fosfato en orina sea variable a lo largo del día, alcanzando la cantidad máxima tras la ingesta de alimentos. Así, no está claro que la ratio Pi/Cr en la primera orina de la mañana refleje correctamente la ingesta de fosfato de 24-horas.

Hasta ahora, ninguno de los estudios realizados para la valoración de la ratio Pi/Cr como estimador de la 24-h UPE ha analizado la carga de fosfato de la dieta durante la recogida de la orina. Además, la colección de las muestras de orina se limitó a horas de la mañana, limitando el valor de la utilidad de la ratio Pi/Cr como potencial sustituto de la recogida de orina de 24-horas en la estimación de la 24-h UPE.

OBJETIVOS

Con objeto de valorar la influencia de la ingesta de fosfato y calcio sobre la excreción urinaria de fosfato, realizamos un estudio transversal sobre individuos sanos con función renal preservada. Igualmente, evaluamos si la ratio Pi/Cr en muestras de orina de distintos períodos del día puede sustituir a la colección de orina de 24-horas en la estimación de la 24-h UPE.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población De Estudio

Se incluyeron un total de 21 voluntarios sanos de entre 20-50 años, y una tasa de filtrado glomerular estimada por Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) ≥ 90 ml/min/1,73m². Se excluyeron aquellos con problemas de salud aparentes, IMC ≥ 30 kg/m² y sujetos con algún tipo de tratamiento farmacológico o suplementos minerales. El estudio se realizó tras obtener el consentimiento informado por escrito de todos los voluntarios y el informe favorable del Comité de Ética de la Investigación de Córdoba (Acta núm. 259, Ref 3318). El protocolo estuvo sujeto a las normas de buena práctica clínica cumpliendo los preceptos éticos de la Declaración de Helsinki.

Protocolo De Estudio

Se llevó a cabo un estudio transversal en el que los voluntarios realizaron un diario dietético de tres días consecutivos (indistintamente laborales o festivos). Para ello, se les enseñó como registrar las comidas y bebidas consumidas y se les proporcionó un modelo de registro de tres días validado por el Departamento de Nutrición de la Universidad Complutense de Madrid (**Anexo 1**). En ningún momento se realizaron intervenciones sobre la dieta de los individuos. El último día de registro dietético, los participantes realizaron una recogida fraccionada de la orina de 24-horas, para cuya colección se les proporcionaron cuatro botes de dos litros de capacidad, numerados consecutivamente. La colección de la orina se hizo de acuerdo al protocolo que muestra la **Figura 1**. Por último, se realizó un análisis de sangre en ayunas entre las 7:30-9:00 horas del día en que finaliza la recogida de orina. El día de la extracción de sangre, los participantes aportaron la orina de 24-horas recogida de acuerdo al protocolo.

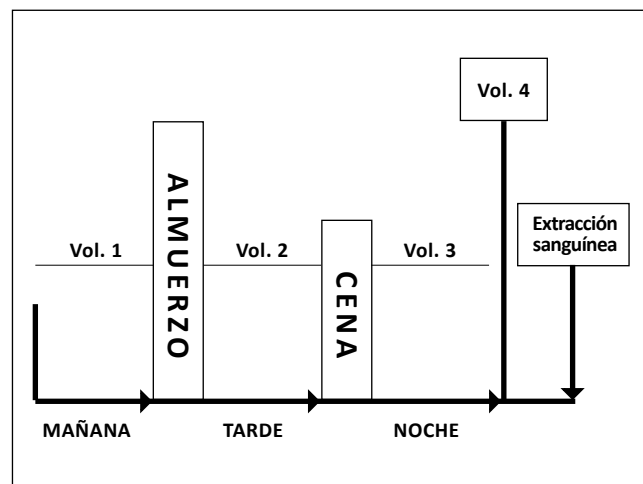


Figura 1. Colección fraccionada de la orina de 24-horas y extracción sanguínea. Vol.1, recipiente n°1: desde la segunda orina de la mañana (incluida) hasta antes del almuerzo (13:30-15:30); Vol.2, recipiente n°2: orina desde el almuerzo hasta antes de la cena (21.00-23:00); Vol.3, recipiente n°3: toda la orina de la noche tras la cena; Vol.4, recipiente n°4: primera orina de la mañana (entre las 6:00-8:00 a.m) del día siguiente. El análisis de sangre en ayunas se realizó entre las 7:30-9:00 a.m.

Mediciones

Las muestras de sangre fueron centrifugadas inmediatamente, alicuotadas y almacenadas a -80°C. Igualmente, los recipientes de orina fueron inmediatamente pesados, alicuotados y almacenados a -80°C.

Todas las muestras de orina y sangre fueron analizadas con los métodos habituales del Laboratorio de Análisis Clínicos del HURS. El fosfato sérico y urinario fueron medidos mediante espectrofotometría con fosfomolibdato y el calcio sérico y en orina mediante el cromogen Arsenazo III. La creatinina sérica y urinaria se midió con la reacción cinética modificada de Jaffe con picrato alcalino. El FGF23 fue medido mediante el test de ELISA humano (Human Intact FGF23 ELISA kit; Kainos Laboratories, Tokyo, Japan).

La información de la ingesta nutricional se realizó a partir del registro dietético de tres días realizado por los participantes. Los datos fueron manualmente introducidos en la calculadora nutricional de la Sociedad Española de Hipertensión (SEH-LELHA) con objeto de estimar la ingesta de calcio y fosfato en cada una de las comidas que realizó cada participante durante esos tres días.

Análisis estadístico

Las variables continuas se describen como media y desviación típica o como mediana y rango intercuartílico según lo apropiado, mientras que las variables categóricas se describieron en porcentaje. Las fórmulas empleadas para el cálculo de la fracción de excreción de fosfato (FEP), la excreción de calcio en orina de 24-horas y la 24-h UPE se pueden observar en el **Anexo II**. Las distintas variables siguen una distribución normal, comprobada mediante test Shapiro-Wilk. El test de ANOVA de un sentido fue utilizado para evaluar las diferencias en la excreción de fosfato urinario entre las mediciones de los distintos márgenes horarios. Igualmente se empleó dicho test para la ratio Pi/Cr, calcio/creatinina (Ca/Cr) y la excreción urinaria de calcio, empleando como referencia para las dos primeras las mediciones realizadas en orina de 24-horas. El coeficiente de correlación de Spearman se utilizó para determinar las correlaciones entre la 24-h UPE y los ratios Pi/Cr y Ca/Cr con otras variables analizadas. El método estadístico de Bland-Altman (17) fue utilizado para evaluar el grado de concordancia entre las mediciones en orina de 24-horas y aquellas realizadas en la orina recogida en los distintos márgenes horarios del día. El 95% del intervalo de confianza fue calculado para 1.96 desviaciones estándar de la media de las diferencias.

Todos los contrastes fueron bilaterales y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. Los datos fueron recogidos, procesados y analizados con el programa estadístico SPSS versión 15.0 y GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software, La Jolla, CA).

RESULTADOS

Las características clínicas y demográficas de los participantes se muestran en la **Tabla 1**. La mediana de edad fue 27 (23-40.5) y el 47.6% fueron hombres. Los niveles séricos de calcio y fosfato eran normales. (**Tabla 1.**)

Ingesta y excreción urinaria de fosfato y calcio

La mediana de ingesta de fosfato fue de 269.3 (RI 201.0—353.7) mg en la mañana, 562.0 (372.5—726.3) mg en la tarde y 355.7 (210.5—536.5) mg en la noche ($p < 0.001$). Por otro lado, la mediana de ingesta de calcio calculada fue similar en cada una de las comidas 278.0 (207.8—300.7) mg en la mañana, 189.0 (119.8—439.5) mg en la tarde y 243.8 (102.7—337.0) mg en la noche ($p = 0.78$).

La excreción urinaria de fosfato, también fue variable a lo largo del día ($p < 0.001$). La **Figura 2** muestra la cantidad de fosfato excretado a lo largo del día en los períodos evaluados. La excreción de fosfato en primera orina de la mañana fue superior al excretado durante la mañana ($p < 0.001$) y la noche ($p < 0.001$). La excreción de fosfato en orina de la tarde fue similar a la de

Edad (años) [§]	27 (23-40.5)
IMC ^{a,¶}	23.2 (3.1)
Sexo (hombres; n, %)	10 (47.6%)
BSA ^{b,§}	1.8 (1.6-1.9)
Media de fosfato ingerido (mg) [§]	1268.3 (974.3-1489.8)
Media de calcio ingerido (mg) [§]	717.2 (593.7-944.8)
Bioquímica sérica	
Albúmina (g/L) [¶]	4.4 (0.3)
Ca (mg/dl) ^{c,§}	9.2 (9.05-9.4)
Pi (mg/dl) ^{d,§}	3.6 (3.2-4.1)
PCR (mg/L) ^{e,§,*}	0.45 (0.2-1.3)
iFGF23 (pg/ml) ^{f,§,**}	23.8 (13.7-33.6)
Marcadores función renal y excreción de fosfato y calcio en orina	
FG (mL/min) ^{g,¶}	115.43 (19.1)
Fosfatúria 24-horas (mg) [§]	780.9 (657.3-934.5)
Calciuria 24-horas (mg) [§]	150.2 (117.2-182.6)
Excreción Urinaria de Fosfato (Ratio Pi/Cr)***	
Orina 24-horas	0.64 (0.20)
Primera orina de la mañana	0.80 (0.2)
Orina de la mañana	0.46 (0.4)
Orina de la tarde	0.57 (0.2)
Orina de la noche	0.73 (0.2)
Excreción Urinaria de Calcio (Ratio Ca/Cr)***	
Orina 24-horas	0.12 (0.05)
Primera orina de la mañana	0.11(0.04)
Orina de la mañana	0.13 (0.06)
Orina de la tarde	0.12 (0.06)
Orina de la noche	0.12 (0.08)

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la población estudiada

[¶] Media y Desviación Típica

[§] Mediana y Rango intercuartílico (RI)

^a IMC, Índice de Masa Corporal; ^b BSA, Superficie corporal; ^c Ca, Calcio sérico corregido; ^d Pi, Fosfato sérico; ^e PCR, Proteína C Reactiva; ^f iFGF23, Factor de Crecimiento Fibroblástico 23 intacto; ^g FG, Filtrado Glomerular, estimado por MDRD.

* Los valores séricos de PCR fueron disponibles en 20 de los sujetos.

** Los valores séricos de FGF23 estaban disponibles en 19 de los sujetos.

-Valores de normalidad: Albúmina 3.4-5(g/L); Calcio 8.7-10.2 (mg/dl); Fosfato 2.4-5.0 (mg/dl); PCR 0-5 (mg/L); FG 80-120 (mL/min/1.73 m² de superficie corporal)

***Se muestran los ratios de excreción de fosfato y calcio ajustado a la excreción de creatinina como media (desviación típica). Los valores fueron obtenidos en los diferentes márgenes horarios del día.

Pi/Cr, Ratio fosfato-creatinina (mg/mg); Ca/Cr, Ratio calcio-creatinina (mg/mg). Valores de normalidad: ratio Pi/Cr (0.22-2.17); ratio Ca/Cr (0.08-0.2)

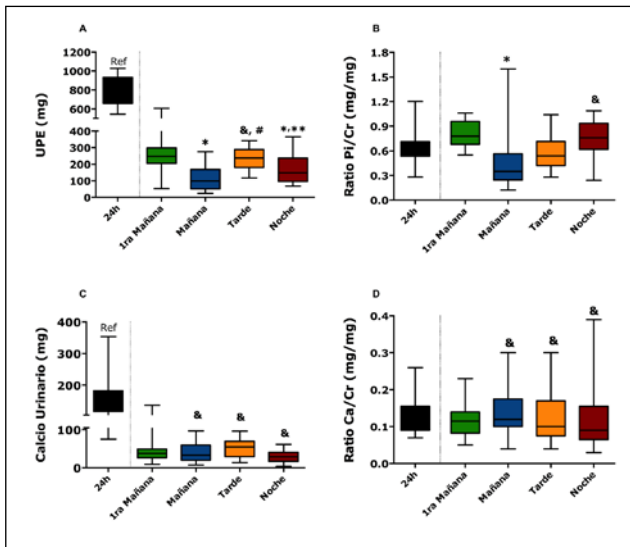


Figura 2. Excreción urinaria de Fosfato y Calcio. El test de ANOVA de un sentido fue utilizado para evaluar las diferencias entre las mediciones en los distintos márgenes horarios. Para la ratio Pi/Cr y Ca/Cr se utilizaron como referencia las mediciones realizadas en orina de 24-horas. Fosfato urinario fraccionado (A). Ratio Pi/Cr en orina (B). Calciuria fraccionada (C). Ratio Ca/Cr en orina (D). Ref, considerado gold-standard. * $p < 0.001$ comparado con primera orina de la mañana. & $p > 0.05$ comparado con primera orina de la mañana. # $p < 0.001$ comparado con excreción de fosfato durante la mañana. ** $p > 0.05$ comparado con la excreción de orina durante la mañana.

la primera orina de la mañana ($p=0.99$, figura 2A). La excreción de fosfato durante la mañana también fue inferior a la excretada durante la tarde ($p < 0.001$). No existieron diferencias entre la excreción de fosfato durante la tarde y durante la noche ($p=0.15$).

La **Tabla 1** refleja la distribución de la excreción urinaria de fosfato y calcio ajustado a la excreción de creatinina (ratio Pi/Cr y ratio Ca/Cr) en los distintos márgenes horarios. Observamos que la ratio Pi/Cr era diferente a lo largo del día ($p < 0.001$). La ratio Pi/Cr de la primera orina de la mañana fue superior a la ratio Pi/Cr de orina de la mañana ($p < 0.001$) y de la tarde ($p=0.03$), sin embargo, fue similar a la ratio Pi/Cr de orina de la noche ($p=0.99$, figura 2B). La ratio Pi/Cr en orina recogida durante la mañana fue comparable la ratio de la tarde ($p=0.99$) pero inferior a la de la noche ($p=0.009$, figura 2B). La ratio Pi/Cr de orina de la tarde y de la noche fueron similares ($p=0.29$).

	24-h UPE		Ratio Pi/Cr 24h		Ratio Ca/Cr 24 h	
	r ^{&}	p	r ^{&}	p	r ^{&}	p
Edad (años)	0.636	0.003	0.263	0.278	0.249	0.303
IMC ^a	0.689	0.001	-0.058	0.814	-0.067	0.786
BSA ^b	0.719	0.001	-0.154	0.528	-0.07	0.775
Fosfato ingerido (mg)	0.044	0.858	-0.184	0.450	-0.014	0.955
Calcio ingerido (mg)	0.160	0.514	-0.082	0.737	0.060	0.808
Albúmina (g/L)	0.093	0.705	0.162	0.507	0.077	0.754
Ca (mg/dL) ^c	-0.096	0.697	0.087	0.724	-0.094	0.702
Pi (mg/dL) ^d	-0.257	0.288	0.512	0.025	0.430	0.066
PCR (mg/L) ^e	-0.17	0.948	-0.295	0.234	-0.327	0.185
iFGF23 (pg/ml) ^f	-0.331	0.194	0.016	0.952	0.141	0.589
FG (ml/min) ^g	-0.194	0.426	-0.023	0.926	0.101	0.681
Fosfatúria 24h (mg)	-----	-----	0.361	0.128	0.219	0.367
Calciuria 24 h (mg)	0.333	0.163	-0.158	0.519	0.260	0.283
FEP (%)	0.479	0.038	0.798	<0.001	0.611	0.005

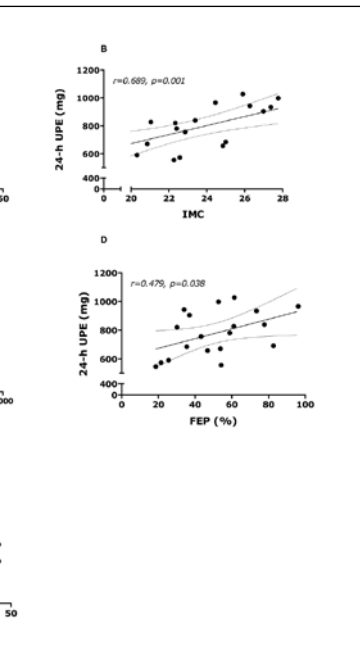


Figura 3. Correlaciones entre marcadores de excreción urinaria de fosfato y otras variables. Fosfato en orina de 24-horas y edad (A), BMI (B), ingesta total de fosfato (C), FEP (%) (D) y fosfato sérico vs Edad (E). La línea continua y punteada representa la línea de regresión y el intervalo de confianza al 95%.

La excreción urinaria de calcio fue comparable a lo largo del día ($p=0.78$, figura 2C). De igual forma la ratio Ca/Cr permaneció estable durante todos los periodos ($p=0.89$, figura 2D).

Correlación de la excreción urinaria de fosfato y otras variables utilizadas

La 24-h UPE mostró correlación positiva con la edad ($r=0.636$, $p=0.003$, figura 3A) y el IMC ($r=0.689$, $p=0.001$, figura 3B). No observamos correlación entre la 24-h UPE y la ingesta de fosfato (Tabla 2, figura 3C). Estos resultados persistieron independientemente del sexo y de la edad. Además, observamos correlación entre la cantidad del fosfato excretado en 24-horas y la FEP ($r=0.479$, $p=0.03$, figura 3D). Por otro lado, se observó que, a mayor edad, menor concentración de fosfato sérico ($r=-0.484$, $p=0.026$, figura 3E).

Tabla 2. Coeficientes de correlación entre la 24-h UPE, ratios Pi/Cr y Ca/Cr en orina de 24-horas.

¶ Mediana y Desviación Típica
 § Mediana y Rango intercuartílico (RI)
 & Coeficiente de correlación.
 a IMC, Índice de Masa Corporal;
 b BSA, Superficie corporal;
 c Ca, Calcio sérico corregido;
 d Pi, Fosfato sérico;
 e PCR, Proteína C Reactiva;
 f iFGF23, Factor de Crecimiento Fibroblástico intacto 23;
 g FG, Filtrado Glomerular, estimado por MDRD;
 h FEP, Fracción de Excreción de Fosfato;
 24-h UPE, Fosfatúria 24-horas (mg);
 Ca/Cr, Ratio calcio-creatinina; Pi/Cr, Ratio fosfato-creatinina.

Existió además una correlación negativa entre el filtrado glomerular (FG) y la edad ($r=-0.493$, $p=0.026$).

Los niveles plasmáticos de iFGF23 no se asociaron a la 24-h UPE ($r=-0.331$; $p=0.194$, **Tabla 1**), ni a la ratio Pi/Cr ($r=0.016$; $p=0.952$, **Tabla 1**).

Análisis de concordancia

El grado de concordancia entre la excreción de fosfato en orina de los distintos márgenes horarios del día y la 24-h UPE valoró mediante el análisis de Bland-Altman (**Figura 4**).

La diferencia media de la ratio Pi/Cr en orina de 24-horas y la 24h-UPE mostró un sesgo proporcional de 10.2% (95% IC -27.6-48, $p=0.275$; **figura 4A**). La ratio Pi/Cr en primera orina de la mañana respecto a la 24h-UPE mostró un sesgo proporcional de -3.9% (95% IC -37.2—29.47, $p=0.958$; **figura 4B**). En orina recogida durante la mañana, la ratio Pi/Cr infraestimó la 24-h UPE en un 33% (95% IC -32.2-99.8, $p<0.001$; **figura 4C**).

En orina de la tarde, el sesgo proporcional fue de 17.9% (95% IC -24.5-60.3, $p=0.043$; **figura 4D**). Finalmente, la orina recogida durante la noche, infraestimó la 24-h UPE en 1.6% (95% IC -47.7-51.1, $p=0.065$; **figura 4E**).

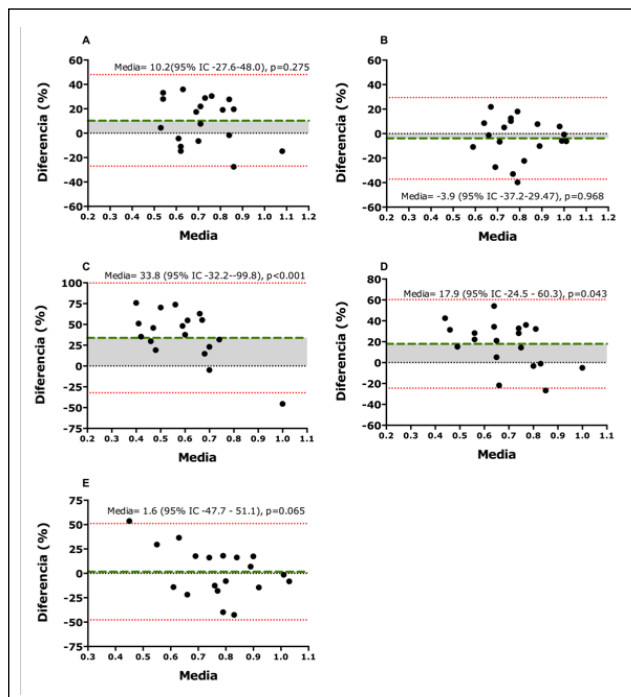


Figura 4. Análisis de concordancia entre la excreción de fosfato en las muestras de orina y la ratio Pi/Cr en orina de 24-horas. 24-h UPE y ratio Pi/Cr en orina de 24-horas (A), Ratio Pi/Cr en primera orina de la mañana (B), Ratio Pi/Cr en orina de la mañana (C), Ratio Pi/Cr en orina de la tarde (D), Ratio Pi/Cr en orina de la noche (E). La media del sesgo proporcional está representada por la línea discontinua verde. El área sombreada identifica la distancia de la media hasta el punto 0. El intervalo de confianza del 95% está comprendido entre las líneas discontinuas rojas.

DISCUSIÓN

El objetivo principal fue valorar la influencia de la ingesta de fosfato y calcio sobre la excreción urinaria de fosfato en sujetos sanos. Además, evaluamos si la colección fraccionada de orina por márgenes horarios es un potencial sustituto de la colección de orina de 24-horas en la estimación de la 24-h UPE, evitando así los problemas vinculados a dicha recogida.

Nuestros resultados demuestran que la excreción urinaria de fosfato fue variable a lo largo del día alcanzando su máximo nivel en primera orina de la mañana y de la noche. De hecho, fueron estas dos muestras las que mostraron la mejor concordancia con la 24-h UPE.

El aumento sérico de fosfato se ha asociado a un incremento en la mortalidad tanto en sujetos sanos como con ERC (18), por lo que se recomienda mantener sus niveles séricos dentro de la normalidad (19). Diversos estudios han sugerido que el fosfato ingerido es el principal determinante del incremento sérico de los niveles de fosfato (12, 13, 15). Sin embargo, los niveles séricos de fosfato se mantienen dentro de un rango estrecho gracias a su excreción renal (14). En nuestro estudio, el fosfato ingerido durante el día fue variable y, de acuerdo a la calculadora nutricional, su máxima ingesta se observó durante la tarde y la noche. Esta variabilidad en la cantidad de fosfato ingerido condiciona las diferentes concentraciones de fosfato encontradas en orina. De hecho, cuando la excreción de fosfato se ajustó a los niveles de creatinina (ratio Pi/Cr), la mayor excreción de fosfato se observó en orina recogida durante la noche y primera de la mañana. A pesar de esto, no encontramos correlación significativa entre la ingesta de fosfato en los distintos márgenes horarios y la fosfatúria en las muestras de orina posteriores a tal ingesta; esto podría ser explicado por un cálculo inadecuado de la cantidad de fosfato ingerido (falta de precisión en el registro dietético por los participantes), su excreción no lineal o principalmente a que un alto porcentaje del fosfato consumido procede de productos alimenticios comercializados que no muestran la cantidad de sales de fosfato de sus conservantes. Todo esto, ha podido suponer una infraestimación del fosfato ingerido. Por el contrario, la 24-h UPE se correlacionó positivamente con la edad y esta con el IMC. Así, la edad y el IMC influyen sobre la excreción urinaria de fosfato.

Varios estudios han demostrado que un incremento prolongado en la ingesta de fosfato se asocia a un aumento de los niveles séricos de FGF23 y la excreción de fosfato urinario (12, 13, 15). En nuestro estudio no encontramos relación entre la ingesta de fosfato, la 24-h UPE y la concentración sérica de FGF23. La ausencia de correlación entre FGF23 y dichas variables puede deberse a que ningún estudio ha logrado demostrar incrementos agudos de FGF23 tras una carga de fosfato (20). Además, a diferencia de otros estudios (13), en el nuestro no realizamos ninguna intervención adicional en la dieta, como la suplementación de fosfato o el uso de quelantes del mismo, variables que podrían inducir modificaciones en la absorción y excreción de fosfato, y por tanto en los niveles séricos de FGF23.

Un estudio reciente (11) observó en pacientes con ERC que, la ratio Pi/Cr en orina aislada infraestimó en un 20% la 24-h UPE. Nuestros resultados muestran que el empleo de la ratio Pi/Cr en orina de 24-horas infraestima la 24-h UPE solo en 10.2%. Estas diferencias disminuyeron tras la aplicación del análisis de concordancia en muestras de orina recogidas a lo largo del día. Así, observamos que el menor sesgo proporcional con respecto a la 24-h UPE de la ratio Pi/Cr se obtuvo con la ratio Pi/Cr de orina recogida durante la noche, seguido por la ratio Pi/Cr en primera orina de la mañana. Esto sugiere que ambas muestras podrían ser potenciales sustitutos de la 24-h UPE. Considerando que en los pacientes con ERC se restringe la ingesta de proteínas para disminuir la progresión de la ERC, y que la excreción de creatinina está estrechamente relacionada con la ingesta de proteínas (19), el ajuste de la excreción de fosfato a la excreción de creatinina sería el responsable de esta mayor infraestimación en pacientes con ERC. Además, a diferencia de los sujetos sanos, las alteraciones del metabolismo óseo mineral en la ERC, incluyendo el incremento de los niveles de PTH y FGF23, tendrían un mayor impacto en la excreción de fosfato en pacientes con ERC (1).

La ingesta media de calcio durante los tres días evaluados estuvo muy por debajo de las recomendaciones dietéticas actuales (21). Esto probablemente condicionó que su excreción en orina se mantuviese estable. Algunos estudios han sugerido que la descendencia africana condiciona una menor excreción urinaria de calcio (22), aunque estas diferencias podrían estar fuertemente influenciadas por la dieta seguida por los sujetos.

En nuestro contexto, la inclusión exclusiva de población caucásica no permitió realizar estas comparaciones.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, la ingesta calórica, proteica y de otros nutrientes que pueden influir en el manejo del fosfato no fueron valorados. Tampoco se consideró la fuente de fosfato, y se ha sugerido que la absorción del fosfato naturalmente presente en productos animales sea distinta a la de vegetales, y conservantes (23). Así, es posible que el fosfato contenido en la proteína vegetal se absorba en menor proporción que el de la proteína animal, el presente en las bebidas carbonatadas se absorba mucho mejor, y que el fosfato excretado en orina se correlacione mejor con su absorción que con su ingesta. Además, no medimos otras hormonas relacionadas con el metabolismo mineral como la PTH y la $1,25\text{-(OH)}_2\text{-VitD}$, aunque dada la normalidad de la función renal consideramos que estos parámetros no hubiesen influido sobre los resultados. Por último, nuestro estudio ha sido realizado sobre un pequeño grupo de individuos sanos con función renal preservada, lo que impide extrapolar los resultados a sujetos con ERC en tratamiento farmacológico. Entre las fortalezas de nuestro estudio destacan: la disponibilidad de una colección fraccionada de la orina de 24-horas, la información de la dieta habitual de los individuos participantes y el no haber realizado ninguna intervención nutricional sobre los participantes, que nos permite aproximarnos a la ingesta diaria habitual de fosfato y calcio en la población.

Consideramos que nuestros resultados, deben ser confirmados por estudios que incluyan un número más elevado de sujetos sanos y con ERC, que nos permita realizar comparaciones para valorar la efectividad de las medidas terapéuticas.

CONCLUSIONES

- La ingesta y la excreción de fosfato en orina varía a lo largo del día.
- La ingesta y la excreción de calcio se mantienen estables a lo largo del día.
- La ratio Pi/Cr en orina de la noche podría ser un potencial sustituto de la ratio Pi/Cr en primera orina de la mañana siendo ambas potencialmente intercambiables con la colección de orina de 24-horas. Estos hallazgos deben ser reevaluados sobre muestras poblacionales mayores, y es necesario valorar si son extrapolables a pacientes con ERC.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rodríguez M, Lopez I, Muñoz J, Aguilera-Tejero E, Almaden Y. FGF23 and mineral metabolism, implications in CKD-MBD. *Nefrología*. 2012;32(3):275-8.
- Felsenfeld AJ, Levine BS, Rodríguez M. Pathophysiology of Calcium, Phosphorus, and Magnesium Dysregulation in Chronic Kidney Disease. *Semin Dial*. 2015;28(6):564-77.
- Toussaint ND, Pedagogos E, Tan SJ, et al. Phosphate in early chronic kidney disease: associations with clinical outcomes and a target to reduce cardiovascular risk. *Nephrology (Carlton)*. 2012;17(5):433-44.
- Dhingra R, Sullivan LM, Fox C, et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med*. 2007;167(9):879-85.
- Berndt T, Kumar R. Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. *Annu Rev Physiol*. 2007;69:341-59.
- Mann SJ, Gerber LM. Estimation of 24-hour sodium excretion from spot urine samples. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2010;12(3):174-80.
- Robinson-Cohen C, Ix JH, Smits G, et al. Estimation of 24-hour urine phosphate excretion from spot urine collection: development of a predictive equation. *J Ren Nutr*. 2014;24(3):194-9.
- Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem*. 2005;51(9):1577-86.
- Witte EC, Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Bakker SJ, de Jong PE, Gansevoort R. First morning voids are more reliable than spot urine samples to assess microalbuminuria. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(2):436-43.
- Gokce C, Gokce O, Baydinc C, et al. Use of random urine samples to estimate total urinary calcium and phosphate excretion. *Arch Intern Med*. 1991;151(8):1587-8.
- Tan SJ, Smith ER, Cai MM, Holt SG, Hewitson TD, Toussaint ND. Relationship between timed and spot urine collections for measuring phosphate excretion. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(1):115-24.
- Burnett SM, Gunawardene SC, Bringhurst FR, Juppner H, Lee H, Finkelstein JS. Regulation of C-terminal and intact FGF-23 by dietary phosphate in men and women. *J Bone Miner Res*. 2006;21(8):1187-96.
- Ferrari SL, Bonjour JP, Rizzoli R. Fibroblast growth factor-23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1519-24.
- Murer H, Hernando N, Forster I, Biber J. Proximal tubular phosphate reabsorption: molecular mechanisms. *Physiol Rev*. 2000;80(4):1373-409.
- Vervloet MG, van Ittersum FJ, Buttler RM, Heijboer AC, Blankenstein MA, ter Wee PM. Effects of dietary phosphate and calcium intake on fibroblast growth factor-23. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(2):383-9.
- Sakuma M, Noda S, Morimoto Y, et al. Nocturnal eating disturbs phosphorus excretion in young subjects: a randomized crossover trial. *Nutr J*. 2015;14:106.
- Giavarina D. Understanding Bland Altman analysis. *Biochem Med (Zagreb)*. 2015;25(2):141-51.
- Ix JH, De Boer IH, Peralta CA, et al. Serum phosphorus concentrations and arterial stiffness among individuals with normal kidney function to moderate kidney disease in MESA. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(3):609-15.
- KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009(113):S1-130.
- Smith ER, Cai MM, McMahon LP, Holt SG. Biological variability of plasma intact and C-terminal FGF23 measurements. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3357-65.
- Meacham S, Grayscott D, Chen JJ, Bergman C. Review of the dietary reference intake for calcium: where do we go from here? *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2008;48(5):378-84.
- Redmond J, Palla L, Yan L, Jarjou LM, Prentice A, Schoenmakers I. Ethnic differences in urinary calcium and phosphate excretion between Gambian and British older adults. *Osteoporos Int*. 2015;26(3):1125-35.
- Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA, et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(2):257-64.

ANEXOS

ANEXO I. Registro dietético de tres días.

Fecha:	Edad:
Nombre:	Género:
Actividad física (baja, moderada, alta):	Peso (kg):
Consumo de suplementos (tipo y cantidad):	Talla (m):
Circunferencia de cintura (cm):	IMC (peso (kg) / Talla ² (m)):

Por favor, antes de comenzar, lea las siguientes observaciones que le ayudarán a optimizar la recogida de los datos.

- En este cuestionario deberá ir anotando todos los alimentos y bebidas consumidos durante tres días, incluyendo un festivo.
- Es muy importante no cambiar el régimen habitual de comidas.
- Para evitar que se olvide alguno de los alimentos, conviene anotarlos inmediatamente después de comerlos. Recuerde anotar todos los ingredientes de cada receta.
- También deberá anotar todas las comidas realizadas fuera de casa.
- El cuestionario consta de dos hojas para cada día. En la primera deberá anotar todos los menús y procesos culinarios y en la segunda tendrá que describir con detalle todos los ingredientes y cantidades (pesando o mediante medidas caseras: cucharada sopera, de postre, vaso de agua, vino, plato hondo,). Trate de estimar el aceite en cucharadas soperas o de postre.
- Indique si el peso del alimento se refiere al alimento crudo o cocinado, con o sin desperdicios.
- Cada hoja deberá estar identificada con la fecha y el día de la semana.
- En la parte posterior de la hoja, anote las recetas de los platos muy elaborados.
- No olvide anotar: azúcar, pan, aceite, tapas, refrescos, bebidas alcohólicas, dulces, chocolate, frutos secos, patatas fritas,...
- Es importante mencionar la calidad y tipo del alimento: tipo de leche, carnes, pescados, pan, mantequilla o margarina, etc.
- Siempre que sepa el nombre comercial del producto, anótelo.
- Anote el tipo y marca del aceite/s utilizados.
- Anote si se trata de un alimento precocinado, listo para comer, ..
- Anote todas las dudas que le hayan surgido al rellenar el cuestionario.

¿Añade sal en las comidas antes de probar el plato, cuando éste ya está en la mesa?

	SÍ	NO	A VECES
Ingesta de bebidas alcohólicas:	SÍ	NO	Frecuencia: Cantidad:

Obtenido de Carbajal A. Manual de Nutrición y Dietética. Universidad Complutense de Madrid; 2013 [consultado: 15/02/2017]. Disponible en: <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal/manual-de-nutricion>

Hoja de Menús**PRIMER DÍA**

Fecha:

Día de la semana:

Hora: 7.00 h	Desayuno
Lugar: Casa	Café con leche y azúcar Pan con aceite, tomate y jamón Zumo de naranja
Hora:	Media mañana
Lugar:	
Hora:	Comida
Lugar:	
Hora:	Merienda
Lugar:	
Hora:	Cena
Lugar:	
Hora:	Otras
Lugar:	

Repetir para segundo y tercer día

Obtenido de Carbajal A. Manual de Nutrición y Dietética. Universidad Complutense de Madrid; 2013

[consultado: 15/02/2017]. Disponible en: <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal/manual-de-nutricion>

ANEXOS

ANEXO II. Fórmulas.**Fracción de excreción de fosfato (FEP) (%):**

$$\frac{([U-P \times (S-Cr/1000)]/[S-P \times U-Cr] \times 100)}{}$$

- U-P: Fosfato en orina.
- S-Cr: Creatinina sérica.
- S-P: Fosfato sérico.
- U-Cr: Creatinina en orina.

Excreción de fosfato en orina de 24-horas (24-h UPE)(mg):

$$(mU-P \times Vol-m) + (tU-P \times Vol-t) + (nU-P \times Vol-n) + (pU-P \times Vol-p)$$

- Concentración de fosfato en orina de la mañana (mU-P) (mg/dl)
- Concentración de fosfato en orina de la tarde (tU-P) (mg/dl)
- Concentración de fosfato en orina de la noche (nU-P) (mg/dl)
- Concentración de fosfato en primera orina de la mañana (pU-P) (mg/dl)
- Volumen de orina de la mañana (Vol-m) (ml)
- Volumen de orina de la tarde (Vol-t) (ml)
- Volumen de orina de la noche (Vol-n) (ml)
- Volumen de la primera orina de la mañana (Vol-p) (ml)

Excreción de calcio en orina de 24-horas (24-h UCE) (mg):

$$(mU-Ca \times Vol-m) + (tU-Ca \times Vol-t) + (nU-Ca \times Vol-n) + (pU-Ca \times Vol-p)$$

- Concentración de calcio en orina de la mañana (mU-Ca) (mg/dl) Concentración de calcio en orina de la tarde (tU-Ca) (mg/dl)
- Concentración de calcio en orina de la noche (nU-Ca) (mg/dl)
- Concentración de calcio en primera orina de la mañana (pU-Ca) (mg/dl)

Identificación de los componentes afectivo-motivacionales para el aprendizaje de la ciencia en estudiantes del grado de farmacia

Identification of the affective-motivational components for learning science in pharmacy students

Campos, F.¹; Sánchez-Porras, D.¹; Chato-Astrain, J.¹; García-García, O.D.¹; Blanco-Elices, C.¹; Durand-Herrera, D.¹; Milla, A.²; González-Quevedo, D.²; Campos-Sánchez, A.³.

¹ Departamento de Histología, Grupo de Investigación Ingeniería Tisular CTS 115. Universidad de Granada

² Hospital Regional Universitario de Málaga

³ Grupo de Investigación HUM-672 de la Universidad de Granada

Resumen

En el artículo se identifican los componentes afectivo-motivacionales para el aprendizaje de la ciencia en estudiantes de farmacia al condicionar la incidencia de los distintos componentes el proceso de aprendizaje. Se realiza el estudio mediante un cuestionario específico observándose variaciones en la autodeterminación, la autoeficacia, la motivación intrínseca y la motivación a corto y largo plazo con diferencias entre ambos géneros.

Palabras clave: Aprendizaje; Ciencia; Farmacia; Componentes afectivo-motivacionales.

Abstract

In the article the affective-motivational components for science learning in pharmacy students are identified because the learning process is conditioned by these components. The study was carried out using a specific questionnaire. The results showed variations in self-determination, self-efficacy, intrinsic motivation, and short and long-term motivation, with differences between both genders.

Keywords: Learning; Science; Pharmacy; Affective-motivational components.

INTRODUCCIÓN

Las concepciones de aprendizaje y el aprendizaje autorregulado de la ciencia, en los distintos grados de ciencias de la salud y en postgrado han sido objeto de una escasa investigación a pesar de ser la motivación uno de los factores más importantes para desarrollar este tipo de estudios (1-6). Glynn señala al respecto que distintos componentes como la autodeterminación, la autoeficacia, la motivación extrínseca y la motivación intrínseca contribuyen a determinar el comportamiento de los estudiantes en relación con el aprendizaje de la ciencia y por tanto con sus resultados (7). Se trata de un aprendizaje que, como afirma asimismo Glynn, al ser autorregulado resulta más eficaz ya que los estudiantes asumen el control consciente sobre su motivación y su comportamiento lo que permite alcanzar los resultados más deseables del aprendizaje (7). En un estudio realizado hace varios años en estudiantes de distintos grados de salud se han determinado la incidencia de los componentes motivacionales que señala Glynn aplicados a la ciencia histológica aunque sin embargo no se ha establecido de forma concluyente las posibles diferencias en relación con el género (4).

En el presente estudio se realiza un diagnóstico grupal de dichas variables en relación con el aprendizaje de la ciencia en general en estudiantes de farmacia en igual número de varones y mujeres que han colaborado voluntariamente en el estudio diagnóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Muestra

El estudio se llevó a cabo en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada y participaron voluntariamente en el mismo 100 estudiantes del primer curso de grado (50 varones y 50 mujeres). Los estudiantes participaron voluntariamente convocados al efecto hasta completar el número previsto de varones y mujeres. Dichos estudiantes no recibieron compensación de créditos ni ninguna otra ventaja por participar en el estudio.

Instrumento

Para identificar los componentes motivacionales se utilizó el cuestionario Science Motivation Questionnaire II (SMQII) que utiliza cinco ítems para cada uno de los cinco componentes de la motivación que se investigan (los ítems se exponen en la tabla 1). Dichos componentes son respectivamente la motivación intrínseca, la autodeterminación, la autoeficacia, la mo-

tivación a corto plazo y la motivación a largo plazo. Los ítems fueron adaptados a la materia objeto de estudio de acuerdo con lo indicado por Glynn (7) y distribuidos con independencia de su pertenencia a un determinado componente. El número que precede a cada ítem es el de orden de presentación, de 01 a 25. Para evaluar la respuesta de los estudiantes se utilizó una escala de Likert de cinco respuestas: nunca, raramente, algunas veces, a menudo y siempre.

		Estudiantes de Farmacia		
		Todos	Varones	Mujeres
C1. Motivación intrínseca	03. El aprendizaje de la ciencia es interesante	3,72 ± 0,89	4,00 ± 0,81	3,51 ± 0,90
	17. Tengo curiosidad por los descubrimientos en ciencia	3,67 ± 1,06	3,74 ± 0,94	3,61 ± 1,14
	01. La ciencia que aprendo es relevante para mi vida	3,3 ± 0,98	3,53 ± 0,95	3,12 ± 0,96
	12. El aprendizaje de la ciencia hace mi vida más interesante	2,9 ± 1,03	2,95 ± 1,01	2,86 ± 1,05
	19. Me gusta aprender ciencia	3,65 ± 0,95	3,93 ± 0,79	3,44 ± 1,01
C2. Motivación a largo plazo	07. Aprender ciencia me ayudará a obtener un trabajo	3,21 ± 1,15	3,26 ± 1,10	3,18 ± 1,17
	13. La comprensión de la ciencia me beneficiará en mi profesión	3,88 ± 0,95	3,98 ± 0,85	3,81 ± 1,00
	10. Conocer ciencia me dará ventajas en mi profesión	3,96 ± 0,98	4,19 ± 0,90	3,79 ± 1,00
	25. Voy a utilizar la ciencia para resolver los problemas de mi profesión	3,48 ± 1,03	3,47 ± 0,79	3,49 ± 1,17
	23. La ciencia estará presente en mi profesión	3,59 ± 0,99	3,72 ± 0,87	3,49 ± 1,06
C3. Autodeterminación	22. Estudio mucho para aprender ciencia	3,72 ± 0,76	3,58 ± 0,69	3,82 ± 0,80
	16. Prepararé bien el examen teórico y práctico de materias de ciencia	4,58 ± 0,53	4,51 ± 0,50	4,63 ± 0,55
	05. Pongo bastante esfuerzo en el aprendizaje de la ciencia	3,97 ± 0,74	3,91 ± 0,77	4,02 ± 0,71
	11. Dedico mucho tiempo al estudio de la ciencia	3,52 ± 0,83	3,30 ± 0,90	3,68 ± 0,73
	06. Utilizo estrategias para aprender bien ciencia	3,44 ± 1,01	3,37 ± 1,01	3,49 ± 0,99
C4. Autoeficacia	18. Creo que puedo obtener un sobresaliente o una matrícula de honor en materias de ciencia	3,36 ± 1,16	3,44 ± 1,23	3,30 ± 1,09
	14. Confío en hacer bien la teoría y las prácticas de materias de ciencia	4,44 ± 0,59	4,58 ± 0,58	4,33 ± 0,57
	15. Creo que puedo dominar los conocimientos y las destrezas de la ciencia	3,94 ± 0,68	4,12 ± 0,58	3,81 ± 0,71
	21. Estoy seguro que puedo comprender la ciencia	4,15 ± 0,78	4,30 ± 0,73	4,04 ± 0,79
	09. Confío en hacer bien los exámenes de materias de ciencia	4,44 ± 0,59	4,58 ± 0,58	4,33 ± 0,57
5. Motivación a corto plazo	04. Obtener un buen nivel en ciencia es importante para mí	3,89 ± 0,95	4,09 ± 0,83	3,74 ± 1,00
	08. Es importante que consiga un sobresaliente o una matrícula en materias de ciencia	4,08 ± 1,19	4,19 ± 1,04	4,00 ± 1,28
	20. Pienso en la nota que voy a conseguir en las materias de ciencia	3,78 ± 1,00	3,88 ± 0,95	3,70 ± 1,03
	24. Para mí es importante tener notas altas en los exámenes teóricos y prácticos de ciencia	4,36 ± 0,73	4,42 ± 0,66	4,32 ± 0,78
	02. Me gusta hacer los exámenes de materias de ciencia mejor que los otros estudiantes	3,94 ± 1,06	4,26 ± 0,78	3,70 ± 1,17

Tabla 1. Valores medios obtenidos para cada ítem

Análisis estadístico

Tras calcular los valores promedios de cada ítem y para cada componente de motivación se realiza un estudio comparado entre estudiantes de distinto género y entre cada componente de motivación utilizando la prueba estadística de Mann-Whitney. Los valores de p menores de 0.05 se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Los resultados se exponen en tres tablas. La tabla 1 recoge los valores medios para cada ítem en cada uno de los componentes tanto en el conjunto de los alumnos como en los estudiantes hombres y mujeres participantes. La tabla 2 recoge los valores medios obtenidos para componente de motivación, como resultado de la evaluación del conjunto de los ítems existentes en cada uno de ellos, tanto en el total de alumnos participantes como en los estudiantes varones y mujeres. Asimismo se expresa la significación estadística que resulta de realizar la comparación entre ambos grupos. La tabla 3 expresa el resultado de comparar los distintos componentes entre sí expresando la significación estadística existente en dichas comparaciones y tanto en el conjunto de los alumnos como entre hombres varones y mujeres.

DISCUSIÓN

El cuestionario diseñado por Glynn para investigar los componentes motivacionales que inciden en el aprendizaje de la ciencia ha mostrado su eficacia en distintos estudios y por tanto constituye un instrumento validado y eficaz (4,7-9). En dicho cuestionario se consideran los componentes de motivación intrínseca, autodeterminación y autoeficacia que previamente han sido utilizados para evaluar la motivación en el ámbito científico (10-12); el cuestionario tiene sin embargo entre sus características distinguir dos componentes en relación con la motivación extrínseca: La motivación a corto y a largo plazo vinculados a una motivación relacionada con objetivos más disciplinarios e inmediatos y a una motivación relacionada con el desarrollo de toda una carrera profesional (7).

Los resultados obtenidos demuestran que la motivación extrínseca en sus dos componentes así como la autodeterminación y la autoeficacia son componentes motivacionales significativamente más importantes para el aprendizaje de la ciencia que el componente de la motivación intrínseca en los alumnos de farmacia. Asimismo los componentes de autodeterminación, autoeficacia e incluso la motivación a corto plazo son más significativos que la motivación a largo plazo en los alumnos de farmacia. Ello parece indicar que la motivación para el aprendizaje de la ciencia en los alumnos de farmacia tiene más relación con componentes vinculados a su confianza en el control que creen tener sobre su

	Estudiantes de Farmacia			
	Todos	Varones	Mujeres	V vs M
C1. Motivación intrínseca	3,45 ± 1,03	3,63 ± 0,98	3,31 ± 1,05	P < 0,001
C2. Motivación a largo plazo	3,62 ± 1,05	3,72 ± 0,97	3,55 ± 1,11	NS
C3. Autodeterminación	3,85 ± 0,89	3,73 ± 0,91	3,93 ± 0,86	p < 0,019
C4. Autoeficacia	4,07 ± 0,88	4,18 ± 0,78	3,98 ± 0,94	P < 0,046
C5. Motivación a corto plazo	4,01 ± 1,02	4,12 ± 0,91	3,93 ± 1,08	NS

Tabla 2. Valores medios obtenidos para componente de motivación y comparación estadística entre varones y mujeres

	C1 vs C2	C1 vs C3	C1 vs C4	C1 vs C5	C2 vs C3	C2 vs C4	C2 vs C5	C3 vs C4	C3 vs C5	C4 vs C5
Todos	P < 0,003	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	NS
Varones	NS	NS	P < 0,001	P < 0,001	NS	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	NS
Mujeres	P < 0,003	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	NS	NS	NS

Tabla 3. Comparación de los distintos componentes y significación estadística

proceso de aprendizaje o sobre el logro de sus objetivos. En cualquier caso los componentes motivación intrínseca y autoeficacia son más significativos en varones que en mujeres a diferencia del componente de autodeterminación que es más significativo en mujeres que en hombres. Los varones y mujeres muestran asimismo valores estadísticamente más significativos en la autoeficacia y la motivación a corto plazo que en la motivación intrínseca y en la motivación a largo plazo.

Aunque existen resultados variables sobre la incidencia del género en la motivación (13-15) los resultados expuestos indican variaciones que demuestran que existe una importante información diferencial entre componentes y género que debería explorarse más para comprender mejor su influencia en el aprendizaje autorregulado y lograr que este alcance toda su potencialidad.

motivation for medical school. *Advances in Health Sciences Education* 2010;15:303-13.

14. Butler R. Motivation in educational contexts: does gender matter? *Adv Child Dev Behav* 2014;47:1-41.
15. Nabizadeh S, Hajian S, Sheikhan Z, Rafiei F. Prediction of academic achievement based on learning strategies and outcome expectations among medical students. *BMC Med Educ* 2019;19(1):99-110.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Crossley ML, Mubarik A. A comparative investigation of dental and medical student's motivation towards career choice. *Br Dent J* 2002;193:471-73.
2. Kusrkar R, Ten Cate TJ, Van Asperen M, Croiset G. Motivation as an independent and a dependent variable in medical education: A review of the literature. *Med Teach* 2011;33:242-62.
3. Mann KV. Motivation in medical education: How theory can inform our practice. *Acad Med* 1999; 74:237-9.
4. Campos-Sánchez, A, López-Núñez JA, Carriel V, Martín-Piedra MÁ, Sola T, Alaminos M. Motivational component profiles in university students learning histology. A comparative study between genders and different health science curricula. *BMC Med Educ* 2014;14:46.
5. Cook DA, Artino AR. Motivation to learn: an overview of contemporary theories. *Med Educ* 2016; 50(10):997-1014.
6. Campos F, Sola M, Santisteban-Espejo A, et al. Conceptions of learning factors in postgraduate health sciences master students: a comparative study with non-health science students and between genders. *BMC Med Educ*. 2018;18(1):128-36
7. Glynn SM, Brickman P, Armstrong N, Taasobshirazi G. Science Motivation Questionnaire II: Validation with Science Majors and Nonscience Majors. *J Res Sci Teach* 2011;48:1159-76.
8. Glynn SM, Koballa TR Jr. Motivation to learn college science. In Mintzes JJ, Leonard WH, Arlington VA Handbook of college science teaching. National Science Teachers Association Press;2006.
9. Glynn SM, Taasobshirazi G, Brickman P. Science Motivation Questionnaire: Construct validation with nonscience majors. *J Res Sci Teach* 2009;46:127-46.
10. Black AE, Deci EL. The effects of instructors' autonomy support and students' autonomous motivation on learning organic chemistry: A self-determination theory perspective. *Sci Edu* 2000;84:740-56.
11. Lawson AE, Banks DL, Logvin M. Self-efficacy, reasoning ability, and achievement in college biology. *J Res Sci Teach* 2007;44:706-24.
12. Lin YG, McKeachie WJ, Kim YC. College student intrinsic and/or extrinsic motivation and learning. *Learn Individ Differ* 2003;13:251-8.
13. Kusrkar R, Kruitwagen EC, Ten Cate O, Croiset G. Effects of age, gender and educational background on strength of

Assessment of the initiation and tolerability of tapentadol prolonged-release therapeutics in patients with chronic pain in a chronic pain unit setting in Portugal: a cross-sectional study

Caracterización de la introducción y tolerabilidad del tapentadol de liberación prolongada en pacientes con dolor crónico en una unidad del dolor en Portugal: estudio transversal

Duque, M. MD¹; do Céu Loureiro, M. MD²; Vico, M. MD, MSc, PhD, MBA^{2,3}

¹ Vila Nova de Gaia/Espinho Hospital Centre

² Tondela-Viseu Hospital Centre - CACB (Clinical Academic Center of Beiras). Portugal

³ Faculty of Health Sciences. University of Beira Interior. Portugal

Resumen

Introducción. El tapentadol de liberación prolongada (LP) es un analgésico de acción central indicado para el tratamiento del dolor moderado a intenso. El objetivo de este estudio es caracterizar la introducción y la tolerabilidad del tapentadol LP en pacientes seguidos en una unidad de dolor crónico mediante la evaluación de la prevalencia de eventos adversos y las principales razones para la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis.

Material y métodos. En este estudio transversal, todos los pacientes seguidos en la unidad de dolor crónico bajo tratamiento con tapentadol LP fueron analizados durante un período de 8 meses. Las características demográficas y clínicas de los pacientes fueron recolectadas retrospectivamente a través de la consulta de los archivos clínicos.

Resultados. De los 127 pacientes incluidos en el estudio, 119 (93,7%) reemplazaron analgésicos opioides por tapentadol LP, siendo este el fármaco de primera línea en 8 (6,3%) pacientes. Durante el estudio, 26 (20,5%) pacientes interrumpieron el tratamiento con tapentadol LP y 5 (3,9%) pacientes redujeron su dosis. Las principales razones para la interrupción de tapentadol LP fueron eventos adversos: náuseas o vómitos (32.1%), estreñimiento (19.2%), mareos (19.2%) y ausencia del efecto analgésico deseado.

Discusión. La prevalencia de la interrupción del tratamiento con tapentadol LP y los eventos adversos asociados con su uso fue similar a la descrita anteriormente. Se necesitarán más estudios para optimizar el tratamiento de pacientes con dolor crónico tapentadol LP en el contexto de unidades de dolor crónico.

Conclusión. En nuestro estudio, los pacientes que suspendieron el tapentadol corresponden a un porcentaje bajo. Encontramos que el motivo más frecuente fueron los efectos adversos gastrointestinales, seguidos por la falta de efecto analgésico y mareos. El tapentadol PR parece ser un fármaco bien tolerado por los pacientes seguidos en la unidad del dolor.

Abstract

Introduction. Tapentadol prolonged-release (PR) is a centrally acting oral analgesic prescribed for the treatment of moderate to severe pain. This study aimed to characterize the introduction and tolerability of tapentadol PR treatment in patients with chronic pain who were attending a hospital-based chronic pain outpatient unit, by assessing the prevalence and main reasons for treatment discontinuation or dose reduction.

Material and Methods. In this cross-sectional observational study, all patients visiting an outpatient chronic pain unit who were taking tapentadol PR as their analgesic therapy were included. Demographic and clinical data of patients, and reasons for tapentadol PR treatment discontinuation or reduction during an eight-month period were extracted from the medical records.

Results. Of the 127 enrolled patients, 119 (93.7%) were switched from opioids to tapentadol PR and 8 (6.3%) were taking tapentadol PR as their primary medication for the treatment of chronic pain. During the study, 26

Palabras clave: Analgésicos Opioides; Dolor Crónico; Analgesia; Efectos Secundarios y Reacciones Adversas; Tapentadol.

Keywords: Opioid Analgesics; Chronic Pain; Pain Management; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Tapentadol.

(20.5%) patients discontinued tapentadol PR treatment and 5 (3.9%) patients reduced their dose. The most frequently reported reasons for tapentadol PR discontinuation were adverse reactions – nausea or vomiting (32.1%), constipation (19.2%), dizziness (19.2%) – and lack of analgesic effect (30.8%).

Discussion. Prevalence of treatment discontinuation and adverse reactions associated with the use of tapentadol PR are similar to the ones previously reported. Further studies are needed to improve the management of chronic pain patients with tapentadol PR in an outpatient setting.

Conclusion. Patients with chronic pain in our study discontinued their tapentadol PR treatment at a low percentage. We found that the most frequent reason for discontinuation of tapentadol PR was gastrointestinal disorders, followed by lack of analgesic effect, and dizziness. Tapentadol PR appears to be a well-tolerated for the control of chronic pain in patients attending an outpatient unit.

Funding: Grunenthal S.A. contributed with a grant to support Scientific Toolbox Consulting regarding medical writing services.

INTRODUCTION

Chronic pain was defined as persistent or recurrent pain lasting longer than 3 months. Its incidence and frequency increase with age, number of comorbidities, as well as the number of medications.¹ The pain is usually nociceptive, neuropathic or a mixture of the two.⁸ Opioid analgesics are recommended by the World Health Organization analgesic ladder for the treatment of moderate-to-severe pain.² Their main mechanism of analgesic action is the μ -opioid receptor agonism.³ However, the use of opioid analgesics has adverse reactions difficult to control such as nausea, vomiting, and constipation and are also associated with phenomena of analgesic tolerance and drug dependence.³ These factors may contribute to the abandonment of opioid analgesics therapeutics. For these reasons, achieving and maintaining the balance between analgesia and safety difficult.⁹

Tapentadol hydrochloride is a centrally acting analgesic indicated for the treatment of chronic severe pain that acts in two ways: through the agonism of μ -opioid receptors, attenuating the upward transmission in the pain pathway; and by inhibiting the reuptake of norepinephrine, leaving more free norepinephrine in the downward pain pathway which allows modulation of the painful stimulus.³⁻⁵

The μ -opioid receptor binding affinity of the drug was considerably lower than that of morphine in vitro, although its analgesic potency in animal models was only two- or three-times lower than that of morphine, highlighting the contribution of noradrenaline reuptake inhibitor activity to its analgesic effect.⁹ The dual mechanism of action of tapentadol and its prolonged-release (PR) formulation reduces the intakes per day and allows for fewer drug side effects than equianalgesic doses of opioids.^{3,5,7} This might increase the therapeutic compliance in treating chronic pain of diverse etiologies.^{3,4} This simplification of the therapeutic approach increases the patient's adherence and compliance to the therapy. While tapentadol is a weak μ -opioid agonist, its use has several benefits: less opioid side-effects with equipotent analgesia,^{3,4} does not have active metabolites, does not induce hepatic cytochromes, nor has important binding to proteins.³ In addition, tapentadol PR low risk for intolerance and its low incidence of adverse reactions allows a faster dose titration, and hence, a faster and more effective pain control.⁷

This study aimed to characterize the introduction and tolerability of tapentadol PR therapeutics in patients with chronic pain, who attended a hospital-based outpatient unit for chronic pain over a period of 8 months, by assessing the prevalence of treatment discontinuation and dose reduction, the main reasons for tapentadol PR discontinuation, and the time to treatment discontinuation for each of the main reasons.

MATERIALS AND METHODS

In this cross-sectional observational study, we examined the medical records of outpatients who attended the Chronic Pain Unit in an eight-month period following the introduction of tapentadol PR therapeutics. Consecutive patients previously diagnosed with chronic pain (i.e., pain that persists beyond the usual course of an acute disease or after a reasonable time for healing to occur; this healing period typically can vary from 1 to 6 months)⁶ were included in the study. Inclusion criteria were: being 18 years old or older, and having at least one prescription for tapentadol PR. Patients were excluded if they had missing data regarding dates of initiation and/or discontinuation of tapentadol LR therapeutics, or died.

Collected demographic and medical variables were age, gender, and etiology of chronic pain (i.e. oncologic or non-oncologic). Data collection regarding the analgesic therapeutics included maximum daily dose and duration of tapentadol LR therapeutics, and existence of concomitant analgesic medication. The outcome measures for tolerability of tapentadol LR were: treatment discontinuation (stopping the use of tapentadol LR); dose reduction of tapentadol LR; main reasons for the discontinuation or dose reduction of tapentadol PR therapeutics (e.g., lack of analgesic effect, reduction of analgesic need, or intolerability because of adverse reactions such as gastrointestinal, nervous system, skin or general disorders); and time to treatment discontinuation for each of main reasons. Categorical data were summarized as number (percentage) and continuous data as mean \pm standard deviation (minimum-maximum) or median (minimum-maximum). The statistical software SPSS version 22.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL) was used to analyze the data.

This study conformed with the principles outlined in the Helsinki Declaration and was approved by the Ethics Committee of Centro Hospitalar Tondela-Viseu.

RESULTS

Out of 135 patients who were attending the outpatient unit and have been treated with tapentadol PR for chronic pain between March and November 2014, 8 patients were excluded. Seven patients were excluded because of incomplete data, and one patient died. The demographic characteristics of the 127 patients included in our study were: mean age of 63.0 ± 13.6 (32-91) years old, and mostly female (72.4%, $n = 92$). The most common cause of chronic pain was non-oncologic (84.3%, $n = 107$). At study entry, most patients had switched from opioids to tapentadol PR and maintained concomitant analgesic medications (93.7%, $n = 119$), whereas 8 patients were taking tapentadol PR as the first-choice medication for the treatment of chronic pain. The

starting dose of tapentadol PR used was twice-daily 50 mg in most patients with titration to effective analgesic dose. The mean maximum daily dose of tapentadol PR for all patients was 172.4 ± 91.2 (100-400) mg/day in two divided doses.

Table 1 shows the prevalence and characteristics of chronic pain patients who discontinued, reduced the dose, or continued the treatment with tapentadol PR. At eight months, the prevalence of all-cause treatment discontinuation and dose reduction of tapentadol PR was 20.5% (n = 26) and 3.9% (n = 5), respectively. All 31 patients who discontinued or reduced the dose of tapentadol PR used concomitant analgesic medication (e.g., paracetamol, anti-inflammatory drugs, anti-epileptic drugs, antidepressants), and most of these patients were being treated for non-oncologic chronic pain (n = 28). Overall, the main reasons for treatment discontinuation were adverse reactions (16.5%, n = 21), lack of analgesic effect (6.3%, n = 8), or reduction of analgesic needs (0.8%, n = 1).

The reasons that led to treatment discontinuation or dose reduction of tapentadol PR are summarized in Table 2. During the study period, 53.8% (n = 14) of patients who discontinued tapentadol PR reported gastrointestinal disorders, which included nausea or vomiting (n = 6), constipation (n = 4), diarrhea (n = 2), and gastric discomfort (n = 2); and 30.8% (n = 8) of patients reported lack of analgesic effect.

Other reasons that led to discontinuation of tapentadol PR treatment were dizziness (n = 5), legs edema (n = 2), reduction of analgesic needs because of reduction in patients' pain severity (n = 1), among others (e.g., urinary incontinence, pruritus, feeling hot, lethargy, headache, dyspnea).

On the other hand, reported main reasons leading to dose reduction of tapentadol PR were: constipation (n = 1), reduction of analgesic needs (n = 1), dyspnea (n = 1), and confusion (n = 1).

Characteristic	Tapentadol PR treatment (n = 127)		
	Discontinuation	Dose reduction	Continuation
No. of patients (%)	26 (20.5)	5 (3.9)	96 (75.6)
Female, n (%)	20 (15.7)	4 (3.1)	68 (53.5)
Etiology of chronic pain, n (%)			
Oncologic	3 (2.4)	0 (0.0)	17 (13.4)
Non oncologic	23 (18.1)	5 (3.9)	79 (62.2)
Analgesic medication, n (%)			
Tapentadol PR alone	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (6.3)
Tapentadol PR with concomitant analgesic drugs	26 (20.5)	5 (3.9)	88 (69.3)

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with chronic pain who discontinued, reduced the dose, or continued the tapentadol prolonged-release (PR) treatment.

Event	Tapentadol PR treatment	
	Discontinuation (n = 26)	Dose reduction (n = 5)
Adverse reaction, n (%)	21 (80.8)	1 (24.2)
Gastrointestinal disorders	14 (53.8)	1 (24.2)
Nausea/vomiting	6 (23.1)	
Constipation	4 (15.4)	1 (24.2)
Diarrhea	2 (7.7)	
Gastric discomfort	2 (7.7)	
Dizziness	5 (19.2)	-
Legs edema	2 (7.7)	-
Lack of analgesic effect, n (%)	8 (30.8)	
Reduction of analgesic needs, n (%)	1 (3.8)	1 (24.2)
Other/unknown, n (%)	7 (26.9)	2 (40.0)

Table 2. Reasons for discontinuation or dose reduction of tapentadol prolonged-release (PR) treatment in patients with chronic pain.

Mean time to treatment discontinuation with tapentadol PR for all patients was 42.4 ± 41.2 (1-120) days ($n = 26$). Six patients withdrew during the first week of tapentadol PR therapeutics, because of nausea, constipation, or dizziness, whereas 4 patients tolerated longest treatment periods of 110 to 120 days before discontinuation. These patients reported lack of analgesic effects as the main reason for discontinuation and resumed their previous opioid therapy.

Table 3 shows the duration and median maximum daily dose of tapentadol PR treatment for the most common reasons for discontinuation. Gastrointestinal disorders led to tapentadol PR discontinuation after average of 25.8 ± 27.6 days of treatment ($n = 14$), dizziness led to discontinuation after an average of 23.4 ± 36.8 days ($n = 5$), and lack of analgesic effects led to discontinuation after an average of 62.0 ± 49.1 days of treatment ($n = 8$).

Treatment	Gastrointestinal disorders ($n = 14$)	Dizziness ($n = 5$)	Lack of analgesic effect ($n = 8$)
Time to discontinuation, mean \pm SD (min-max), days	25.8 ± 27.6 (1-89)	23.4 ± 36.8 (1-87)	62.0 ± 49.1 (11-120)
Maximum daily dose, median (min-max), mg	100 (100-200)	100 (100-200)	200 (100-400)

Table 3. Duration and daily dose of tapentadol prolonged-release treatment before discontinuation owing to the most frequent adverse effects in patients with chronic pain.

DISCUSSION

This was the first study that investigated the introduction and tolerability of tapentadol PR for chronic pain treatment in outpatients attending a chronic pain unit in Portugal. In these patients, maximum daily dose of tapentadol PR ranged from 100 to 400 mg/day and duration of treatment was 1 to 120 days. Prevalence of all-cause treatment discontinuation and dose reduction for tapentadol PR was 20.5% and 3.9%, respectively. These were primarily due to adverse reactions and lack of analgesic effect.

Tapentadol PR use for up to 2 years has been reported to be generally well tolerated in the clinical trials, pooled analyses and clinical practice studies.⁹

In our study, we found that the prevalence of tapentadol PR discontinuation owing to adverse reactions is 16.5%, which was similar to those of other studies about the tolerability of tapentadol in pain therapeutics (13-22%).^{3,4} Moreover, we show that the most frequent adverse effects associated with the use of tapentadol PR reported in our unit - nausea, vomiting, constipation, dizziness - are similar to the ones described in previous studies, being these less frequent than those of other opioids.³⁻⁵ We also found other commonly described reasons for discontinuation (i.e., pruritus, feeling hot, and lethargy),³ as well as less frequently reported adverse reactions (i.e., legs edema, urinary incontinence, and dyspnea).

Several limitations may be presented for our study. We included in our study all patients that were available to us from a single unit, and no sample size calculation was carried out. Therefore, results from our study may not necessarily be generalized to other settings, or for patients with different clinical backgrounds. For instance, further studies with tapentadol PR should include more representative subsamples of patients with different etiologies for chronic pain.

In conclusion, we found that the most frequent reason for discontinuation of tapentadol PR was gastrointestinal disorders, followed by lack of analgesic effect, and dizziness. Patients discontinued their tapentadol PR treatment at a non-negligible percentage, but, in most of the cases, this medication was well-tolerated by these patients in an outpatient chronic pain unit setting.

FUNDING

Grünenthal S.A. contributed with a grant to support Scientific Toolbox Consulting regarding medical writing services.

CONFLICT OF INTEREST

Manuel Vico has received fees from Grünenthal for advice on chronic pain and for lectures at courses of chronic pain.

Mélanie Duque and Maria do Céu Loureiro have no conflict of interest to declare.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Zampi M. Efficacy and tolerability of tapentadol prolonged release in the elderly and fragile patient: an observational study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019; 23 (4 Suppl):45-50.
- World Health Organization. WHO's Pain Relief Ladder [homepage in Internet]. Geneva: WHO; 2017; [assessed 2017 Feb 9]. Available at: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>.
- Wade WE, Spruill WJ. Tapentadol hydrochloride: a centrally acting oral analgesic. *Clin Ther.* 2009;31:2804-18.
- Vadivelu N, Timchenko A, Huang Y, Sinatra R. Tapentadol extended-release for treatment of chronic pain: a review. *J Pain Res.* 2011;4:211-8.
- Taylor R, Pergolizzi JV, Raffa RB. Tapentadol extended release for chronic pain patients. *Adv Ther.* 2013;30:14-27.
- Butterworth J, Mackey DC, Wasnick J. Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology. 5th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2013.
- Sanchez Del Aguila MJ, Schenk M, Kern KU, Drost T, Steigerwald I. Practical considerations for the use of tapentadol prolonged release for the management of severe chronic pain. *Clin Ther.* 2015;37:94-113.
- Ballantyne JC, Kalso E, Stannard C. WHO analgesic ladder: a good concept gone astray. *BMJ.* 2016;352:i20.
- Deeks E. Tapentadol Prolonged Release: A Review in Pain Management. *Drugs.* 2018;78:1805-1816.

Evaluación diagnóstica de competencias en un modelo de aprendizaje+servicio en el grado de Medicina

Diagnostic evaluation of competences in a model of service-learning in the degree of Medicine

Martín-Piedra, M. A.¹; Campos, F.¹; Chato-Astrain, J.¹; Sánchez-Porras, D.¹; Santisteban-Espejo, A.²; Oyonarte-Gómez, S.^{1,3}

¹Departamento de Histología, Universidad de Granada, España

²Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Puerta del Mar, Cádiz, España

³Director de la Red de Centros de Transfusión, Tejidos y Células, Sistema Sanitario Público de Andalucía, España

Resumen

Objetivos: El objetivo de este trabajo es la evaluación diagnóstica de las competencias conceptuales, procedimentales y actitudinales en estudiantes de Medicina previo a la realización de un modelo de aprendizaje+servicio sobre hemodonación.

Métodos: 161 estudiantes de Medicina participaron en este estudio realizando una encuesta de valoración de 15 competencias conceptuales, procedimentales y actitudinales justo antes de la rotación por diferentes estaciones de aprendizaje + servicio en un Centro Regional de Transfusión Sanguínea. Las valoraciones fueron analizadas como evaluación diagnóstica previa.

Resultados: 12 de las 15 competencias evaluadas obtuvieron una puntuación superior a 3, por lo que las competencias previas fueron bastante buenas en el alumnado. Las competencias de tipo actitudinal fueron las más valoradas (4.29 ± 0.54), siendo significativamente superiores a las procedimentales (3.50 ± 0.65); y estas, a su vez, superiores a las de tipo conceptual (2.78 ± 0.77). Las competencias conceptuales fueron peor valoradas debido a la inclusión de algunas nociones técnicas que los estudiantes deberán aprender.

Conclusiones: Los participantes en el estudio mostraron un nivel elevado de competencias a nivel procedimental y actitudinal previa a la realización de un aprendizaje+servicio sobre hemodonación. La adquisición de los nuevos conceptos permitirán reforzar aquellas actitudes y procedimientos que derivan de dichos conceptos, dotando al alumno de una educación sanitaria más completa que la provista por otros métodos pedagógicos tradicionales.

Abstract

Aim: The objective of this work is the diagnostic evaluation of conceptual, procedural and attitudinal skills in medical students previous to the realization of a model of service-learning on blood donation.

Methods: 161 medical students participated in this study by conducting a survey to assess 15 conceptual, procedural and attitudinal competencies just before rotation through different service-learning stations in a Regional Blood Transfusion Center. The assessments were analyzed as a previous diagnostic evaluation.

Results: 12 of the 15 competencies evaluated obtained a score higher than 3, so that the previous competencies were high in the students. Attitudinal skills were the most valued (4.29 ± 0.54), being significantly higher than procedural skills (3.50 ± 0.65); and these, in turn, were higher than conceptual skills (2.78 ± 0.77). The conceptual competencies were less valued due to the inclusion of some technical notions that the students are still to learn.

Conclusions: The participants in this study showed a high level of procedural and attitudinal competencies before the performance of a service-learning on blood donation. The acquisition of the new concepts will allow to strengthen those derived attitudes and procedures from those concepts, providing the student with a more complete health education than that provided by other traditional pedagogical methods.

Palabras clave:

*Aprendizaje+Servicio;
Hemodonación; Medicina;
Educación sanitaria.*

*Keywords: Service-learning;
Blood donation; Medicine;
Health education.*

INTRODUCCIÓN

La donación de sangre y la posterior transfusión de los distintos componentes sanguíneos ha dejado de ser una actividad heterogénea y diseminada en múltiples centros sanitarios para concentrarse en estructuras con dimensión territorial y altamente tecnificadas, como son los Centros de Transfusión, Tejidos y Células. Estos centros son asimismo responsables de otras actividades como los bancos de tejidos y participan activamente en la terapia celular y tisular. El desarrollo científico y socio-sanitario de la hemodonación y de la medicina transfusional ha evolucionado en las últimas décadas (1, 2). Sin embargo, las actividades formativas y educativas relacionadas con la hemodonación, están poco desarrolladas en los programas de pregrado y postgrado de los estudios de ciencias de la salud.

El desarrollo del modelo de Aprendizaje y Servicio tiene como fundamento psicopedagógico la teoría de constructo social, en la que el aprendizaje se basa y se produce a través del mundo social las interacciones del individuo con dicho mundo, lo que se relaciona con la noción de no-dualismo, que indica una relación recíproca entre el alumnado y el entorno. El aprendizaje-servicio demanda que el alumnado interactúe con el entorno a través de un servicio prestado a la comunidad (3). Pero existe un aspecto que ha de considerarse también en este proceso y es la noción de teoría del constructo personal que tiene que ver con el modo en el que el alumnado comprende y dota de sentido a sus experiencias personales. El aprendizaje experiencial, a partir del modelos de A+S en los Centros de Transfusión, y por tanto a la interacción con el entorno, brinda una perspectiva integradora del aprendizaje que combina una percepción, una cognición y un comportamiento especialmente dirigido a incrementar la conciencia de acción comunitaria entre los estudiantes de los distintos grados de ciencias de la salud y, por tanto, la mejora social.

El objetivo de este trabajo es el desarrollo de un modelo de aprendizaje+servicio que vincula al alumnado con su entorno y la sociedad y que potencialmente mejora su

formación en la hemodonación y en el servicio que puede prestar a la sociedad. Para ello, se ha realizado un diagnóstico de aquellas competencias conceptuales, procedimentales y actitudinales previas a la formación entre estudiantes del grado de Medicina.

MATERIAL Y MÉTODOS

La primera fase de este proyecto consistió en la alización de un seminario al estudiantado sobre el desarrollo e implementación del proyecto, se realizó una evaluación diagnóstica previa al periodo de rotación por las distintas estaciones de A+S del Centro de Transfusión en una muestra de 161 estudiantes (116 mujeres y 45 hombres) de primer curso del Grado de Medicina en la Universidad de Granada. En dicho seminario se informó debidamente a los estudiantes de todo el proceso, así como del carácter voluntario y anónimo de su participación. La participación en el proyecto tampoco conllevaría ningún tipo de retribución para el alumno. Posteriormente se recogieron los formularios de consentimiento voluntario de acuerdo con la normativa de la Universidad de Granada.

La evaluación diagnóstica consistió en una encuesta preparada por el profesorado del Departamento de Histología de la Universidad de Granada para conocer el grado de adquisición de competencias del alumnado previo al proceso formativo. Se evaluó un total de 15 competencias diferentes, 5 de las cuales eran de naturaleza conceptual, 5 de naturaleza procedimental y, por último otras 5 competencias relativas a la dimensión actitudinal. (Tabla 1). Dichas competencias fueron evaluadas mediante escalas Likert con un rango entre 1 (Nada) y 5 (Mucho). La evaluación diagnóstica se realizó justo antes de la visita de los alumnos al Centro Regional de Transfusión Sanguínea (CRTS) de Granada, donde recibirían formación sobre la sangre, la hemodonación y los productos hemoderivados mientras experimentaban el funcionamiento y los servicios prestados por la institución, de acuerdo al modelo de A+S.

Tipo	Competencia
CONCEPTUALES	¿Conoce la existencia de Centros de Transfusión, Tejidos y Células?
	¿Conoce las distintas fases del circuito tras la hemodonación?
	¿Conoce los principales componentes sanguíneos?
	¿Conoce lo que es un pool de plaquetas?
	¿Conoce lo que es una unidad de plasma fresco congelado?
PROCEDIMENTALES	¿Utilizaría los componentes de la sangre del paciente para tratamientos?
	¿Utilizaría los componentes de la sangre de donantes distintos al paciente para tratamientos?
	¿Utilizaría los componentes de la sangre para su uso inmediato?
	¿Utilizaría los componentes de la sangre para su uso diferido?
	¿Colaboraría en colectas de sangre?
ACTITUDINALES	¿Considera la sangre como un medicamento?
	¿Valora su participación en una colecta como un servicio?
	¿Valora su participación en una colecta como un aprendizaje?
	¿Valora su participación en una colecta como un aprendizaje y un servicio?
	¿Valora positivamente visitar un Centro de Transfusión, Tejidos y Células para su formación?

Tabla 1. Competencias evaluadas en el cuestionario de evaluación diagnóstica previa a la realización de las estaciones de A+S

Los resultados obtenidos han sido analizados en cuanto a su valoración promedio y dispersión, tanto para las distintas competencias de cada dimensión, como para las distintas dimensiones (conceptual, procedimental y actitudinal) entre sí. Se realizó una comparación por pares entre los distintos tipos de competencias utilizando el test de Wilcoxon. El nivel de significación aceptado fue del 0.1%.

RESULTADOS

Todos los alumnos evaluados respondieron la totalidad de los ítems evaluados en la evaluación diagnóstica a fin de conocer el grado de competencias de que disponían previamente a su formación en hemodonación.

Las competencias de tipo actitudinal fueron las mejores valoradas por los alumnos, con una valoración promedio de 4.29 ± 0.54 . Las competencias procedimentales también bien valoradas, con una puntuación global de 3.50 ± 0.65 , si bien la diferencia con las actitudinales fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Las competencias conceptuales obtuvieron una valoración de 2.78 ± 0.77 , siendo estadísticamente inferior tanto a las competencias procedimentales, como actitudinales ($p < 0.001$) (Figura 1).

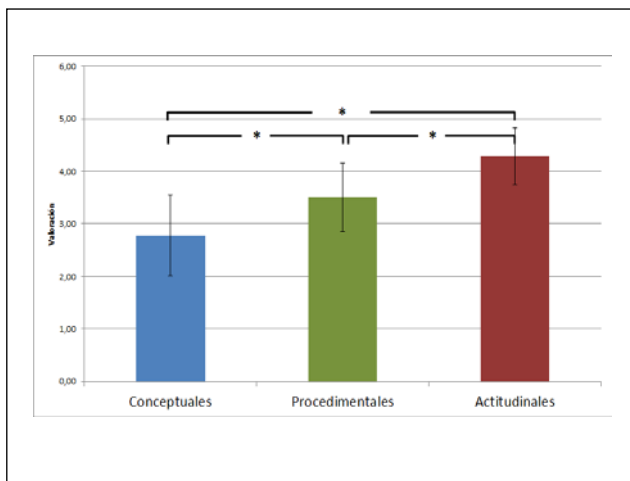


Figura 1. Resultados de la valoración global entre competencias conceptuales, procedimentales y actitudinales. * $p < 0.001$

La valoración individual de las competencias conceptuales, procedimentales y actitudinales se muestra en la Figura 2. El análisis de las competencias conceptuales fue el que reflejó mayor variabilidad, coexistiendo algunos conceptos que son bien conocidos por los estudiantes, como son los principales componentes sanguíneos (4.01 ± 0.83), junto con otros conceptos menos conocidos como el pool de plaquetas (1.96 ± 1.24) o las fases del circuito de hemodonación (2.06 ± 1.08).

A nivel procedimental se obtuvieron valores muy similares en todas las preguntas que trataban de valorar la utilización de los productos hemoderivados para el tratamiento de enfermedades. El procedimiento de participación en colectas de sangre siendo estudiantes de Medicina fue especialmente destacado con respecto al resto de ítems evaluados (4.51 ± 0.78).

Las actitudes del alumnado fueron las más destacadas en la evaluación diagnóstica. Los alumnos valoraron muy positivamente su visita al CRTS (4.73 ± 0.56), su posible participación en colectas como aprendizaje y servicio (4.52 ± 0.62), o incluso la consideración de la sangre como un medicamento (3.48 ± 1.25).

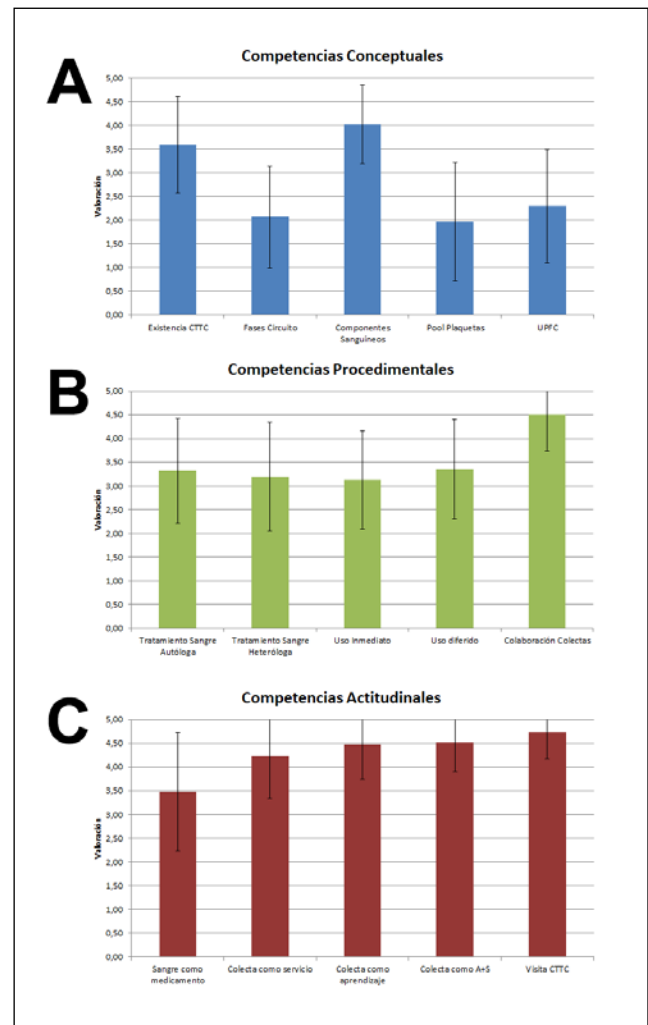


Figura 2. Resultados de la valoración individual de las competencias conceptuales (A), procedimentales (B) y actitudinales (C).

DISCUSIÓN

En la práctica de la Medicina es necesario, no solamente un conocimiento especializado y actualizado, sino también la adquisición de una serie de conocimientos y habilidades más amplios. Esto abre la puerta a la reforma de los planes de estudio en ciencias de la salud. Los modelos pedagógicos tradicionales tendrán que hacer la transición a modelos más centrados en la comunidad, en los que los profesionales de la salud se adaptarán a los estilos de vida contemporáneos y cuidarán de la salud de la comunidad. El modelo de aprendizaje+servicio es una pedagogía de compromiso en la que los estudiantes abordan una necesidad genuina de la comunidad participando en un servicio voluntario que está conectado explícitamente con el plan de estudios académico mediante reflexiones estructuradas y continuas (4, 5).

La actividad socio-sanitaria de la donación de sangre, como primer y fundamental eslabón de la transfusión sanguínea, está basada en la cooperación social y sustentada en la educación sanitaria. La necesidad de formar universitarios de los grados de ciencias de la salud en este ámbito constituye un objetivo social que han comenzado a incorporar algunas universidades. A este respecto, la forma más idónea de asociar el aprendizaje con la actividad de servicio prestada en dichos centros de transfusión es la que se desarrolla siguiendo el modelo de Aprendizaje y Servicio (A+S), recientemente implantado en algunos centros de países fundamentalmente anglosajones (6).

La comunidad científica lleva años evaluando los efectos que este modelo de aprendizaje puede tener sobre los conocimientos, las habilidades y la confianza de los estudiantes (7, 8). Varios de estos estudios empiezan a aportar pruebas de que el aprendizaje+servicio en la educación sanitaria no sólo puede cambiar los conocimientos de los estudiantes, sino también su confianza o nivel de comodidad en la prestación de servicios (9).

En este trabajo se han evaluado las competencias conceptuales, procedimentales y actitudinales entre estudiantes de Medicina previamente al desarrollo de un modelo de Aprendizaje + Servicio que complementa la formación y educación sanitaria con respecto a la hemodonación. Existen estudios que han demostrado cambios en las habilidades y competencias antes y después del aprendizaje+servicio mediante el uso de cuestionarios (10, 11)

Nuestros resultados sugieren que las competencias de los estudiantes de Medicina están bastante equilibradas al inicio del proceso formativo, pues casi todas ellas fueron valoradas con una puntuación superior a 3 sobre 5 puntos. No obstante, se aprecia una diferencia significativa entre las competencias de tipo conceptual, que fueron inferiores a las de tipo procedimental o actitudinal. Esto puede ser debido a la inclusión en el cuestionario de algunos términos que son muy específicos del contenido a aprender, como es el caso del concepto de “unidad de plasma fresco congelado” o “pool de plaquetas”. Por otra parte, los alumnos fueron conscientes de los procedimientos y actitudes que pueden derivar de dicho contenido al valorar muy positivamente tanto la visita al centro de transfusión sanguínea como la concepción de colecta como aprendizaje y como servicio. La modalidad de A+S permitirá reforzar la interrelación entre el aprendizaje del contenido teórico y la mejora social que puede derivar de su uso.

Estudios futuros deberán tener como objetivo cómo estas competencias cambian tras la aplicación del método pedagógico para evaluar la efectividad de este modelo en la mejora de la educación sanitaria de los futuros profesionales de la Medicina.

CONCLUSIONES

Los participantes en este estudio valoraron muy positivamente el desarrollo del modelo de aprendizaje+servicio. Mostraron un alto nivel de competencias procedimentales y actitudinales. Es previsible que la adquisición de los nuevos conceptos por parte del alumnado, resulten también en un refuerzo de aquellas actitudes y procedimientos que derivan de dichos conceptos, dotando al alumno de una educación sanitaria más completa que la provista por otros métodos pedagógicos tradicionales.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha sido financiado y forma parte del proyecto del Plan de Formación e Innovación Docente (FIDO) de la Universidad de Granada (ref. 19-31). Asimismo, queremos agradecer al personal del Centro Regional de Transfusión Sanguínea de Granada por su colaboración.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Buchner-Daley LM, Brady-West DC, McGrowder DA, Gordon-Strachan GM. Evolution of blood donation patterns in a hospital-based blood centre over a seven-year period: implications for donor recruitment and retention. *West Indian Med J.* 2013;62(7):632-5.
- Barlet V. [Technological evolutions in blood donation screening and their impact on the residual risk]. *Transfus Clin Biol.* 2011;18(2):292-301.
- Dewey J. Experience and education. New York, The Macmillan company; 1938. xii p., 2 l., p.
- Hunt JB, Bonham C, Jones L. Understanding the goals of service learning and community-based medical education: a systematic review. *Acad Med.* 2011;86(2):246-51.
- Stewart T, Wubbena ZC. A systematic review of service-learning in medical education: 1998-2012. *Teach Learn Med.* 2015;27(2):115-22.
- Gomez A, Messam LL, Toner L. Collaboration and research as key elements for strengthening blood donation in developing nations: the case of Grenada, West Indies. *West Indian Med J.* 2013;62(1):48-55.
- Beaman A, Asano R, Sibbritt D, Newton PJ, Davidson PM. Global service learning and health systems strengthening: An integrative literature review. *Heliyon.* 2018;4(8):e00713.
- Horney JA, Bambara S, Macik ML, Shehane M. EpiAssist: Service-learning in public health education. *Educ Health (Abingdon).* 2016;29(1):30-4.
- Atler K, Gavin WJ. Service-learning-based instruction enhances students' perceptions of their abilities to engage in evidence-based practice. *Occup Ther Health Care.* 2010;24(1):23-38.
- Beck AJ, Barnes KJ. Reciprocal service-learning: Texas border head start and master of occupational therapy students. *Occup Ther Health Care.* 2007;21(1-2):7-23.
- Romani W, Holbert R. A Wellness Service-Learning Project Improves The Perception of Professional Empowerment in Physical Therapist Students. *Journal of Physical Therapy Education.* 2008;21:73-8.

Advances in tissue engineering of the cardiac muscle for myocardial regeneration

Avances en la ingeniería tisular del músculo cardíaco para la regeneración miocárdica

Ruiz-de-Almirón-de-Andrés, B.

Estudiante de la Facultad de Medicina. Universidad de Granada

Abstract

Tissue engineering is currently at the avant-garden of research and aims to build regenerative alternatives *in vitro* by means of combining a scaffold material, adequate cells and bioactive molecules. It has been 20 years since the initial description of a tissue engineering construct, but in relation to the management of heart disease, these new technologies are not yet fully established, due to the challenges presented by their transfer to the clinic. However, advancements are being made into these therapies, and therefore it necessary, for example, support to academic laboratories, adequate funding, cooperation between different laboratories by coordinating comparable approaches and evidence-based information. Generally, scaffold materials such as gelatin, collagen alginate or synthetic polymers and cardiac cells are used to reconstitute native tissue-like constructs *in vitro*. They should have propensity to integrate and remain contractile *in vivo*. This review aim is to present cardiac tissue engineering strategies for the functional recovery of altered cardiac tissue with a focus on different methods of application, neovascularization, advances in 3D bioprinting and future perspectives.

Keywords: Heart failure; Tissue engineering; Biomaterials; Regeneration; Stem cells; Cardiomyocytes.

Resumen

La ingeniería de tejidos está actualmente en la vanguardia de la investigación y tiene como objetivo construir alternativas regenerativas *in vitro* mediante la combinación de un material de andamiaje, células adecuadas y moléculas bioactivas. Han pasado 20 años desde la primera descripción de una construcción de ingeniería tisular, pero en relación con el manejo de las enfermedades cardíacas, estas nuevas tecnologías aún no están completamente establecidas, por los desafíos que presenta su traslación a la clínica. No obstante, se está progresando con estas terapias y por ello se necesita, por ejemplo, apoyo a los laboratorios académicos, financiación adecuada, cooperación entre los distintos laboratorios mediante la coordinación de enfoques comparados e información basada en evidencia. Generalmente, se utilizan materiales de andamiaje como gelatina, colágeno, alginato o polímeros sintéticos y células cardíacas para reconstruir *in vitro* constructos similares a los tejidos nativos. Estos deben ser propensos a integrarse y permanecer contráctiles *in vivo*. El objetivo de esta revisión es presentar las principales estrategias de ingeniería tisular para la recuperación funcional del tejido cardíaco alterado con un enfoque en los distintos métodos, la neovascularización, los avances en la bioimpresión 3D y las perspectivas futuras.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca; Ingeniería tisular; Biomateriales; Regeneración; Células madre; Cardiomiocitos.

INTRODUCTION

Myocardial infarction (MI) is the outcome of many cardiovascular diseases and heart transplant is actually the only solution for these patients. Although, stem cell-based therapy has emerged as a promising approach for prompting cardiac rejuvenation, it still has its limitations in terms of the degree of regeneration of the infarcted tissue and the improvement of cardiac function (1). A major problem for cell therapy is the low level of retention of infused or injected cell products. Most studies concur that only few of the transplanted cells

survive in the hostile environment of the host tissue, and even fewer integrate and are retained in the host myocardium scar (2). However, transplantation also has its limitations in relation to the lower number of donors or the risk of immune rejection of the graft. Faced with the need to overcome these obstacles, strategies have emerged over the years focused on restoring complete cardiac function by reconstructing the affected tissue by incorporating within scaffolds cells, which provide optimal structural, mechanical and physiological properties (3). This field of work is called Tissue Engineering (TE), which is a multidisciplinary field that combines the principles of

biology, engineering, chemistry, biotechnology and medicine to artificially construct biological substitutes in order to repair or regenerate damaged tissues (4), (Figure 1).

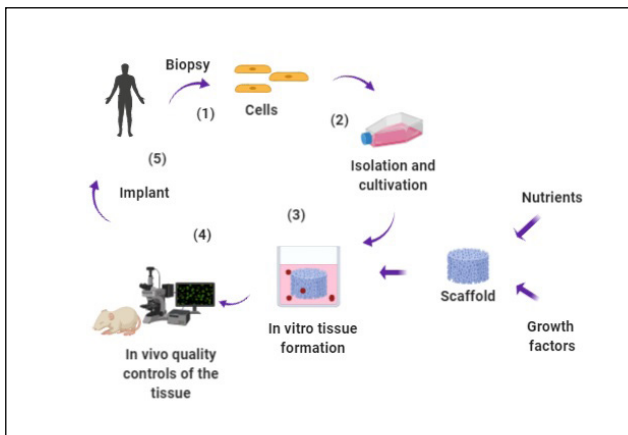


Figure 1. Tissue engineering procedure. 1. Biopsy of the patient to extract cells depending on the tissue to be regenerated; 2. After surgical dissection, the isolation of the cells must be performed by mechanical fragmentation or by enzymatic digestion, so that they can subsequently be cultured in a specific culture medium.; 3. We need a stroma where the cells can be immersed and development in the same way as in their native tissue. Porous scaffold, cells, nutrients and growth factors allow the formation of the tissue in the culture medium; 4. Evaluation of cell viability; and 5. Implant.

To understand that it is a tissue engineering product we have to take into account three components: stem cells, growth factors and scaffolds.

As for cell sources, stem cells are the primary source due to their ability to proliferate and promote tissue regeneration, release a wide range of growth factors and modulate the host immune response (5). Once we have the cell type, the behaviour and proliferation should be guided either by manipulating the extracellular microenvironment in which the cell is going to develop its activity or by genetically manipulating these cells to modify the synthesis of the extracellular matrix, inhibit the immune response or alter cell proliferation. Regarding the growth factors, the cell response derives from the detection of chemical signals or physical stimulus from the extracellular environment, which will activate molecular and biological mechanisms responsible for division, migration, differentiation, phenotype maintenance or apoptosis. Therefore, controlling the concentration, local duration and spatial distribution of these factors is essential to their utility and efficacy (6). Lastly, scaffolds are used as structural support for the new microenvironment of the biological substitute. They will allow cell union, migration and differentiation, as well as they favour an organisation to facilitate the action of growth factors and molecular signals (3). In this regard, hydrogels appear to be the most promising biomaterials due to their high hydration, easy tuning for recreate extracellular matrix (ECM) properties and biocompatibility (7). These properties favour a suitable microenvironment for cell growth, the incorporation of drugs and the controlled release of biologically active agents (8). In order to optimize the physical and mechanical properties of hydrogels, nanoparticles acting as enhancing materials have also been investigated to incorporate into different kinds of natural or synthetic polymer networks to prepare nanocomposite hydrogels for TE (7).

Basic research is essential and subsequently, the translation of these pre-clinical results into clinical practice plays a crucial role. It is necessary the adaptation of the *in vitro* and *in vivo* studies, as well as the biofabrication protocols to a good manufacturing practice manufacturing process and the design of an advanced therapy clinical trial obeying European requirements and regulations. In Andalusian there are two successful experience in the development and clinical translation of two tissue enginee-

ring products: a novel anterior lamellar artificial cornea (9) and artificial autologous human skin (10). Also, recently Traverse *et al.* evaluated the safety and feasibility of a cardiac extracellular matrix hydrogel, in early and late post-myocardial infarction patients with left ventricular dysfunction (11).

This review aim is to look over the different strategies, elements and challenge of cardiac tissue engineering in the scientific literature.

SYNTHESIS OF THE REVIEW

This article discusses the scientific literature on scaffolding strategies for regenerative therapies by means of tissue engineering. It will be analysed the cell sources, important methods of tissue engineering investigated up to now, essential points of neovascularization as well as the 3D bioprinting, and finally the future perspectives towards the achievement of transferring this strategies to the clinic.

Stem cells

Cells will be responsible for homeostasis and to forming the connections between the tissue matrix and the native tissue. So it is important to choose the cell type by virtue of the objective of the new tissue to be grafted. For this reason, stem cells due to their favourable proliferation characteristics, tissue regeneration, release a wide range of growth factors, modulation the host immune response and serving as feeder platform for *ex vivo* expansion of differentiated cells (5), are the most studied to promote tissue engineering processes. Stem cells can be allogenic or autologous, but the latter are the central focus of research due to the problems of surveillance and rejection that still present allogenic cells (3). (Table 1) shows cells with cardiac regeneration potential.

As we can see, the elaboration of constructs in the laboratory depends mainly on availability of viable cells, so viability and physiological state maintained in culture must be previously studied in order to be able to use them for clinical purposes. Classical methods based on exclusion dyes such as tripan blue are used to identify membrane alterations or the metabolic state of cells. Other protocols to analyse cell viability include a technique using quantitative analytical electron microscopy by X-ray emission that allows to identify, localize, and quantify elements both at the whole cell and at the intracellular level (22,23). Likewise, once the tissue substitute has been obtained, it must be analysed and evaluated to guarantee a structure similar to that of the native tissue to be replaced and that normal functions of the native tissue can be reproduced at both *in vitro* and *in vivo* levels by the tissue substitutes (24). Thus, the evaluation of cell viability is very important and it is a basic criteria to ensure therapeutic efficacy of tissues and approval as advanced therapy medicament (9,10).

Cardiac Tissue Engineering

Most common cardiovascular diseases can have as a consequence the formation of non-contractile conjunctive scar tissue, inflammation of the tissue's microenvironment, calcification of the grafts and degradation among others (3). This is why simple repair or regeneration focused on the reconstitution of cardiomyocytes is ineffective, as the lesion interrupts the organization of cardiac tissue and architecture, along with the coordinated interaction of cells. It will be important for the repair or regeneration both restoration of cell types and scaffold structure to restore electrical and mechanical communication between the cardiomyocytes and the environment. Therefore, key points of regeneration are the sources of new cardiomyocytes, the role of inflammatory and immune cells, extracellular matrix, neovascularization and lymphogenesis (25).

Cardiac tissue engineering objective is to reconstitute the contractile tissue of the myocardial muscle *in vitro* using synthetic

CELL	ADVANTAGES	DISADVANTAGES	REF.	SOURCE
Fetal CMs	Potential integration and regeneration	Ethical issues, limited availability and immunogenicity. Long-term studies revealed massive cell death and limited proliferation of the implanted cells.	12	Allogeneic
Umbilical Cord-Derived MSCs	Improvements in left ventricular function, functional status, and quality of life were observed in patients treated with UC-MSCs	No severe adverse effects were observed, but preliminary results, need to be confirmed in larger and more organized clinical trials	13,14	Allogeneic
Embryonic cells	Pluripotent, It has been demonstrated in a non-human primate model that an intramyocardial delivery of human ESC-derived CMs gave re-muscularization of the infarcted zone	Ethical and legal issues. Adverse arrhythmic complications	15,16	Allogeneic
AdSCs	Preclinical studies with AdSCs have shown improvement in ventricular function in animal models of MI. Clinical trials in humans showed only modest beneficial effects on cardiac function and on myocardial perfusion	Low survival	3,17	Autologous
Skeletal myoblast	Positive outcomes by reducing infarct size, as well as myocardial fibrosis, thwarting ventricular remodeling and improving overall cardiac function.	Ventricular arrhythmias	18	Autologous
BMD stem cells	Increase of the mean global left ventricle ejection fraction.	Significant differences among the trials. The differences made a reliable comparison of the trials' outcome and also the reproducibility.	14,19	Autologous
hiPSCs	In vivo transplantation experiments with hPSC-CMs have been showed promising effects of heart regeneration, like progressive maturation and generate remuscularization of infarcted heart	Ventricular arrhythmias observed in transplanted large animals	20	Autologous
Cardiac Stem Cells (CSCs)	Cardiosphere-derived cells have been shown their ability to promote cardiac regeneration, reducing the scar size and thickening the wall of the infarcted zone in a clinical trial.	Limited availability. The real regenerative potential remains controversial.	21	Autologous

Table 1. Stem cells types used for cardiac tissue engineering

AdSCs: Adipose stem cells-based; BMD: bone marrow-derived stem cells; ESC-derived Cms: Embryonic-stem-cell-derived cardiomyocytes; Fetal Cms: Fetal cardiomyocytes; hiPSCs: human induced pluripotent stem cells; hPSC-CMs: human pluripotent stem cells derived cardiomyocytes; LVEF: left ventricular ejection fraction MI: myocardial infarction; UC-MSCs: Umbilical cord Mesenchymal Stem Cells (1,3,12-21).

or biological matrices and cardiac cells to replace the diseased myocardium *in vivo*. Tissue must restore basic cardiac functions as well as functional vascularization (26). In addition to the cell type, scaffold and bioactive molecules, consideration should be given to the bioreactor where the artificial tissue is grown under controlled conditions (3). Thus, the ideal construct should be contractile, allowing physiological electrical propagation, mechanically robust, but flexible, vascularized or capable of rapid vascularization after implantation, non-immunogenic and with good biodegradability (3,27).

Currently researches are addressing different methods of tissue engineering: biomimetic scaffolds, hydrogels, decellularized scaffolds and cell sheets. All of them are treated below.

a) Biomimetic scaffolds

A biomimetic biomaterial can be any scaffolding material that mimics the characteristics of the natural ECM. They are based on polymers that may be natural, synthetic or biosynthetic (26,28). They are interesting for the repair and regeneration of tissues due to their biodegradability, mechanical properties or high porosity. Porosity is it very important in terms of structure functionality because it allows cell infiltration and colonization of the extracellular matrix improving cell growth, proliferation and migration, as well as efficient cell adhesion and diffusion, tissue vascularization and tissue formation. So, scaffolds should allow the transport of the nutrients needed to the cell attachment, proliferation and differentiation, stimulation of cell-biomaterial

attachment, growth and migration, mechanical support and a controlled degradation rate with no toxicity or inflammation risk to the cells (10).

Natural polymers show biological properties that better fit to the regular microenvironment of tissues, promoting desirable cellular response, biocompatibility and degradability. They are derived from biological sources and the most common materials in cardiac tissue engineering are collagen and gelatin (derived from mammalian extracellular matrix) and alginate. The use of natural materials has been expanded through incorporation into co-polymer structures with synthetic biomaterials, such as polycaprolactone and poly-L-lactic acid, or chitosan for improvement of scaffold or hydrogel properties. As for the synthetic polymers are an attractive alternative to natural materials because they have the ability to control the entire synthesis procedure, their mechanical properties, topography and structure of the material. Consequently, they are preferred for *in vivo* applications to allow for the engineered tissue to integrate and minimize adverse host response. The most notable polyesters are FDA-approved polycaprolactone, poly-L-lactic acid, and poly(lactic-co-glycolic acid), which have been applied in many tissue engineering applications (29). It is essential to use biocompatible and biodegradable gels in order to avoid both long-term bioreactions and toxic inflammatory reactions (30).

Biomimetic scaffold can be used alone as acellular scaffolds or in combination with cells (31) and generally must be non-immunogenic, mechanically stable and flexible, allow physiological electrical propagation and nutrients to the cells, and have biodegradability rate. When combined with cells (Table 2) they may improve the retention of transplanted cells as well as increase cell survival. Injection of acellular scaffolds with or without bioactive molecules aids in structural mechanical support, decrease of fibrosis and ventricular dilation, as well as promotes recruitment of native stem cells and angiogenesis (26,32). Recently, McLaughlin *et al.* have reported the

first injectable biomaterials made from recombinant human collagens type I (rHCI) and type III (rHCIII), instead of using animal-derived components. After pre-clinical performance in a well-established mouse model of MI, their results highlight the potential of a biomaterial based on human recombinant collagen to be used as therapy for the improvement of cardiac function post-MI (33).

b) Hydrogels

Hydrogels are the most commonly used polymers in tissue engineering and exactly they are the natural extracellular matrix protein collagen I, mixtures of collagen I and matrigel and the blood-clotting material fibrin (32,34,35). The elasticity and swelling properties of hydrogels make them desirable for injectable purposes and bioprinting applications. Porosity and mechanical properties are also important in terms of biocompatibility and structural similarity to the native ECM (10).

Already in the 90s, Eschenhagen *et al.* (36) succeeded in obtaining three-dimensional heart tissue developing a method for cultivating cardiomyocytes in a collagen matrix and allowed them to gel between two Velcro-coated glass tubes. This opened up the possibility of being able to study *in vitro* the functional consequences of genetic or pharmacological manipulation of cardiomyocytes under highly controlled conditions.

Some research groups have developed a natural and biodegradable hybrid composed by human fibrin and agarose type VII, a polysaccharide originating from algae (FAH). It has been applied in the construction of different engineered tissues like cornea (37), skin (38), oral mucosa (24) and peripheral nerve (39) among others, and they have shown that the nanostructuring and cross-linking techniques improved the biomechanical and structural properties of different biomaterials.

IN VITRO ENGINEERED TISSUE	IN SITU ENGINEERED TISSUE
Gelatin → Alone or with fetal cardiomyocytes	Fibrin → Alone or with BMCs, ASCs, MCSCs, BMMNCs w/bFGF, HGF, TGFβ-1
Alginate → With fetal cardiomyocytes	Alginate → Alone, PDGF-BB, IGF-1, HGF w/hMSCs or w/Polypyrrole
Alginate and matrigel → w/SDF-1, IGF-1 and VEGF w/Neonatal CM + SDF-1, IGF-1 and VEGF	Collagen → Alone or w/BMC
Poly(glycolide)/poly(lactide) → With dermal fibroblasts	Hyaluronic acid → Alone
Collagen type I and matrigel → w/SkM	Myocardial and Pericardial matrix → Alone
PTFE, PLA mesh, collagen type I and matrigel → Alone or w/hBMC-derived MSCs	Alginate → Alone or w/VEGF, PDGF-BB, IGF-1, HGF w/hMSCs or w/Polypyrrole
Collagen type I → Alone or w/BMC, HUCBCs, hBMC CD133+, hMSC, hSkM.	Matrigel → Alone or w/ ESC
PNIPAAM (cell culture dish) → Cell sheet of neonatal CM or adipose-derived MSCs	Collagen type I and matrigel → Alone or w/neonatal CM
Decellularized myocardium/fibrin → w/mesenchymal progenitor cells	Self-assembling peptides → Alone or w/neonatal CM, PDGF-BB
Pericardium → w/MSCs	Gelatin → Alone or w/bFGF
Fibrin → Alone or w/hESC-derived Ecs and hESC-derived MSCs	Calcium hydroxyapatite → Alone
	Chitosan → Alone or w/ ESCs, bFGF, neonatal CM w/Polypyrrole

Table 2. Main biomaterials researched for treatment of MI.

ASC: adipose-derived stem cell; bFGF: basic fibroblast growth factor; BMC: bone marrow cell; BMMNC; bone marrow-derived stem cell; CM: cardiomyocyte; ESC: embryonic stem cells; HGF: hepatocyte growth factor; HUCBC: human umbilical cord blood mononuclear cell; MSC: mesenchymal stem cell; IGF: insulin-like growth factor; PDGF: platelet-derived growth factor; PLA: poly(L-lactic acid); PNIPAAM: poly(N-isopropylacrylamide); PTFE: poly(tetrafluoroethylene); SDF: stromal cell-derived factor; SkM: skeletal myoblast; TGF: transforming growth factor; VEGF: vascular endothelial growth factor. (Adapted from ref. 31).

For cardiac tissue engineering, it is crucial the development of electrically conductive hydrogels to achieve the spontaneous beating behaviour of the heart, in order to accomplish the functional regeneration (8,40).

Advances in the science and applications of hydrogel systems have led to develop 'smart hydrogels', which are polymeric scaffolds with tunable properties. They can be triggered by certain stimulus such as temperature, electric and magnetic fields, light, pH, ions, and specific molecular recognition events such as glucose. These polymers can exhibit dramatic changes in their swelling behavior, sol-gel transition, network structure, permeability, or mechanical strength in response to changes in the pH, ionic strength, or temperature, as an example (41).

Newly, there are some contributions about hydrogels. First one, shows up an injectable nanocomposite hydrogel, which could be potential for vascularization and tissue repair applications. It has been developed with chitosan, gelatin, β -glycerophosphate and Arg-Gly-Asp (RGD) peptide and loaded with stromal cell-derived factor-1 and vascular endothelial growth factor (VEGF) nanoparticles to simulate the natural nanoparticles in the extracellular matrix to promote angiogenesis (42). Secondly, an injectable human amniotic membrane (hAM) matrix (43). And, lastly is about the first-in-man clinical trial performed with an extracellular matrix hydrogel derived from decellularized porcine myocardium (Ventrigel), in post-MI patients. After preclinical studies showing biocompatibility, hemocompatibility, and lack of arrhythmias, a multicenter trial was developed to evaluate the safety, feasibility, and preliminary efficacy of percutaneous transcatheter delivery of Ventrigel in early and late MI patients with left ventricular dysfunction (11).

c) Decellularized scaffolds

Decellularized extracellular matrices (dECM) processed *in vitro* could be promising biomaterials for cardiovascular tissue regeneration as it has the potential to overcome the need to artificially recreate the conditions from ECM deposition (35). They most effectively capture the complex array of proteins, glycosaminoglycans, proteoglycans, and many other matrix components that are found in native tissue, providing ideal cues for regeneration and repair of damaged myocardium. In addition, dECM can be used either as solid scaffolds that maintain the native matrix structure, or as soluble materials that can form injectable hydrogels for tissue repair and regeneration (44). For decellularization and subsequent recellularization are required a scaffolding organ; a detergent, osmolar or enzymatic solution to remove native cell material; stem cells for repopulation; and a culture environment, or bioreactor, to promote adhesion, growth and integration of new cells (3). Generally, decellularization performed by perfusion with SDS or Triton X-100 has been done successful in small animal organs and whole organs. This procedure wipes out almost completely cells from the tissue but leaves connective tissue architecture of blood vessels intact and most of the components of the extracellular fibrillar and non-fibrillar matrix, so it allows perfusing of the remaining matrix (44, 45). For cardiovascular treatment dECM materials have been limited to repair or replacement of heart valves, large vasculature, and congenital heart defects using patches and valves (PhotoFix, CryoValve), pericardial patches (SJM and Tutopatch) and injectable cellular ECM hydrogels with soluble ECM (Ventrigel) (44).

Recently, it has been developed two engineered cardiac grafts based on decellularized scaffolds from myocardial and pericardial tissues. They were repopulated with adipose tissue mesenchymal stem cells. It was observed that decellularized scaffolds maintained structural integrity of the native matrix fibrils (Figure 2A,B,G,H) and type-I and type-III collagens, were properly marked, indicating preservation of matrix protein components (Figure 2J,K). After recellularization it was confirmed the capability to recruit cells (Figure 2C,I,F,L). The mechanical properties of cardiac tissue were evaluated and no significant changes were found when comparing

data along the different recellularization steps. Comparative analysis of the generated acellular myocardial and pericardial tissues revealed they shared 40% of the matrix proteins, which are involved in cellular processes such as maintaining the ECM structure and modulating cell differentiation (collagens type-I, -III, -IV, -V, -VI), cell adhesion (laminin family and heparan sulfate), or survival and differentiation processes (fibronectin). Immunohistological analysis showed correct adhesion of the implanted graft with myocardium and histological analysis showed functional blood vessels connected to host vascularization in all scaffolds of the experimental groups. Both engineered cardiac grafts were further evaluated in pre-clinical MI swine models and demonstrated biocompatibility and efficacy, improving ventricular function, as well as integration with the underlying myocardium and signs of neovascularization and nerve sprouting (46). At this moment, it is going under an interventional clinical trial (Percord) and it is based on a decellularized pericardial matrix with mesenchymal stem cells that carries them directly over myocardial infarction.

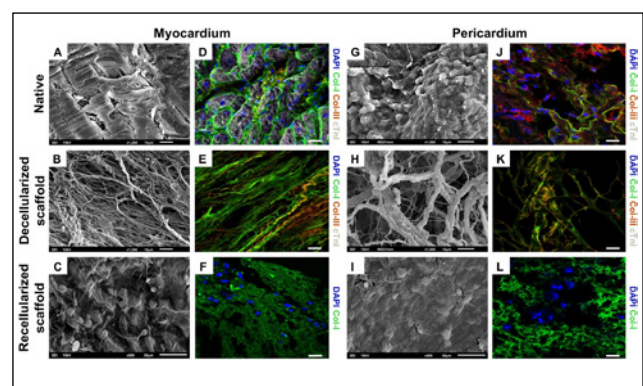


Figure 2. Internal structure and protein composition of the cardiac scaffolds. SEM images of the (A) native myocardium, (G) native pericardium, (B) decellularized myocardial scaffold and (H) decellularized pericardial scaffolds, showing the intrinsic organization and spatial three-dimensional distribution of the native matrix fibrils. Native myocardium and decellularized myocardial scaffolds, respectively (D,E) and (J,K) native pericardium and decellularized pericardial scaffolds showing immunostaining for matrix proteins, type-I (green) and type-III (red) collagens and cardiac troponin I, cTnI (white). (C) recellularized myocardial and (I) pericardial scaffolds, showing the presence of cells detected using SEM and (F,L) displaying immunostaining for col-I (green) for recellularized myocardial and pericardial scaffolds. Nuclei were counterstained with DAPI (blue). Scale bars = 50 μ m. Reproduced from Perea-Gil et al ⁴⁶ with permission of the publisher. Copyright © 2018, Springer Nature. Creative Commons license: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

d) Cell sheets

This technique is based on the construction of cell sheets without scaffolding using specialized temperature-responsive polymer surfaces, which allow to binding of cells, and the detachment of the cultured cells as an intact layer without altering the deposited ECM (2,34). In that respect, previously Inui & Sekine *et al.* showed up that cocultivation with vascular endothelial cells (Figure 3A), treatment with vascular endothelial growth factor (VEFG) and *in vitro* vascularization bioreactors may favour the stacking of three-layers laminae in several stages. Recently they have been developed a new method involved the layering of cardiac cell sheets derived from human induced pluripotent stem cells cocultured with endothelial cells and fibroblasts on a vascular bed derived from porcine small intestinal tissue (Figure 3B,C). They succeeded in engineering spontaneously beating 3D cardiac tissue

in vitro. The bioengineered cardiac tissue was transplanted into another pig and observed to beat spontaneously after reperfusion with blood, but waiting for immunogenicity, sterility and scalability responses (47).

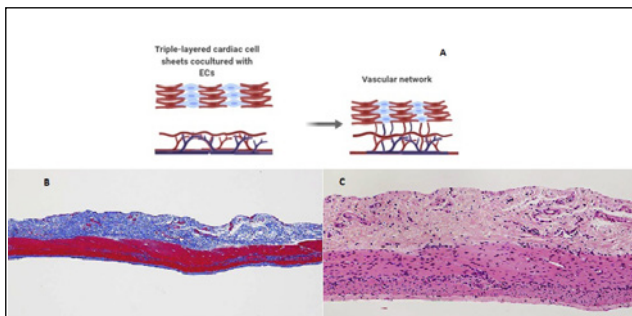


Figure 3. Cell-sheet onto a vascular bed . (A) Endothelial cells (ECs) cocultured cardiac cell sheets are stacked. Then overlaid on a vascular bed *in vitro* and after appropriate perfusion using a bioreactor, the cocultured ECs formed new blood vessels and connected with the blood vessels that originated from the vascular bed. (B) Vascular bed created from porcine small intestine. Histological analysis with Azan trichrome staining revealed the adequate resection of the mucosa and the preservation of the extracellular matrix and small vessels (before vessels perfusion) without damage to the tissue. (C) Hematoxylin-eosin staining confirmed that the tissue had not been damaged by mucosal resection and cell nuclei were present throughout the remaining tissue (before perfusion culture). (B) and (C) reproduced from Inui *et al* ⁴⁷ with permission. Copyright © 2019, The Japanese Society for Regenerative Medicine. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Neovascularization and Lymphangiogenesis

After a myocardial injury, the vascularization plays a crucial role to allow tissue engineering constructs to survive and grow. It is essential to overcome the challenging of neovascularization in TE, which aim is similar as much in ischemic disease and in peripheral vascular disease. Therefore, results in these areas are important for the clinical application of angiogenesis in tissue engineering. Angiogenesis is the formation of new vessels from pre-existing vessels and vasculogenesis is the formation of vessels from endothelial progenitor cells. These two strategies have been approached by researchers to overcome the inadequate vascularization (48,49). The mechanisms of neovascularization are not yet well defined, but it has been proposed that the epicardium is reactivated after the injury and secretes classical angiogenic factors (VEGF, CXCL12, C-X-C motif chemokine 12, or SDF-1), fibroblast growth factor, and retinoic acid. These factors would promote the epithelial-to-mesenchymal transition of epicardium-derived cells that invade the underlying myocardium, giving rise to pericytes, smooth muscle cells and fibroblasts (25).

On the one hand, strategies for improving local circulation could be induce angiogenesis by manipulating pro-angiogenic growth factors. Other alternatives have been proposed such as combining endothelial cells with tissue-specific cells on a scaffold before transplantation to improve the prevascularization of the graft or target site before implantation. On the other hand, hypoxia may have certain advantages. Under hypoxic conditions carries out its function and regulates gene expression of VEGF and stromal cell-derived factor (SCDF-1). SCDF-1 binds to the receptor CXCR4 acting as a chemokine and attracts stem cells, including circulating endothelial progenitor cells, to areas of hypoxia (48).

As far as the lymphatic system, it is important for tissue fluid homeostasis and trafficking of immune cells. It has been described above that inflammation can activate regenerative pathways and in rodent it has been observed that an induction

of lymphangiogenesis with VEGF-C (vascular endothelial growth factor C) improves healing, reduces fibrosis, and preserves myocardial function after myocardial infarction (25).

3D Bioprinting

Construction of a vascular organ like heart is still being a challenge, as well as the synchronization of synthesized tissue constructs with native tissue and execution of spontaneous contraction. Recently, one of the most important technological advances is 3D bioprinting. This strategy provides an alternative to develop a heterogeneous 3D scaffold with strong mechanical strength and with all required characteristics of an ideal scaffold for cardiac tissue engineering. There are two main categories of 3D printing processes: scaffold-based printing and scaffold-free printing. First one, preprinting of scaffold and then cell layers printing or simultaneous printing of biomaterials and cells. Second one, bioink consists of individual cells or tissue spheroids are used for direct printing on substrate (50). Noor *et al.* have demonstrated an approach for engineering personalized tissues and organs using non supplemented materials as bioinks for 3D bioprinting (Figure 4). They reported on the potential of 3D bioprinting to engineer vascularized cardiac patches that fully match the anatomical structure, the biochemical and cellular components of any individual. Furthermore, cellularized hearts with a natural architecture were engineered, demonstrating the potential for organ replacement or for drug screening in an appropriate anatomical structure. However, it is necessary to perform further *in vitro* studies and *in vivo* implantation experiments in animal models (51), and to consider the heterogeneity of the polymeric materials selected as bioinks, but also the influence the cell material dynamics in the printing process because the shear stress caused during the bioprinting also affects cell viability and integrity (8).

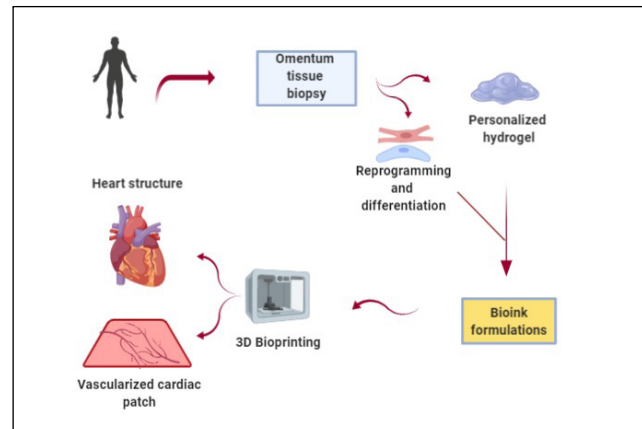


Figure 4. Personalized 3D bioprinting. It is extracted an omentum tissue from the patient. Cells are separated from the matrix, reprogrammed to become pluripotent and differentiated to cardiomyocytes and endothelial cells. The matrix is processed into a personalized hydrogel. Then, cells and personalized hydrogel are encapsulated to generate bioinks in order to printed them to engineer vascularized patches and complex cellularized structures (51).

Another emerging technology with promising advances is organs-on-a-chip (OOAC), which are miniature tissues and organs grown *in vitro* that enable modeling of human physiology and disease. OOAC offer a promising approach to emulate human patho/physiology *in vitro*, drug development, disease modeling, and precision medicine (52). Microfluidics devices like organ-on-a-chip and lab-on-a-chip could be a potential technique to observe a real-time effect of biochemical, mechanical, and electrical stimulations on new heart tissue constructs to improve tissue functions (50).

In spite of these advances, it is needed in the future to integrate all conventional 3D tissue engineering techniques (3D scaffold fabrication techniques, hydrogels, nanofibers, and decellularization) with modern scaffold-free 3D bioprinting to achieve the most realistic functional heart (50).

OUTLOOK AND CONCLUSIONS

Tissue engineering is essential for the construction of artificial tissues, disease modeling and drug screening. Its objective was traditionally and it still is to provide *in vitro* functional tissues by mimicking the native ECM composition and structure.

Main current challenges are the inconsistency of the rodents hearts studies due to the substantial differences in the cardiac physiology of these with to human heart. Thus, testing has to be performed in animals with a cardiac physiology closer to that of humans and it is necessary improved the TE strategies to increase cell retention. (34,53). Actually, the use of tissue-engineered constructs for myocardial regeneration is still in the preclinical phase, with some exceptions (reflect on ref. 53).

To date, there are several important points. Firstly, cardiac tissue engineering offers teorical advantages over cell therapy such as better cell retention or a controlled environment, and myocardial regeneration must be considered as a global and balanced process involving both cells and other cardiac structures. Electromechanical cellular coupling within the matrix is fundamental to restore cardiac function and the vascularization of the artificial tissue will determine its own viability and integration with the host tissue. The benefits of an acellular injectable biomaterials are being discussed because they suggest promoting angiogenesis in preclinical models and have been demonstrated to prevent adverse remodeling after myocardial infarction, but nevertheless some randomized trials with natural biomaterial alginate have failed to provide functional benefits. It is important to optimize the selection of appropriate biomaterials and processes for further studies *in vitro* and *in vivo* focused on how to achieve an adequate *in vitro* vascularization and perfusion of engineered constructs for generation large tissue construct to replace a scar and to create appropriate models to test safety and efficacy of human heart engineered tissue (25).

Secondly, as for the challenges presented by hydrogels, it has been improved theirs physical-chemical properties such as stiffness, porosity, degradability and cell adhesion properties among others, to fabricate complex biomimetic architectures for specific tissue regeneration. Combining these hydrogels with stem cell technologies and optimized physical-chemical cues will further allow for the mimicking of the dynamic regeneration-stage specific microenvironment (8,42,43). And finally, pure decellularized extracellular matrices (dECM) materials have been shown to improve cardiac functionality in a large animal models post-MI or ischemia, with improved angiogenesis, reduction in inflammatory response, increased progenitor cell recruitment, and stimulation of positive remodeling. So, combined pure dECM materials with cells, additional biomaterials, or paracrine factors suggest an approach based on combinatorial therapies (35,46).

In conclusion, the complexity of the biological processes in regeneration are evident and some questions remain hidden. Although cardiac tissue engineering is not one of the most active areas of research compared to bone tissue engineering or skin tissue engineering, it has been made considerable progresses in this field with satisfactory results in some clinical studies showing many benefits. Hydrogel-based matrices seem like interesting biomaterials for engineered tissue scaffolds due to their similarity to native ECM and advanced nanotechnologies have enabled to improve the properties of hydrogels. Also, dECM has received a considerable interest because of it preserves the native tissue composition, and 3D bioprintings human tissues of disease may improve the efficacy of regenerative medicine strategies and enhance the translation to the clinic of promising approaches. Re-

garding the transfer to the clinic, since the development of these tissue engineering products is mainly carried out at universities and public hospitals, the support of non-commercial clinical trials and multidisciplinary groups is essential to facilitate transferring basic research to the clinic.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Micheu MM. Moving forward on the pathway of cell-based therapies in ischemic heart disease and heart failure - time for new recommendations? *World J Stem Cells*. 2019 Aug 26;11(8):445-451
2. Madonna R, Van Laake L, Botker H.E et al. ESC Working Group on Cellular Biology of the Heart: position paper for Cardiovascular Research: tissue engineering strategies combined with cell therapies for cardiac repair in ischaemic heart disease and heart failure. *Cardiovasc Res*. 2019 Mar 1; Vol. 115, Issue 3, pp. 488–500.
3. Alrefai MT, Murali D, Paul A, Ridwan KM, Connell JM, Shum-Tim D. Cardiac tissue engineering and regeneration using cell-based therapy. *Stem Cells Cloning*. 2015 May 14;8:81–101
4. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science*. 1993 May 14; Vol. 260, Issue 5110, pp. 920-926
5. Carriel V, Geuna S, Alaminos M. Ex Vivo and In Vivo Stem Cells-Based Tissue Engineering Strategies for Their Use in Regenerative Medicine. *Stem Cells Int*. 2018 Apr 15;2018:7143930
6. Campos A. Cuerpo, histología y medicina: de la descripción microscópica a la ingeniería tisular. Discurso de ingreso Real Academia Nacional de Medicina, 2004, Madrid.
7. Li X, Sun Q, Li Q, Kawazoe N, Chen G. Functional Hydrogels With Tunable Structures and Properties for Tissue Engineering Applications. *Front Chem*. 2018 Oct 22;6:499.
8. Pina S, Ribeiro VP, Marques CF, et al. Scaffolding Strategies for Tissue Engineering and Regenerative Medicine Applications. *Materials (Basel)*. 2019 Jun 5;12(11):1824
9. Rico-Sánchez L, Garzón I, González-Andrades M, et al. Successful development and clinical translation of a novel anterior lamellar artificial cornea. *J Tissue Eng Regen Med*. 2019;13(12):2142–2154
10. Egea-Guerrero JJ, Carmona G, Correa E. et al. Transplant of Tissue-Engineered Artificial Autologous Human Skin in Andalusia: An Example of Coordination and Institutional Collaboration. *Transplant Proc*. 2019;Vol. 51, Issue 9, pp. 3047-3050
11. Traverse JH, Henry TD, Nabil D. First-in-Man Study of a Cardiac Extracellular Matrix Hydrogel in Early and Late Myocardial Infarction Patients. *JACC Basic Transl Sci*. 2019 Oct;4 (6) 659-669
12. Li RK, Jia ZQ, Weisel RD. et al. Cardiomyocyte transplantation improves heart function. *Ann Thorac Surg*. 1996 Sep;62(3):654-60; discussion 660-1.
13. Bartolucci J, Verdugo FJ, González PL. et al. Safety and Efficacy of the Intravenous Infusion of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in Patients With Heart Failure: A Phase 1/2 Randomized Controlled Trial (RIMECARD Trial [Randomized Clinical Trial of Intravenous Infusion Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells on Cardiopathy]). *Circ Res*. 2017 Oct 27;121(10):1192-1204
14. Ghiroldi A, Piccoli M, Cirillo F. et al. Cell-Based Therapies for Cardiac Regeneration: A Comprehensive Review

- of Past and Ongoing Strategies. *Int J Mol Sci.* 2018 Oct 16;19(10):3194
15. Liu YW, Chen B, Yang X. Human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes restore function in infarcted hearts of non-human primates. *Nat Biotechnol.* 2018 Aug;36(7):597-605. Erratum in: *Nat Biotechnol.* 2018 Sep 6;36(9):899
 16. Chong JJ, Yang X, Don CW. et al. Human embryonic-stem-cell-derived cardiomyocytes regenerate non-human primate hearts. *Nature.* 2014;510:273–277
 17. Qayyum AA, Mathiasen AB, Mygind ND. et al. Adipose-derived stromal cells for treatment of patients with chronic ischemic heart disease (mystromalcell trial): A randomized placebo-controlled study. *Stem Cells Int.* 2017;2017:5237063.
 18. Samak M, Hinkel R. Stem Cells in Cardiovascular Medicine: Historical Overview and Future Prospects. *Cells.* 2019 Nov 27;8(12):15-30.
 19. Traverse JH, Henry TD, Pepine CJ. et al. Effect of the use and timing of bone marrow mononuclear cell delivery on left ventricular function after acute myocardial infarction: The time randomized trial. *JAMA.* 2012;308:2380–2389
 20. Jiang Y, Lian XL. Heart regeneration with human pluripotent stem cells: Prospects and challenges. *Bioact Mater.* 2020 Jan 14;5(1):74-81
 21. Lian X, Zhang J, Azarin SM. et al. Directed cardiomyocyte differentiation from human pluripotent stem cells by modulating wnt/beta-catenin signaling under fully defined conditions. *Nat. Protoc.* 2013;8:162–175
 22. Alaminos M, Sánchez-Quevedo MC, Muñoz-Ávila JI. et al. Evaluation of the viability of cultured corneal endothelial cells by quantitative Electron Probe X-Ray Microanalysis. *J. Cell. Physiol.* 2007, 211:692-698
 23. Garzón I, Perez-Kohler B, Garrido-Gómez J. et al. Evaluation of the cell viability of human Wharton's jelly stem cells for use in cell therapy. *Tissue Eng. Part C Methods.* 2012 Jun;18(6):408-19
 24. Alaminos M, Garzón I, Sánchez-Quevedo MC. et al. Time-course study of histological and genetic patterns of differentiation in human engineered oral mucosa. *J Tissue Eng. Regen. Med.* 2007; 1: 350–359
 25. Shamagian LD, Madonna R, Taylor D. et al. Perspectives on Directions and Priorities for Future Preclinical Studies in Regenerative Medicine. *Circulation Research.* 2019 March 15; vol. 124, Issue 6, pp. 938–951
 26. Xu Y, Chen C, Hellwarth PB, Bao X. Biomaterials for stem cell engineering and biomanufacturing. *Bioact Mater.* 2019 Dec 2;4:366-379
 27. Saberi A, Jabbari F, Zarrintaj P, Saeb MR, Mozafari M. Electrically Conductive Materials: Opportunities and Challenges in Tissue Engineering. *Biomolecules.* 2019 Sep 4;9(9):448
 28. Tomov ML, Gil CJ, Cetnar A. et al. Engineering Functional Cardiac Tissues for Regenerative Medicine Applications. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21:105
 29. Huyer LD, Montgomery M, Zhao Y, et al. Biomaterial based cardiac tissue engineering and its applications. *Biomed Mater.* 2015;10(3):034004
 30. Somekawa S, Mahara A, Masutani K, Kimura Y, Urakawa H, Yamaoka T. Effect of Thermoresponsive Poly(L-lactic acid)-poly(ethylene glycol) Gel Injection on Left Ventricular Remodeling in a Rat Myocardial Infarction Model. *Tissue Eng Regen Med.* 2017 Jul 31;14(5):507-516
 31. Rane-MS A, Christmann KL. Biomaterials for the Treatment of Myocardial Infarction: A 5-Year Update. *J am Coll Cardiol.* Vol. 58, Issue 25, 2011, pp. 2615-2629
 32. Peña B, Laughter M, Jett S, et al. Injectable Hydrogels for Cardiac Tissue Engineering. *Macromol Biosci.* 2018;18(6):e1800079
 33. McLaughlin S, McNeill B, Podrebarac J. et al. Injectable human recombinant collagen matrices limit adverse remodeling and improve cardiac function after myocardial infarction. *Nat Commun.* 2019;10: 4866
 34. Hirt MN, Hansen A, Eschenhagen T. Cardiac Tissue Engineering State of the Art. *Circ Res.* 2014;114:354-367
 35. Weinberger F, Mannhardt I, Eschenhagen T. Engineering Cardiac Muscle Tissue A Maturing Field of Research. *Circ Res.* 2017;120:1487-1500
 36. Eschenhagen T, Fink C, Remmers U. et al. Three-dimensional reconstitution of embryonic cardiomyocytes in a collagen matrix: a new heart muscle model system. *FASEB J.* 1997 Jul;11(8):683-94
 37. Alaminos M, Sánchez-Quevedo MC, Muñoz-Ávila JI. et al. Construction of a complete rabbit cornea substitute using a fibrin-agarose scaffold. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006, 47:3311-3317
 38. Carriel V, Garzón I, Jiménez JM. et al. Epithelial and Stromal Developmental Patterns in a Novel Substitute of the Human Skin Generated with Fibrin-Agarose Biomaterials. *Cells Tissues Organs.* 2012;196(1):1-12
 39. Carriel V, Scionti G, Campos F. et al. In vitro characterization of a nanostructured fibrin agarose bio-artificial nerve substitute. *J Tissue Eng Regen Med.* 2017;11: 1412– 1426
 40. Baei P, Hosseini M, Baharvand H, Pahlavan S. Electrically conductive materials for in vitro cardiac microtissue engineering. *J Biomed Mater Res.* 2020; 1– 11
 41. Mantha S, Pillai S, Khayambashi P. et al. Smart Hydrogels in Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Materials.* 2019;12:3323
 42. Ding Y, Zhao A, Liu T. et al. An Injectable Nanocomposite Hydrogel for Potential Application of Vascularization and Tissue Repair. *Ann Biomed Eng.* 2020. [Epub ahead of print]
 43. Henry J, Delrosario L, Fang J. et al. Development of Injectable Amniotic Membrane Matrix for Postmyocardial Infarction Tissue Repair. *Adv. Healthcare Mater.* 2020; 9:1900544
 44. Bejleri D, Davis ME. Decellularized Extracellular Matrix Materials for Cardiac Repair and Regeneration. *Adv. Healthcare Mater.* 2019; 8:1801217
 45. Oliveira AC, Garzón I, Ionescu AM. et al. Evaluation of Small Intestine Grafts Decellularization Methods for Corneal Tissue Engineering. *PLOS ONE.* 2013;8(6): e66538
 46. Perea-Gil I, Gálvez-Montón C, Prat-Vidal C. et al. Head-to-head comparison of two engineered cardiac grafts for myocardial repair: From scaffold characterization to pre-clinical testing. *Sci Rep.* 2018 Apr 30;8(1):6708. Creative Commons license: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.
 47. Inui A, Sekine H, Sano K, et al. Generation of a large-scale vascular bed for the in vitro creation of three-dimensional

- cardiac tissue. *Regen Ther.* 2019 Oct 22;11:316–323. Creative Commons license: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
48. Chung JC, Shum-Tim D. Neovascularization in tissue engineering. *Cells.* 2012 Dec 11;1(4):1246-60
 49. Tsuji-Tamura K, Ogawa M. Morphology regulation in vascular endothelial cells. *Inflamm Regen.* 2018 Sep 10;38:25
 50. Qasim M, Haq F, Kang MH, Kim JH. 3D printing approaches for cardiac tissue engineering and role of immune modulation in tissue regeneration. *Int J Nanomedicine.* 2019 Feb 20;14:1311-1333
 51. Noor N, Shapira A, Edri R, Gal I, Wertheim L, Dvir T. 3D Printing of Personalized Thick and Perfusable Cardiac Patches and Hearts. *Adv. Sci.* 2019; 6: 1900344
 52. Wu Q, Liu J, Wang X. et al. Organ-on-a-chip: recent breakthroughs and future prospects. *Biomed Eng Online.* 2020 Feb 12;19(1):9
 53. Micheu MM. Moving forward on the pathway of cell-based therapies in ischemic heart disease and heart failure - time for new recommendations? *World J Stem Cells.* 2019 Aug 26;11(8):445-451

Caracterización clínica del Síndrome de PFAPA en una Unidad de Pediatría de Atención Primaria: presentación de una serie de casos

Clinical characterization of PFAPA Syndrome in a Primary Care Pediatric Unit: presentation of a series of cases.

Del-Valle-de-Toro, A.¹; Ortega-Páez, E.²; Almazán-Fernández-de-Bobadilla, V. M.²

¹Hospital Materno Infantil. Complejo Hospitalario Universitario de Granada

²Unidad de Gestión Clínica de Maracena. Distrito Granada Metropolitano

Resumen

El Síndrome de PFAPA (Fiebre Periódica, Adenopatías, Faringitis y Aftas) entra dentro del diagnóstico diferencial de la fiebre periódica en pediatría, siendo una de sus causas más frecuentes. Aunque se sabe que se debe a una desregulación del sistema inmune, su etiología no está del todo esclarecida. Dado que los criterios diagnósticos son sencillos pero inespecíficos, debemos tener en mente un amplio grupo de enfermedades autoinflamatorias en nuestro diagnóstico diferencial. Los episodios ceden de forma brusca a la corticoterapia, mientras que para la prevención de los mismos no parece haber todavía un tratamiento del todo efectivo. Proponemos una revisión de este síndrome a raíz de cinco casos acaecidos en nuestro centro de salud.

Abstract

The PFAPA syndrome (Periodic Fever, Adenopathy, Pharyngitis, Aphthae) is part of the differential diagnosis of periodic fever in children. Although there is a dysregulation of the immune system, its etiology is not completely clear. The diagnostic criteria are simple but non-specific, so we must consider a large group of autoinflammatory diseases in our differential diagnosis. A single dose of glucocorticoids given at the onset of an episode can dramatically abort fever attacks in a few hours. Nevertheless, there isn't an effective treatment for the prevention of the episodes. We propose a review of this syndrome as a result of five cases in our health care center.

Palabras clave: Síndrome PFAPA; Score de Gaslini; Glucocorticoides; Cimetidina; Colchicina; Amigdalectomía.

Keywords: PFAPA syndrome; Gaslini score; Glucocorticoids; Cimetidine; Colchicine; Tonsillectomy.

INTRODUCCIÓN

La faringoamigdalitis aguda (FAA) puede tener una etiología infecciosa (siendo su causa más frecuente vírica) (1), o no infecciosa, agrupando a varias enfermedades inflamatorias en las que por una alteración de la inmunidad innata se producen varias FAA de repetición con cultivos persistentemente negativos, formando parte del diagnóstico diferencial de la fiebre periódica (2). El síndrome PFAPA es una enfermedad autoinflamatoria (probablemente la más frecuente), que cursa con fiebre periódica; en la que se sospecha etiología inmune y en la que no se ha demostrado base genética. PFAPA agrupa las siglas PF, Periodic Fever (fiebre periódica); A, Adenopathy (adenopatía); P, Pharyngitis (faringitis); A, Aphthae (aftas). Debido a la alta asociación existente en pediatría entre fiebre e infección, por su baja incidencia, y porque en estos procesos pueden existir datos clínicos comunes a procesos infecciosos, es frecuente que su diagnóstico se retrase.

El síndrome de PFAPA fue descrito por Marshall et al. en 1987 al observar una serie de doce niños con episodios de fiebre de repetición, malestar general, aftas bucales, faringitis, cefalea y adenopatías cervicales (3); en la tabla 1 se resume la frecuencia de aparición de cada síntoma. En todos ellos se observó un aumento de reactantes de fase aguda en las pruebas analíticas durante los episodios, una pobre respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y una gran mejoría con prednisona (3). Sin embargo, no fue hasta el año 2.000 cuando en España empezaron a publicarse los primeros casos (4). Aunque la edad típica de comienzo es entre los 2-5 años, hay casos descritos desde los 11 meses hasta la edad adulta.

Su etiología es desconocida, aunque se piensa que se debe a un mecanismo inmunológico, ya que en los brotes hay una buena respuesta a la corticoterapia y en éstos se ha demostrado elevación de IFN, IL-6 y TNF por activación de las células de la inmunidad innata a través de los linfocitos Th1.

Dado que el síndrome es autolimitado, se cree que se debe a una inmadurez del sistema inmunológico (5). Aunque la genética no está del todo esclarecida, un reciente estudio de casos y controles determinó que hay mayor prevalencia de episodios de faringitis (36% vs 16%; $P < 0.001$) y aftas recurrentes (46% vs 28%; $P = 0.002$) en padres y hermanos de estos pacientes (6). Además, recientes estudios han observado la presencia de mutaciones en genes relacionados con la inflamación (NLRP3 y MEFV) en algunos pacientes diagnosticados de PFAPA (7). A consecuencia de esta desregulación del sistema inmune, se vio que la producción de anticuerpos contra parotiditis tras la primera dosis de triple vírica es menor que en individuos sanos; sin observarse diferencias significativas en los niveles de anticuerpos contra rubeola o sarampión; faltando más estudios que comprueben la respuesta al resto de vacunas (8).

Nuestro objetivo es describir clínicamente una serie de casos de niños con Síndrome PFAPA

Fiebre	100%
Adenopatía cervical	88%
Faringitis	72%
Aftas orales	70%
Cefalea	60%
Dolor abdominal	49%
Diarrea	16%
Tos	13%

Tabla 1. Frecuencia de aparición de cada síntoma

MATERIAL Y MÉTODOS

Presentamos el caso clínico de un niño de 18 meses que desde noviembre de 2013 hasta febrero de 2016 presentó doce procesos de fiebre y amigdalitis. En el séptimo y octavo episodio se realizaron sendos frotis faríngeos, de resultado negativo y se prescribió corticoterapia, cediendo ambos episodios bruscamente. En el noveno episodio además de un frotis faríngeo negativo, se extrajo analítica que objetivó una leucocitosis de $18.400/\text{mm}^3$ (neutrófilos: 60%), hemoglobina (Hb) de 10.6 g/dL con volumen corpuscular medio (VCM) de 70 fL, plaquetas: $359.000/\text{mm}^3$ y una Proteína C Reactiva (PCR) de 80 mg/L. La clínica sugería la presencia de Síndrome PFAPA, de acuerdo a los criterios diagnósticos vigentes (tabla 2).

Se recogieron datos de otros 4 casos de nuestro Centro de Salud de Atención Primaria, previo consentimiento informado firmado por sus padres y/o tutores.

Criterios de Thomas	Criterios de Padeh
Episodios de fiebre recurrente de inicio antes de los 5 años	Fiebre recurrente a cualquier edad
Síntomas constitucionales en ausencia de infección de vías respiratorias altas con al menos uno de los tres siguientes: · Estomatitis aftosa · Linfadenitis cervical · Faringitis	Posible estomatitis aftosa Linfoadenopatía cervical
Exclusión neutropenia cíclica	Cultivo exudado faríngeo negativo
Asintomático entre episodios	Asintomático entre episodios
Crecimiento y desarrollo normales	Rápida respuesta a una dosis única de corticoides

Tabla 2. Comparativa de los criterios diagnósticos del síndrome de PFAPA (9-11)

RESULTADOS

El caso clínico expuesto en el anterior apartado acabó cumpliendo criterios de síndrome de PFAPA. Presentamos además en una tabla resumida (ver tabla 3) una comparación entre cinco casos acaecidos en nuestro centro de salud en los últimos cinco años. En dicha tabla se puede apreciar una serie de pacientes, con un debut antes de los 3 años de edad, con un alto número de FAA de repetición, en la que se probó antibioterapia empírica en numerosas ocasiones antes de llegar al diagnóstico sin producirse ningún éxito; analíticas que reflejan leucocitosis sin neutropenia con PCR elevada; frotis faríngeos repetidamente negativos y cese de los episodios de manera brusca tras administrar corticoides.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Sexo, debut	♂ 18 meses	♀ 30 meses	♀ 24 meses	♂ 36 meses	♀ 24 meses
Número de episodios	12 en 3 años	13 en 5 años	12 en 2 años	6 en 7 meses	4 en 2 meses
Hipertrofia amigdalal y fiebre	12 / 12	13 / 13	12 / 12	6 / 6	4 / 4
Antibioterapia antes de diagnóstico	6 ocasiones	9 ocasiones	8 ocasiones	3 ocasiones	1 ocasión
Analítica	Hemograma: Leucocitosis (sin neutropenia). Bioquímica: reactantes de fase aguda elevados				
Frotis	3: negativos	2: negativos	2: negativos	2: negativos	1: negativo
Respuesta a corticoides	Cese del episodio de manera brusca				
Amigdalectomía	no	no	no	no	no
Remisión	sí	no	sí	no	no

Tabla 3. Casos clínicos de síndrome de PFAPA en el Centro de Salud de Maracena (Granada).

DISCUSIÓN

La clínica del síndrome de PFAPA consiste en **episodios autolimitados** de 3-6 días que incluyen: fiebre alta que responde mal a antitérmicos, condición necesaria para el diagnóstico; adenopatías cervicales; faringitis que no tiene por qué ser pultácea; aftas orales y síntomas constitucionales tales como dolor abdominal, cefalea, artralgias, tos, náuseas, diarrea... (9,10)

Además, debe existir una **periodicidad de los episodios** cada 3 a 9 semanas, que se suceden sin un predominio estacional y durante un periodo de tiempo limitado (4-8 años), espaciándose cada vez más dichos episodios hasta lograr su desaparición completa. El diagnóstico es clínico. Para ello, se emplean los criterios de Thomas y de Padeh, debiendo cumplirse cinco supuestos para llegar al diagnóstico (tabla 2). Sin embargo, los criterios diagnósticos de PFAPA son poco específicos. Gattorno y colaboradores, conscientes de que algunos pacientes con mutaciones para otros síndromes de fiebre periódica cumplían también criterios diagnósticos de PFAPA, realizaron un score para seleccionar aquellos pacientes en los que estaría indicado realizar un estudio genético (tabla 4) (12, 13).

Síntomas durante episodios	Código (a multiplicar por el coeficiente)	Coeficiente
Edad de inicio	Meses	- 0.067
Dolor abdominal	Nunca: 0 A veces/a menudo: 2 Siempre: 3	+ 1.494
Aftosis	Nunca: 0 A veces/a menudo: 1 Siempre: 2	- 1.504
Dolor torácico	Ausente: 0 Presente: 1	+ 1.958
Diarrea	Nunca: 0 A veces: 1 A menudo: 2 Siempre: 3	+ 0.901
Historia familiar de fiebre periódica	Negativa: 0 Positiva: 1	+ 1.503

Tabla 4. Score diagnóstico de Gaslini (12).

Ante la sospecha clínica de estar ante un posible síndrome de PFAPA, las pruebas de primer nivel a realizar durante un brote, serían las siguientes: hemograma, con parámetros normales en serie roja y plaquetas y leucocitosis moderada en la serie blanca (puede haber neutrofilia); parámetros bioquímicos normales con reactantes de fase aguda (PCR y VSG) elevados discretamente, siendo normales en los periodos intercrisis; y estudio microbiológico con frotis faríngeo negativo (2, 9). Como pruebas de segundo nivel se realizará la cuantificación de inmunoglobulinas plasmáticas, donde los niveles esperados de IgD serán normales (menores a 14 mg/dL) y la IgE podría estar ligeramente elevada; y un estudio de autoanticuerpos.

Dado que el síndrome de PFAPA comparte características clínicas con otros síndromes autoinflamatorios, debemos dudar del diagnóstico en las siguientes ocasiones:

- Si durante un episodio se demuestra neutropenia en el hemograma, se debe descartar neutropenia cíclica.

- Si entre los episodios se demuestra una elevación de los reactantes de fase aguda, habrá que descartar una enfermedad autoinmune.
- Si predominan síntomas clínicos atípicos (exantema, artritis, síntomas neurológicos), se debe estudiar si la sintomatología puede tener un desencadenante (como el frío, el estrés o el ayuno), o la sintomatología persiste en los periodos intercrisis junto con una anomalía del desarrollo psicomotor.
- Si existen antecedentes familiares de fiebre recurrente en la familia, habrá que descartar algún síndrome hereditario autoinflamatorio.

Por tanto, habrá que tener en mente las siguientes situaciones a la hora de plantear un diagnóstico diferencial del síndrome de PFAPA (14):

- Principalmente, habrá que descartar que los episodios sean debidos a cuadros infecciosos banales de repetición, típicos de niños sanos que suelen presentarlos al inicio de la escolarización, con episodios de claro predominio estacional que respetan los periodos vacacionales.
- Neutropenia cíclica: al igual que el PFAPA, estos pacientes tienen crisis de una duración y periodicidad parecida; también con una clínica de fiebre con faringitis y aftas bucales, permaneciendo asintomáticos entre los episodios. La diferencia radica en que durante el brote nos encontraríamos una cifra de neutrófilos baja (en torno a 500/mm³), y sobre todo se caracterizan por una nula respuesta a la corticoterapia.
- Otros síndromes hereditarios de fiebre periódica: síndrome de hiper-IgD, fiebre mediterránea familiar, síndrome de fiebre periódica asociada al receptor del factor de necrosis tumoral y otros. Como ayuda diagnóstica, el hospital pediátrico genovés "Giannina Gaslini" elaboró un score en el que puntuaciones superiores a 1,32 recomiendan hacer estudio genético de otros síndromes autoinflamatorios.

En cuanto al tratamiento, cabe destacar dos situaciones diferentes, dependiendo de si se está ante una fase activa del síndrome o en un periodo intercrisis. Ante un episodio agudo, la prescripción de antiinflamatorios no esteroideos y otros antipiréticos ha demostrado poca eficacia en la resolución de los brotes, por lo que el tratamiento de elección es la corticoterapia oral (15), con dos posibles opciones: el uso de prednisona/prednisolona a dosis única de 1-2 mg/kg, o administrando dosis de 1 mg/kg durante dos días y otras de 0.5 mg/kg durante dos días más; o bien el empleo de betametasona a 0.1-0.2 mg/kg en dosis única, dado que este principio activo tiene una vida media más larga. Como efectos beneficiosos, el tratamiento disminuye la duración del episodio con desaparición de la fiebre de forma brusca (las aftas sin embargo, tardan más en desaparecer) (16). En cambio, existe la posibilidad de acortar los periodos asintomáticos, por lo que si los episodios no suponen un trastorno grave al paciente, se puede adoptar una actitud expectante.

Como tratamiento preventivo, se dispone de tres opciones principales: cimetidina, a dosis de 20-40mg/kg/día durante 6 meses, con una eficacia menor al 30%; colchicina, a dosis de 0.5-1 mg/kg/día, sin haber aún una evidencia disponible para recomendar su uso; y amigdalectomía (con o sin adenoidectomía) (15).

La **cimetidina**, un antagonista H2 con propiedades inmunomoduladoras, inhibe la quimiotaxis y la activación de células T, y presenta una eficacia variable del 26% al 46% en la prevención de nuevos episodios, según la cohorte estudiada, no evitando ensayos clínicos aleatorizados sobre su empleo.

En 2008 se publicó un estudio en el que se probó a tratar con **colchicina** (0.5-1 mg/día) a 9 pacientes con edades comprendidas entre los 3.5 - 11 años que presentaban episodios frecuentes de PFAPA (cada menos de 2 semanas). El resultado fue que en 8 de ellos se prolongó el intervalo libre de síntomas (de 1.7 a 8.4 semanas, $p < 0.006$), no pudiendo demostrarse si esta mejoría se debía a la colchicina o a la evolución natural de la enfermedad (17). En 2016 en cambio, se publicó un ensayo clínico aleatorizado abierto en el que 18 pacientes con PFAPA de 4 a 11 años fueron aleatorizados en dos grupos (I: control, II: colchicina) y seguidos durante 6 meses. Durante los primeros tres meses no se aplicó ninguna intervención en ninguno de los dos grupos, y no se observaron diferencias significativas en el número de episodios. En cambio, en los últimos tres meses el segundo grupo recibió tratamiento con colchicina, observándose una reducción significativa del número de episodios respecto al grupo control (18). Sin embargo; fue también en 2016 cuando salió a la luz otro estudio en el que sólo 9 de 20 pacientes respondieron al tratamiento preventivo con colchicina, observándose que había mayor tasa de respuesta en pacientes con un PFAPA incompleto y en aquellos heterocigotos para la mutación de la fiebre mediterránea familiar (MEFV) (19).

En cuanto a la **amigdalectomía**, la última revisión Cochrane de 2014 habla de la eficacia de la amigdalectomía, refiriendo que por cada dos niños a los que se les practica la misma, en uno de ellos se produce una resolución completa de los síntomas (NNT: 2). Sin embargo, habría que sopesar las consecuencias de una cirugía frente al tratamiento médico, y tener siempre en cuenta que estamos hablando de un síndrome que presenta una resolución espontánea con el tiempo (20). Por lo tanto, aunque los casos 2, 4 y 5 aún no han remitido sus síntomas en la actualidad, creemos que la amigdalectomía no es la mejor opción ya que lo esperable será la autorresolución del cuadro clínico con el tiempo.

CONCLUSIONES

- Los pacientes presentaron un elevado número de episodios de faringoamigdalitis de repetición, en los que se probó antibioterapia empírica sin éxito antes de llegar al diagnóstico.
- Como pruebas de primer nivel se realizará hemograma y bioquímica, que demostrarán leucocitosis sin neutropenia durante el episodio (ya que la neutropenia cíclica puede simular la misma clínica) y frotis faríngeo negativo.
- Las pruebas de segundo nivel estarían encaminadas a descartar diversos síndromes hereditarios de fiebre periódica (autoanticuerpos y genética específica), estando indicadas en individuos que obtengan un alto puntaje en el Score de Gaslini.
- A pesar de que la amigdalectomía pueda prevenir futuros episodios, no se aconseja como primera opción dado que dicho síndrome presenta una resolución espontánea con el tiempo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Piñeiro Pérez R, Hijano Bandera F, Álvarez González F, et al. Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la faringoamigdalitis aguda. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75:342.e1-342.e13.
2. Rivero Calle I, Dapena Archilés M, Cubero Santos A, Albañil Ballesteros MR. Grupo de Patología Infecciosa de AEPap. Síndrome PFAPA. Publicado el 27 de enero 2014. Disponible en <http://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/contenido/documentos>.
3. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr*. 1987;110:43-6.

4. Ramos Amador JT, Rodríguez Cerrato V, Bodas Pinedo A, Carnicero Pastor MJ, Jiménez Fernández F, Rubio Gribble B. Fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical: a propósito de 3 casos. *An Pediatr (Barc)*. 2000;52:59-61.
5. Kolly L, Busso N, von Scheven-Gete A, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome is linked to dysregulated monocyte IL-1 beta production. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1635-1643.
6. Manthiram K, Nesbitt E, Morgan T, Edwards KM. Family History in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Pediatrics*. 2016;138:e20154572
7. Perko D, Debeljak M, Toplak N, Avčič T. Clinical features and genetic background of the periodic Fever syndrome with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis: a single center longitudinal study of 81 patients. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:293417.
8. Kraszewska B, Matkowska A, Miskiewicz K, et al. Mumps, measles and rubella vaccination in children with PFAPA syndrome. *Vaccine*. 2016;34:5903-5906.
9. Pintado Muñoz M, Carbajo Ferreira A. J, París Bernardo L. Síndrome PFAPA: diagnóstico y tratamiento en Atención Primaria. *Form Act Pediatr Aten Prim*. 2015;8:64-71.
10. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr*. 1999;135:15- 21.
11. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin North Am*. 2005; 52: 577-609.
12. Gattorno M, Caorsi R, Meini A, et al. Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. *Pediatrics*. 2009;124:e721-8.
13. Carrera M. El score de Gaslini y el caso de fiebre mediterránea familiar que se disfrazó de PFAPA. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2014;16:145e75-80.
14. Calvo C, Soler-Palacín P, Merino R, et al. Documento de Consenso de la Sociedad de Infectología Pediátrica y la Sociedad de Reumatología Pediátrica sobre el diagnóstico diferencial y el abordaje terapéutico de la fiebre recurrente. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74:194e1-16.
15. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatric Rheumatol Online J*. 2016;14(1):38
16. Hofer M, Pillet P, Cochard MM, et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:1125-9.
17. Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Pædiatrica*. 2008;97:1090-2
18. Butbul AY, Tatour S, Gershoni Baruch R, Brik R. Colchicine as a therapeutic option in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2016;45(4):471-4
19. Dusser P, Hentgen V, Neven B, Koné-Paut I. Is colchicine an effective treatment in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome? *Joint Bone Spine*. 2016;86(4):406-11
20. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;(9):CD008669.

¿Qué nos enseñó Hughes en la reparación de defectos quirúrgicos del párpado inferior?

What did Hughes teach us about repairing surgical defects in the lower eyelid?

Aguayo-Carreras, P.; Pérez-López, I.; Martínez-López, A.; Linares-González, L.; Ródenas-Herranz, T.; Ruiz-Villaverde, R.

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario San Cecilio de Granada

Resumen

La reconstrucción del párpado inferior sigue siendo un reto, especialmente la reparación de defectos que abarcan más de la mitad de su superficie horizontal. El colgajo de Hughes del párpado superior ipsilateral es la técnica quirúrgica de elección para los tumores de gran tamaño del párpado inferior. Presentamos el caso de una paciente con carcinoma basocelular superficial de párpado inferior izquierdo que fue intervenida con extirpación del tumor con margen de seguridad y reparación del defecto primario mediante este colgajo. Describimos la técnica de Hughes paso a paso, sus potenciales complicaciones, así como los puntos clave en su ejecución para conseguir unos resultados satisfactorios.

Abstract

Lower eyelid reconstruction remains a challenge, especially the repair of defects that cover more than a half of its horizontal surface. The Hughes flap of the ipsilateral upper eyelid is the surgical technique of choice for large tumors of the lower eyelid. We present the case of a patient with superficial basal cell carcinoma of the lower left eyelid who underwent surgery with excision of the tumor with margin of safety and repair of the primary defect using this flap. We describe the Hughes technique step by step, its potential complications, as well as the key points in its execution to achieve satisfactory results.

Palabras clave: Colgajo de Hughes; Cirugía del párpado; Cirugía dermatológica.

Keywords: Hughes flap; Eyelid surgery; Dermatological surgery.

Los autores declaran que el trabajo es original y no se encuentra en proceso de evaluación por ninguna otra revista científica. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

The authors declare that the work is original and is not being evaluated by any other scientific journal. The authors declare no conflict of interest.

INTRODUCCIÓN

La cirugía oncológica del párpado supone un reto en cirugía dermatológica, ya que esta región presenta dificultades técnicas y posibles complicaciones diferentes a otras localizaciones de la superficie corporal. El objetivo fundamental de la cirugía oncológica consiste en lograr la resección completa del tumor preservando la funcionalidad y obteniendo el mejor resultado estético posible (1).

Los párpados son estructuras complejas, para llevar a cabo su reconstrucción, por lo que es muy importante entender algunas características anatómicas básicas. El párpado inferior es más corto en altura, menos móvil y contribuye

mínimamente al cierre del ojo. La piel del párpado es la más delgada del cuerpo y se vuelve más gruesa a medida que se acerca a la ceja y la mejilla. Se adhiere firmemente sobre el área pretarsal y sobre las áreas cantales medial y lateral debido a la ausencia de tejido subcutáneo. Está forrado con la conjuntiva en el lado interno y sostenido en el medio por la placa tarsal. La conjuntiva está firmemente adherida sobre las láminas del tarso forrando los fórnices. El margen del párpado representa la zona de transición de la piel y la conjuntiva. Esta unión se llama línea gris y, a través de ella, el párpado se puede dividir en lamela anterior y lamela posterior. La lamela anterior se conforma por la piel y el músculo orbicular. La lamela posterior está constituida por la conjuntiva y la placa tarsal (2).

El objetivo básico de la reconstrucción es restaurar la anatomía y la función de los párpados. Para ello, las capas del párpado inferior, tanto la lamela anterior como la lamela posterior, deben reconstruirse con éxito y el revestimiento interno debe ser liso (2).

El colgajo tarsoconjuntival de Hughes se describió originalmente en 1937 (3). Se ideó como un colgajo tarsoconjuntival formado a partir del párpado superior ipsilateral con base en la conjuntiva superior que se avanzaba hasta el párpado inferior para reemplazar la lamela posterior ausente. El principal problema de esta técnica fue que el párpado superior con frecuencia se retraía provocando un entropión tras la división del pedículo (4).

En 1982, McCord y Nunery describieron el colgajo modificado de Hughes, en el cual el borde inferior horizontal de la lamela posterior se encontraba a 4 mm del margen del párpado de forma que quedara suficiente placa tarsal en la zona donante de párpado, evitando así la deformidad postoperatoria (5).

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 87 años con carcinoma basocelular superficial de párpado inferior izquierdo de 0,6 x 1,2 cm de diámetro (Fig. 1) diagnosticado clínicamente. Se procedió a resección del tumor con 0,5 cm de margen de seguridad y reparación del defecto primario mediante la técnica de Hughes y colgajo de avance lateral.

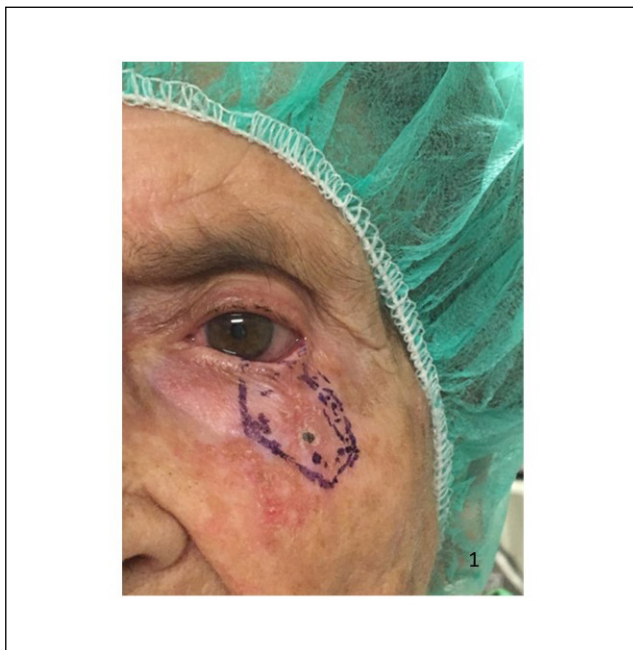


Figura 1. Carcinoma basocelular superficial de párpado inferior izquierdo

Respecto a la técnica quirúrgica, puede resumirse de la siguiente manera de manera esquemática:

- Una vez que se extirpa la pieza quirúrgica, se debe cambiar la forma del defecto del párpado inferior si es necesario para que los bordes del tarso estén perpendiculares al margen del párpado. (Fig.2a)
- Se coloca una sutura de tracción de seda 4/0 a través del tarso marginal del párpado superior ipsilateral, y se evertir el párpado sobre un retractor Desmarres®. A continuación se realiza una incisión horizontal a través del tarso a 3-4 mm del margen del párpado de igual longitud al defecto del párpado inferior. (Fig.2b)

- Se separa el tarso de la aponeurosis del elevador con unas tijeras de Wescott®. En el borde del tarso superior se debe desinsertar el músculo de Müller y continuar la disección entre la conjuntiva y el músculo subyacente. (Fig.2c)
- Se avanza la lamela tarsoconjuntival hacia abajo en el defecto del párpado inferior y se sutura al tarso del defecto del receptor con puntos de Vicryl 6-0. (Fig.2d)
- Se realiza un colgajo de avance lateral o vertical miocutáneo movilizado desde el lateral o desde abajo. (Fig.2e)
- Después de 2 semanas, evertir el párpado superior y cortar el pedículo conjuntival del colgajo por donde se une al tarso dejando un segmento de conjuntiva de 2 a 3 mm unido al párpado inferior. (Fig.2f)

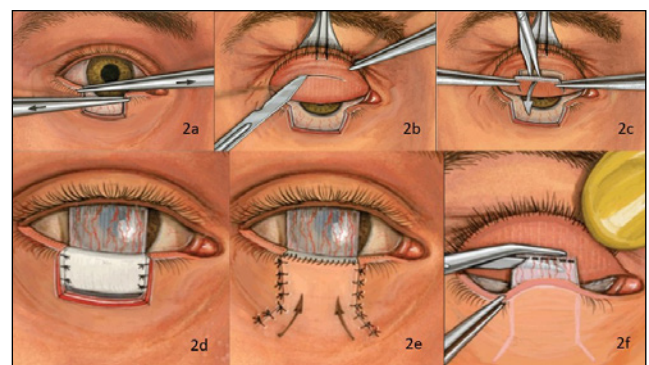


Figura 2. Homogeneización de la forma del defecto del párpado inferior (Fig 2a). Incisión horizontal a 3-4 milímetros del margen del párpado superior (Fig 2b). Disección del músculo de Müller (Fig. 2c). Avance de la lamela tarsoconjuntival y sutura al tarso del defecto con Vicryl 6-0 (Fig. 2d). Colgajo de avance miocutáneo (Fig. 2e). Corte del pedículo conjuntival dejando 2-3 milímetros de conjuntiva unida al tarso, en un segundo tiempo (Fig. 2f). Imágenes de: Atlas of Oculoplastic and Orbital Surgery. Dutton, Jonathan J. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins; 2013.

El estudio histológico confirmó el diagnóstico clínico así con márgenes laterales y profundo de resección quirúrgica libres de neoplasia. Actualmente la paciente se encuentra en seguimiento por nuestra unidad (Fig.3).



Figura 3. Resultado final del colgajo de Hughes.

DISCUSIÓN

El Colgajo de Hughes (CH) es la técnica quirúrgica de elección para los tumores de gran tamaño del párpado inferior, ya sean primarios o recidivados. Consiste en la reconstrucción de la lamela posterior (plano tarso-conjuntival) del defecto del párpado inferior con un colgajo pediculado vascularizado tarso-conjuntival obtenido del párpado superior ipsilateral y reconstrucción de la lamela anterior (plano musculo-cutáneo) por un injerto de piel o colgajo de avance lateral (6). Esta opción quirúrgica, al proporcionar un colgajo tarso-conjuntival desde el párpado superior, cuenta con su propio suministro de sangre, puesto que permanece conectado al párpado superior durante 4 semanas, facilitando así la reconstitución correcta del plano mucoso (7). Como principal inconveniente destaca la complejidad de la técnica y que requiere un cierre ocular temporal (6). La principal indicación del colgajo de Hughes es la reparación de defectos que abarquen una extensión comprendida entre el 50 y el 100% del párpado inferior en su margen horizontal⁸. Como contraindicación relativa es necesario reseñar la reparación de defectos si existe visión limitada a dicho ojo, ya que requiere el cierre de los párpados de 2 a 3 semanas (8).

Siempre es pertinente recordar algunas complicaciones que pueden surgir como consecuencia de la práctica de este colgajo. En primer lugar, la hipertrofia conjuntival del margen del párpado que resulta del exceso de conjuntiva o tejido de granulación en el margen del párpado. Se puede eliminar con cauterio ligero bipolar o láser⁹. Además, la retracción del párpado superior: puede deberse a la falta de separación completa del músculo de Müller. Se corrige al disecar correctamente el músculo de Müller (8). Por último, se describen otras complicaciones como dehiscencia del colgajo, eritema del margen del párpado, necrosis tras la división, hematoma e infecciones, ectropión, entropión (9), párpado inferior irregular, reconstrucción voluminosa o triquiasis (4).

Los puntos clave para lograr resultados positivos son: elevar el colgajo tarsoconjuntival al menos de 3 a 4 mm por encima del margen del párpado, asegurando así que el soporte adecuado permanece en el sitio donante y viaja al sitio del receptor. El mejor plano de disección requiere la sección transversal del músculo de Müller y la aponeurosis del elevador en el borde superior de la placa tarsal. La disección se realiza adyacente a la conjuntiva, creando un verdadero colgajo tarsoconjuntival. Cuando se usa un injerto para la reconstrucción del plano músculo-cutáneo, éste puede obtenerse del párpado superior contralateral, la piel retroauricular o supraclavicular.

Y finalmente, pero no menos importante, en el segundo tiempo es importante dejar una porción de conjuntiva que cubra 2-3 mm de la parte inferior de la córnea en lugar de ajustar el colgajo al borde inferior de la córnea a fin de compensar la contracción del colgajo (10).

5. McCord CD, Nunery WR. Reconstructive procedures of the lower eyelid and outer canthus. In McCord CD. Oculoplastic Surgery. New York: Raven Press; 1981.
6. Marcet MM, Lau IHW, Chow SSW. Avoiding the Hughes flap in lower eyelid reconstruction. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017; 28(5):493-498
7. McKelvie J, Ferguson R, Ng SGJ. Eyelid reconstruction using the "Hughes" tarsoconjunctival advancement flap: Long-term outcomes in 122 consecutive cases over a 13-year period. *Orbit.* 2017; 36(4):228-233.
8. Dutton JJ. Upper-to-lower Eyelid Tarsoconjunctival Advancement Flap (Hughes Procedure). *Atlas of Oculoplastic and Orbital Surgery.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
9. Ooms LS, Beets MR, Grosfeld EC, Beems EM, Krekels GA, Smit JM, et al. Reconstruction of the lower eyelid using Hughes' tarsoconjunctival flap: Follow up of 28 cases. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2014; 76(7):188-179.
10. Galal A, Hesham Z, Fouad M, Mohamed E, Elaziz S.A. Longevity results of modified Hughes procedure in reconstructing large lower eyelid defects. *Clin Ophthalmol.* 2016; 10:1825-1828.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Iglesias ME, Santesteban R, Larumbe A. Cirugía oncológica de párpado y la región orbitaria. *Actas Dermosifiliogr.* 2015; 106(5):365-75
2. Subramanian N. Reconstructions of eyelid defects. *Indian J Plast Surg.* 2010; 44(1):5-13.
3. Hughes WL. Total lower lid reconstruction: Technical details. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1976; 74:321-329.
4. Rohrich RJ, Zbar RIS. The evolution of the Hughes tarsoconjunctival flap for the lower eyelid reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 1999; 104(2):518-22

Picadura por araña *Loxosceles rufescens* en el dedo de una mano: a propósito de un caso

Loxosceles rufescens bite on the finger of one hand: a case report

Aguirre-Rodríguez, C.¹; Hernández-Martínez, N. M.²; Sánchez-Ortega, C.³

¹ MFyC, UGC Benahadux, Almería, España

² DUE, Consultorio Local de San Agustín, Almería, España

³ Residente de Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España

Resumen

Las picaduras por artrópodos son frecuentes en nuestro medio. El veneno de la araña *Loxosceles rufescens* tiene propiedades necrotizantes, hemolíticas, vasculíticas y coagulantes, y el cuadro puede presentarse como loxoscelismo cutáneo o loxoscelismo sistémico, menos frecuente. En la piel provoca dolor, eritema y edema localizados, seguido por el desarrollo de la necrosis, esto es debido a alteraciones vasculares, con áreas de vasoconstricción y otras de hemorragias que conllevan a isquemia local y a veces a la placa gangrenosa.

Presentamos el caso de una paciente de 40 años que sufrió una mordedura de araña en el segundo dedo de la mano derecha, donde desarrolló una lesión necrótica con afectación articular, y que acabó con tratamiento quirúrgico debido a una evolución tórpida.

Abstract

Arthropod stings are frequent in our environment. The venom of the spider *Loxosceles rufescens* has necrotizing, hemolytic, vasculitic and coagulating properties, and the picture can be presented as cutaneous loxoscelism or systemic loxoscelism, less frequent. In the skin it causes pain, erythema and localized edema, followed by the development of necrosis, this is due to vascular alterations, with areas of vasoconstriction and other hemorrhages that lead to local ischemia and sometimes gangrenous plaque.

We present the case of a 40-year-old patient who suffered a spider bite on the second finger of the right hand, where she developed a necrotic lesion with joint involvement, and which ended with surgical treatment due to the torpid evolution.

Palabras clave: Picaduras; Arañas; Loxoscelismo; *Loxosceles rufescens*.

Keywords: Stings; Spiders; Loxoscelism; *Loxosceles rufescens*.

INTRODUCCIÓN

Las picaduras por artrópodos son muy frecuentes en nuestras consultas, las más habituales son producidas por insectos como moscas, mosquitos, pulgas, abejas y avispas, algunos miriápodos del tipo ciempiés, y arácnidos como arañas y escorpiones. Las arañas abundan en nuestro entorno, así como en el resto de Europa. Muchas especies poseen veneno efectivo, aunque sólo excepcionalmente son causa de patogenicidad. Dentro de esas especies, la picadura por *Loxosceles rufescens* o araña de rincón es una de las opciones a considerar en España. Esta araña, que habita normalmente en nuestros domicilios, origina lesiones de forma excepcional, tras la picadura causa un edema local llamativo y posteriormente, a las 24 o 48 horas, una placa violácea con áreas pálidas y hemorrágicas, que finalmente se limita a un área dérmica necrótica concreta, que corresponde al estadio final del proceso.

La picadura por *Loxosceles* siempre es accidental y puede dar lugar a una necrosis muy extensa con formación de úlceras de difícil cicatrización y en ocasiones produce lesiones deformantes que requieren una intervención quirúrgica (1,2).

Estas arañas tienen una actividad principalmente nocturna, se reproducen fundamentalmente en la época de verano, se alimentan de pequeños insectos, no suelen ser agresivas y sólo atacan si se sienten amenazadas, las picaduras se producen sobre todo en los miembros superiores o inferiores, cara, tórax y cuello. A pesar de que en España y en otras zonas del mediterráneo existen algunos casos registrados por la picadura de esta araña, en su variedad de *L. rufescens*, las formas de Loxoscelismo más graves son típicas de los países de África y América del Sur (2,3).

Este tipo de arañas inyectan su veneno a través de sus quelíceros, dos apéndices con una potente musculatura y una

afilada uña distal que clavan a su presa, el veneno proviene de una glándula en la zona cefálica, su acción es esencialmente proteolítica y necrótica (disuelve los tejidos causando muerte celular) (2).

Se habla entonces de loxocelismo como un síndrome clínico causado por la mordedura de las arañas del género *Loxosceles*. Este síndrome tiene dos subtipos: el cutáneo, que se inicia con dolor y eritema local, evolucionando en una úlcera necrótica de extensión y profundidad variables, y el sistémico, que a las manifestaciones cutáneas referidas se le agrega anemia hemolítica y en casos graves compromiso renal (4).

CASO CLÍNICO

Paciente de 40 años, mujer, sin antecedentes de salud importantes, que acude a consulta de Atención Primaria por lesión inflamatoria en dorso de falange 3 del segundo dedo de la mano derecha. Desconoce el motivo, se le prescribe antibiótico oral y AINEs por sospecha de picadura de insecto (Figura 1). Tras una semana de tratamiento con antiinflamatorios y antibiótico (Cefditoreno 400 mg) no se observa mejoría, se le cambia el antibiótico a Amoxicilina 875/Clavulánico 125 y un corticoide oral. Esta segunda tanda de tratamiento sigue sin ser fructífera, se aprecia lesión del aparato extensor del dedo afecto, secundaria a la infección, por lo que se decide derivar a atención especializada.



Figura 1. Dedo eritematoso, infección zona picadura

El servicio de traumatología valora que es debido a una posible picadura de araña del tipo *L. rufescens*, la paciente cree recordar un pinchazo leve al meter la mano en una caja de cartón. Ha desarrollado una infección severa del segundo dedo con extensión a la mano, presenta un dedo en martillo por lesión completa del aparato extensor secundaria a la infección, rigidez IFP e IFD dolorosa (Figura 2). Se le prescribe una férula de Stack 24 horas al día durante 5-6 semanas. En la reevaluación tras ese tiempo se le cambia la férula a una palmar de IUD para mover el resto de las articulaciones, ya que la inflamación ha disminuido bastante. Persiste la rigidez IFP.



Figura 2. Dedo en martillo con zona de picadura ulcerada tras caída de costra necrótica

En la siguiente visita, debido a la inestabilidad por la artritis séptica sufrida, se decide realizar artrodesis IFD del segundo de dedo de la mano derecha con tornillo de 20 mm. (Figura 3). Las secuelas que le quedan son la rigidez por fijación con tornillo de la segunda y tercera falange del segundo dedo de la mano derecha y rigidez de resto de articulaciones de esa misma falange.



Figura 3. Radiografía de la artrodesis IFD del segundo dedo de la mano derecha.

DISCUSIÓN

Las picaduras de araña pueden ser relativamente frecuentes, pero en la mayoría de las ocasiones pasan prácticamente desapercibidas o es imposible confirmar que la picadura ha sido producida por este insecto, asimismo es muy difícil confirmar a qué género pertenece el agente específico. La más frecuente en el área mediterránea es la *L. rufescens*, como en el caso que nos ocupa, también se le conoce como araña asesina, reclusa, de violín o araña de rincón. Suele tener color marrón y la forma del cuerpo presenta unas rayas más oscuras, recordando la forma de un violín. La hembra adulta puede llegar a medir hasta 30 mm con las patas extendidas. Presenta 4 pares de ojos y las podemos encontrar detrás de cuadros, espejos, muebles cercanos a la pared (de ahí que es llamada araña del rincón), persianas, etc. (5).

El loxoscelismo cutáneo (lesión dermo-necrótica) comienza con una lesión local en el sitio de la picadura, en los tres primeros días puede aparecer necrosis, ulceración y aparición de un centro rojo eritematoso rodeado de un blanco indurado y otro violáceo más externo, seguido de una costra necrótica a partir del quinto/séptimo día, que se desprende, dejando expuesta una zona ulcerada que cierra por segunda intención, generalmente dejando cicatriz. Las lesiones en abdomen, muslos y zona glútea son de mayor tamaño, y se asocian a mayores secuelas. La zona afectada es muy dolorosa, y en ocasiones se produce un cuadro general con fiebre, cefalea, mialgias, fracaso renal o manifestaciones por trastornos de la coagulación (1,2,6). En raras ocasiones las lesiones locales son tan intensas que requieren desbridamiento quirúrgico e injertos cutáneos, como es nuestro caso.

La fisiopatología del cuadro clínico parece radicar en el efecto de diversas enzimas, como la esfingomielinasa-D (activa el complemento, las células polimorfonucleares y plaquetas, responsable de la necrosis y hemólisis), que actúa a nivel vascular, dando lugar a edema, adelgazamiento del endotelio vascular, acumulación de células inflamatorias, vasodilatación, coagulación intravascular, degeneración de las paredes vasculares, hemorragias/vasculitis. En los cuadros sistémicos es muy frecuente la hemólisis con manifestaciones viscerales, producida por la modificación de los componentes de la membrana eritrocitaria y vascular (7).

El tratamiento se basa en medidas de soporte para reducir los efectos inflamatorios locales, hielo, inmovilización; analgesia y cobertura antibiótica para evitar la sobreinfección. Otros tratamientos empleados han sido la dapsona, la colchicina, el oxígeno hiperbárico y los corticoides, con escasa evidencia. El manejo quirúrgico se aconseja en fases tardías, cuando se delimita el tejido necrótico, e incluye el desbridamiento, extirpación y reconstrucción en su caso (1,7,8).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zaragoza Fernández M, López Ortiz R, Domínguez Bueno E, Santos Velasco J, Gavirto Gómez M. Loxoscelismo cutáneo. *Emergencias*. 2008; 20: 64-7.
2. Garriga S, Montero M, Nogué S. Picadura por *Loxosceles rufescens*. *Rev Toxicol*. 2006; 23: 156-7.
3. Schenone H. Cuadros tóxicos producidos por mordedura de araña en Chile. *Rev Med Chile*. 2003; 131: 437-44.
4. Pichardo-Rodríguez, R. Injuria renal aguda en loxoscelismo, aspectos inmuno-histopatológicos. *Rev Fac Med Hum*. 2018; 18(2): 103-4.
5. Hernández Pérez, N, Alonso Gordo, JM, y Fuentes López, A. Loxoscelismo cutáneo. *Rev Clin Med Fam*. 2012; 5(1): 73-5.
6. Sánchez Olivas MA, Valencia Zavala MP, Sánchez Olivas JA, Sepúlveda Velázquez G, Vega Robledo GB. Loxoscelismo cutáneo necrótico. Informe de un caso. *Rev Alergia Mex*. 2011; 58(3): 171-6.
7. Rodríguez-Jara, P, Montes-Carmona, JF, Albarracín-Arjona, B, Infante-Cossío, P. Picadura por araña *Loxosceles* en labio inferior. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac*. 2017; 39(2): 113-24.
8. Martínez Martín M, Álvarez Poveda JL, Nicot Martínez ME, Moreno Martínez Y. Picadura de araña marrón (*Loxosceles laeta*). Presentación de un caso. *Rev Inf Cient*. 2018; 97(2): 369-76.

Aspectos esenciales del cuidado familiar

Essential aspects of family care

Canillo-Fúnez, R.¹; Juárez-Jiménez, M.V.²; Chica-Villar, J.³; Fúnez-Martos M.M.⁴.

¹ Enfermero en atención primaria. Centro de Salud Bulevar (Jaén)

² Médico de familia en atención primaria. Centro de Salud de Porcuna (Jaén)

³ Enfermero en atención primaria. Centro de Salud Torredelcampo (Jaén)

⁴ Enfermera en atención primaria. Centro de Salud de Lopera (Jaén)

La actividad de cuidar tiene repercusiones en la vida del cuidador (1) que se dividen en aspectos positivos y negativo.

Los **aspectos positivos** se definen como la no aparición de consecuencias negativas para el cuidador y representan el beneficio percibido subjetivamente. Se incluyen varios, pero los más relevantes son:

Apoyo social: ayuda percibida que puede ser: instrumental, socioemocional y formal o informal. Dan lugar a 3 categorías: instrumental formal, informal y socioemocional (solo informal).

Maestría: sensación de control sobre las situaciones de la vida que percibe la persona cuidadora o percepción del dominio en la administración de cuidados.

Autoeficacia: creencia de que uno es capaz de ejecutar cursos de acción para lograr los objetivos deseados en situaciones específicas.

Los aspectos positivos influyen en: la persona cuidadora, la calidad de la relación diaria entre el cuidador y la persona que lo recibe y la sensación del logro en la evolución del rol del cuidador (2).

Los aspectos positivos surgen a través de la ocurrencia de eventos de enriquecimiento en la vida del cuidador que está muy condicionada por la autoeficacia del cuidador. La autoeficacia, también desempeña un papel importante en la calidad de la relación diaria entre la persona cuidadora y la persona cuidada, y en la calidad de los servicios de salud (3).

Los factores determinantes de los aspectos positivos en la experiencia del cuidado son los acontecimientos de enriquecimiento en la vida diaria y el sentido de autoeficacia del cuidador.

La maestría, autoeficacia y apoyo familiar muestra una relación positiva con respecto a la salud de la persona cuidadora, es decir, los aspectos positivos del cuidado (maestría, apoyo familiar y autoeficacia) son factores protectores frente a los aspectos negativos del cuidado.

Los aspectos positivos durante la actividad del cuidado familiar ayudan a mejorar la salud del cuidador reduciendo: estrés, sobrecarga y otros aspectos negativos del cuidado familiar; hacen que los cuidados prestados a la persona dependiente sean de mejor calidad y se relacionan con la mejoría de la salud de las personas cuidadoras (4).

Los aspectos positivos pueden generar resultados positivos para la salud físicos y/o emocionales, beneficios en la economía de forma directa o indirecta y beneficios en el ámbito social: familiares o extra-familiares.

En los **aspectos negativos** destacan (5):

Problemas psicológicos y/o físicos. La salud física, se ve afectada principalmente por: esfuerzos físicos, cambios bruscos en el estilo de vida y deterioro inmunológico. Estos problemas pueden producir: dolores osteomusculares, desequilibrios dietéticos, deterioros del patrón del sueño y alteraciones del sistema inmunológico debidas a las depresiones y alteraciones psicológicas. Estos problemas se intensifican por la depresión y demás patologías psicológicas predominantes en los cuidadores.

En la salud emocional cabe destacar que las personas cuidadoras principales de mayores dependientes tienen mayor riesgo de sufrir trastornos que afecten a su salud mental comparadas con la población en general. Las alteraciones emocionales son: ansiedad, depresión y una amplia gama de trastornos del estado de ánimo (desesperanza, apatía...).

Sacrificios económicos indirectos o directos.

Problemas en las relaciones sociales, familiares o extra-familiares.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto de Mayores y Servicios Sociales (Imserso). Análisis explicativo de las estadísticas mensuales del sistema para la autonomía y atención a la dependencia. In: (SAAD) SplAyAalD, editor. Madrid: Instituto de Mayores y Servicios Sociales (Imserso); 2019.
2. Chan EY, Glass G, Chua KC, Ali N, Lim WS. Relationship between Mastery and Caregiving Competence in Protecting against Burden, Anxiety and Depression among Caregivers of Frail Older Adults. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(10):1238-45.
3. Hong M, Harrington D. The Effects of Caregiving Resources on Perceived Health among Caregivers. *Health Soc Work*. 2016;41(3):155-63.
4. Crellin NE, Orrell M, McDermott O, Charlesworth G. Self-efficacy and healthrelated quality of life in family carers of people with dementia: a systematic review. *Aging & Mental Health*. 2014;18(8):954-69.
5. INE 2019. Discapacidad (tasas, esperanza de vida en salud) 2019 [updated 14/09/2018; cited 2019 13/06]. Available from:http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926668516&p=%5C&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout¶m1=PYSDetalle¶m3=1259924822888.

¿Cómo afrontar la pandemia de COVID-19?

How to deal with the COVID-19 pandemic?

Martínez-Ruiz, V.¹; Rivera-Izquierdo, M.^{1,2}

¹ Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Granada, Granada, España.

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

Estimado Editor;

La pandemia mundial de COVID-19 producida por el agente SARS-CoV-2 que vivimos en la actualidad ha puesto de manifiesto numerosas cuestiones, tanto en el seno de la universidad como en los distintos servicios asistenciales.

Desde una perspectiva epidemiológica, las consecuencias sanitarias de esta pandemia están siendo manifiestas en cuanto a número de casos afectados, mortalidad, medios, profesionales y servicios sanitarios empleados para atajarla. Sin embargo, las consecuencias sociales y económicas están aún por determinar, aunque se prevén igual de aparatosas.

La solidaridad se ha mostrado como un factor clave en la prevención de las consecuencias negativas de la pandemia. La presión, horas extra, trabajo incansable y coordinación de los diferentes profesionales sanitarios no ha sido nunca un problema en nuestro medio, desde los servicios de atención primaria hasta los profesionales de urgencias, medicina interna y distintos clínicos implicados en el cuidado asistencial de los pacientes afectados, sin olvidar los servicios *invisibles* como microbiología o medicina preventiva y salud pública, que han visto exponencialmente multiplicada su demanda y están adaptando su trabajo a las necesidades de la pandemia de una manera espectacular.

La responsabilidad del resto de la población, incluyendo a profesores y profesionales sanitarios no asistenciales, que se han quedado en sus domicilios y han aportado su grano de arena desde sus ordenadores, teléfonos móviles y dispositivos electrónicos, también ha ayudado a minimizar los daños producidos por este agente.

Por último, pero no menos importante, la pandemia nos ha mostrado a los profesionales de las ciencias de la salud lo importante que es tener un conocimiento científico adecuado para poder aportar nuestras experiencias a la comunidad científica internacional. Los esfuerzos (desde el primer día hasta la actualidad) por comunicar sintomatología, abordajes terapéuticos, factores de riesgo o pronóstico o interpretación de resultados de test, entre otros, en un tiempo récord, está ayudando a que disminuya día a día la incertidumbre aún patente en lo que inicialmente fue un caos para todos. Gracias a esos profesionales que estaban formados y motivados para poder comunicar sus experiencias clínicas, cada día estamos más cerca de

saber combatir mejor esta pandemia. Gracias a los contactos con científicos, metodólogos, estadísticos y profesionales de otros entornos, cada día aportamos algo nuevo a la comunidad científica desde España, difundiendo nuestros resultados en revistas como Actualidad Médica para que otros profesionales puedan aprovecharlas desde otras partes del mundo.

La pandemia ha mostrado, una vez más, lo importante que es la investigación científica en la formación de los profesionales sanitarios de nuestro país.

Aún no sabemos qué escenario nos encontraremos en el futuro, ni cuánto tiempo tardaremos en revertir esta situación. Para ello, clínicos y científicos debemos ir de la mano para aportar nuestro conocimiento, por discreto que sea, a un tiempo que permita ser de utilidad para otros profesionales.

NUEVA REVISTA ANDALUCÍA **MÉDICA** *magazine*

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

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



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



Ibn al-Jatib. Pandemia y confinamiento en la Granada de 1348

Ibn al-Jatib. Pandemic and confinement at Granada in 1348

Campos, A.

Departamento de Histología. Facultad de Medicina. Universidad de Granada

Resumen

Con motivo de la pandemia ocasionada por el Coronavirus COVID-19 se relata la vida y obra de Ibn al- Jatib en la pandemia que asolo a Europa y Granada en 1348 y su actividad pionera en relación con la teoría del contagio y el concepto de enfermedad.

Abstract

On the occasion of the pandemic caused by the Coronavirus COVID-19, the life and work of Ibn al-Jatib in the plague that devastated Europe and Granada in 1348 and his pioneering activity regarding the theory of contagion and the concept of disease are described.

Palabras clave: IbnAl-Jatib; Pandemia; Confinamiento; Granada.

Keywords: Ibn al-Jatib; Pandemic; Confinement; Granada.

INTRODUCCIÓN

La pandemia generada por el COVID-19 ha originado un impacto sanitario, social y económico desconocido desde la segunda guerra mundial en los países más industrializados del mundo. Ajenos a las pandemias y problemas que asolan habitualmente al tercer mundo los ciudadanos de Occidente están viviendo situaciones de reclusión y limitaciones que nunca jamás imaginaron (1, 2). Conviene por ello recordar la historia, nuestra historia, para valorar en su contexto algunas situaciones de nuestro vivir presente. Solo así, ocupándonos también de la raíz y del origen de lo que nos sucede podremos tomar verdadera conciencia de nuestra realidad; podremos conquistar, como diría Goethe (3), lo ya sucedido y situar, por tanto, nuestra respuesta no solo en un ámbito estrictamente científico y social sino también en un ámbito estrictamente humano y personal.

Una de las aportaciones más relevantes de la historia sobre una situación similar a la que nos ocupa es la que tuvo lugar en Granada durante el siglo XIV. En efecto, a partir de 1348 una enfermedad desconocida comienza a recorrer Europa. De la enfermedad solo se sabe que ha llegado de Oriente, a través de barcos y caravanas. Los que contraen la enfermedad padecen fiebre y presentan “bubones” en las axilas y las ingles. Los afectados padecen asimismo alteraciones respiratorias y muestran una piel de color negruzco, que da nombre a la enfermedad: la peste negra (4). En Granada Ibn al-Jatib estudia la epidemia y escribe su conocido *Libro de la peste* en el que indica que siete de cada diez habitantes del Reino padecen la enfermedad. Su aportación, pionera para su tiempo en muchos ámbitos, va a marcar, además, un hito rompedor sobre el modo de concebir la enfermedad. ¿Quién es Ibn al Jatib y cuál fue su aportación al conocimiento de la epidemia que asolo Europa durante el siglo XIV?

VIDA Y OBRA MÉDICA DE IBN AL-JATIB

La figura de Lisan al-Din Ibn al-Jatib al-Salmami, conocido como Ibn al-Jatib, está considerada en el momento actual, con sus luces y sus sombras, como la figura intelectual más relevante del reino Nazarí (5, 6) (Fig.1).



Figura 1. Representación de Ibn al-Jatib

Nace en Loja en 1313 y tras destacar en sus estudios accede al cargo de Secretario de correspondencia de la Corte nazarí de Yusuf I (Fig. 2). Durante la epidemia de la peste de 1348 permanece en Granada y estudia la enfermedad y en 1349 es nombrado Visir de Granada sucediendo a su maestro Ibn al-Yayyab, muerto en la epidemia. En la Madrasa Yusufiyya, abierta para la enseñanza ese mismo año, ejerce probablemente la docencia. Tras la muerte de Yusuf I, su sucesor en el trono, Muhammad V al-Gani, lo mantiene como visir del Reino. En 1360 al ocupar el poder Muhammad VI, Ibn al-Jatib marcha al exilio en el Norte de África y presta sus servicios a los monarcas Meriníes de Marruecos. Destronado y muerto Muhammad VI en 1362 y tras el retorno al trono de Muhammad V, Ibn al-Jatib vuelve a Granada y es confirmado de nuevo como Visir. En 1370 Ibn al-Jatib, cansado de las intrigas de la Corte en la que tiene múltiples enemigos, y quizá enfermo, decide abandonar el Reino de Granada y parte de nuevo al exilio en Marruecos. Ibn Zamrak, antiguo discípulo de Ibn al-Jatib y nuevo visir de Granada le acusa en 1374 de traición y herejía y es condenado a muerte. Ibn al-Jatib muere asesinado ese mismo año en una cárcel de Fez antes de ser ejecutado (7, 8).



Figura 2. Corte Nazari

En su azarosa vida fue poeta, historiador, teólogo, jurista, político, veterinario y médico, y autor de una obra ingente en sus distintos campos del saber. Con independencia de importante obra como historiador o como poeta -algunos de sus versos decoran las paredes de la Alhambra-, Ibn al-Jatib desarrolló una importante obra médica que merece destacarse. Tres son, a este respecto, sus aportaciones más importantes. En primer lugar la elaboración de un texto de naturaleza enciclopédica, que recoge la mayor parte de las enfermedades conocidas en su época, las cuales describe, siguiendo el orden tradicional, desde la cabeza hasta el pie. Un resumen versificado de este texto destinado a los estudiantes, que titula *Poema sobre la medicina*, constituye posiblemente uno de los primeros manuales docentes escritos en España con dicho fin. La segunda aportación significativa de Ibn al-Jatib es su tratado de higiene, denominado también *Libro sobre el cuidado de la salud durante las estaciones del año*, en él que desarrolla todo un conjunto de recomendaciones, destinadas a la higiene de actividades diarias como comer, beber, viajar, reposar, moverse, divertirse, etc. y la incidencia que en dichas actividades tienen las variaciones estacionales y las características personales. Su tercera aportación, sin duda la más trascendente y que más adelante comentaremos, es la que se recoge en el denominado *Libro de la Peste*, que anteriormente mencionamos y en el que relata la epidemia de peste negra que asoló Granada en 1348. Ibn al-Jatib fue también autor de un libro sobre el desarrollo fetal del que, lamentablemente, no se conserva ningún ejemplar (7, 9).

Una aportación también médica, pero fruto de su acción política, fue sin duda la construcción del Maristán de Granada, el único hospital islámico construido al parecer en España (Fig.3). El hospital, con capacidad para doscientos enfermos, se inaugura en 1365 durante el reinado de Muhammad V, periodo en el que Ibn al-Jatib es visir del Reino (10, 11).



Figura 3. El Maristán. Reconstrucción Fernando Aznar

LA EPIDEMIA Y EL CONFINAMIENTO DE 1348

Las primeras descripciones de la peste bubónica o peste negra aparecen en la Biblia durante el robo del Arca Sagrada por los filisteos (Samuel, 5.6 y 6.6) y en la Grecia del siglo III antes de Cristo. Con posterioridad se han descrito, entre otras, la epidemia del año 531-la peste de Justiniano-, las epidemias de las cruzadas y la pandemia del siglo XIV, que parte de China y llega a Italia en 1347. Dicha pandemia conocida como la peste negra o la gran plaga asola el continente europeo durante ocho años causando aproximadamente 25 millones de muertos (12) (Fig.4).

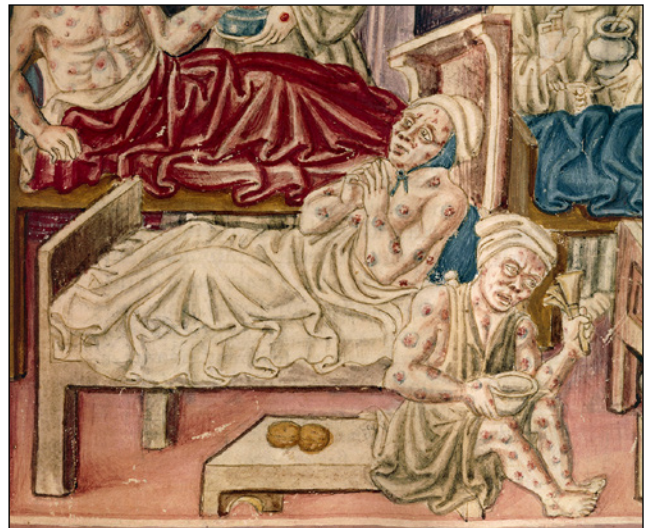


Figura 4. La epidemia de peste en Europa. Miniatura de La Franeschina.

En Granada la peste aparece pocas semanas después de su presencia en Italia. Ibn al-Jatib observa la situación y la describe años más tarde en su ya citado libro sobre la Peste cuyo original se conserva en la Biblioteca del Escorial. Aparte de la descripción clínica y de los efectos de la enfermedad, la primera e importante aportación de Ibn al-Jatib es que la enfermedad se contagia de persona a persona y que para evitar el contagio (al-adwa) es necesario aislarse y por tanto confinarse evitando cualquier tipo de contacto con los enfermos. En sus propias palabras Ibn al-Jatib escribe: *"Es evidente que la mayoría de las personas que han tenido contacto con una víctima de la peste morirán, mientras que aquellas que no lo han tenido se mantendrán saludables. Una prenda de vestir puede llevar la infección a una casa, incluso un pendiente puede resultar fatal para el hombre que lo pone en su oreja. La enfermedad puede hacer su primera aparición en una sola casa de un pueblo determinado, y luego extenderse a partir de ahí a otras personas, vecinos, familiares, visitantes, etc."* *"La plaga -escribe en otro lugar- aparece en una ciudad costera pocos días después del desembarco de un portador que llegue por mar de una ciudad donde la plaga haya arrasado"*. Y en su texto pone también ejemplos demostrativos

de sus postulados “Mucha gente permaneció en buen estado de salud manteniéndose aislada del mundo exterior, como el piadoso Ibn Abi-Madyan en Salé que acopió provisiones y enladrilló su casa confinando a su gran familia y ninguno de ellos enfermó. Hay también información de que las comunidades alejadas de los grandes caminos y del comercio no se vieron afectadas. También existe el notable ejemplo de los prisioneros del Arsenal de Sevilla que no padecieron la enfermedad a pesar de la gran afección que sufrió la ciudad”(13).

Al igual que Ibn al-Jatib otros autores de la época, como Ibn Jatima o Ibn Ali ash-Shaquri en el mundo musulmán o como Jacme d'Agramont o Gentile de Foligno en el mundo cristiano, realizan también descripciones más o menos precisas de la enfermedad y consideran con distintos matices la posibilidad del contagio (14) (Fig.5). A dicho pensamiento contribuía la idea, procedente del mundo antiguo, de que los vapores envenenados y corrompidos, las miasmas, presentes en el aire que rodeaba a los enfermos, podían causar las enfermedades pestilenciales (13). Sin embargo y a pesar de la “teoría de los miasmas”, tanto en el mundo musulmán como en el mundo cristiano, la causa última de la enfermedad era la voluntad de Dios destinada al castigo de pecadores e infieles.

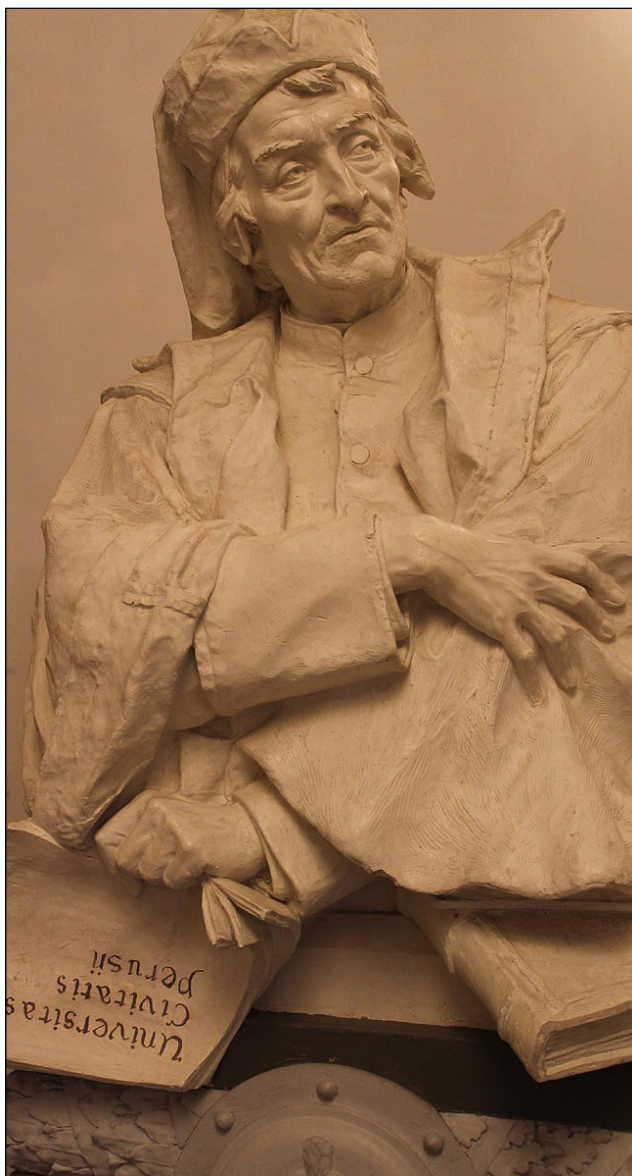


Figura 5. Gentile de Foligno

Aunque la influencia divina era aceptada por todos, existían matices importantes. Algunos autores como Ibn al-Jatima o Jacme d'Agramont fundamentaban solo en Dios la posibilidad última de enfermar mientras que otros, como por ejemplo Gentile de Foligno, sostenían que junto a la primera causa, que era siempre Dios, acaecía también un orden natural autónomo que se regía por leyes naturales -las causas segundas- a cuyo conocimiento si podía acceder la razón humana. Entre estas últimas causas estaban las causas superiores o celestes como la conjunción maléfica de los astros y/o las causas inferiores o terrestres como las corrupciones del aire antes citadas (15). La actitud a tomar ante la enfermedad oscilaba dependiendo de la distinta concepción que sobre ella se tuviera. Cuando la enfermedad era vista como castigo divino el consejo era invocar a Dios y rezar humildemente. Cuando las causas celestes y terrestres cobraban fuerza en la interpretación de la enfermedad se invitaba a que los cristianos fieles la contemplaran con diligencia y dispusieran los remedios a su alcance para protegerse (13, 15-17).

La aportación de Ibn al-Jatib en este contexto consiste no solo en describir pormenorizadamente la enfermedad, demostrar empíricamente la realidad del contagio -incluso a través de objetos-, identificar la propagación en cadena y prevenir la enfermedad mediante el confinamiento, sino en afirmar también, con el riesgo que ello suponía en una sociedad medieval -fuese cristiana o musulmana- que el origen divino de la enfermedad era solo alegórico. La realidad que observa y describe Ibn al-Jatib está, en sus propias palabras, “demostrada por la experiencia, el estudio y la certeza de los sentidos”. Si la tradición es contraria a la realidad, la solución que propone Ibn al-Jatib para poder conciliar ambas es interpretar la tradición como un relato simbólico, como una alegoría (13). Y este es el gran cambio que sobre el modo de concebir la enfermedad propone Ibn al-Jatib a mediados del siglo XIV; un cambio mucho más avanzado y atrevido que los propuestos por algunos autores cristianos de la época que se limitaban a interpretar la enfermedad como el resultado de distintas influencias celestes y terrenas bajo una omnipotente voluntad divina. Es cierto también que en la Europa cristiana algunos autores, como Alfonso de Córdoba en Montpellier o Jacme d'Agramont en Lérida, afirmaban que la peste había sido causada artificialmente por hombres maléficos. Era esta una circunstancia que, aunque tuvo mucho eco en algunas regiones como el Rosellón, la Provenza y Cataluña, no cuestionaba significativamente el concepto esencial de enfermedad propio de la época incluido su último origen divino (15, 17, 18).

La doctrina del contagio empieza a incardinarse en la medicina a partir de la publicación por Girolamo Fracastoro de su obra *Sobre el contagio y las enfermedades contagiosas* en 1546 (Fig.6), casi dos siglos más tarde de la epidemia de 1348, y alcanza su apogeo cuando Pasteur y Koch desarrollan la teoría infecciosa de las enfermedades transmisibles (12). La idea de servirse del propio entendimiento y pensar sin estar bajo tutela es doctrina que emerge a partir de la Ilustración en el siglo XVIII. Lo que debe guiar la vida de los seres humanos no es, según las ideas ilustradas, la autoridad de Dios o de la tradición sino su proyecto de futuro, la autonomía que le da su propio conocimiento. A decir de Kant el hombre debe proceder como si fuese Dios (19) (Fig.7).

En la obra Ibn al-Jatib encontramos no solo una aportación precursora sobre distintos aspectos de la teoría del contagio como se ha indicado más arriba sino también una concepción de la enfermedad basada en la observación empírica que rompe la tutela de la tradición y que se asemeja a la actitud científica que podría tener un ilustrado. Ser pionero a destiempo supone correr riesgos y de igual modo que Miguel Servet, Giordano Bruno o Lucilo Vanini, Ibn al-Jatib sufrió persecución por herejía y condena a muerte, adornada, eso sí, con otras acusaciones políticas (13, 20).



Figura 6. Girolamo Francastoro

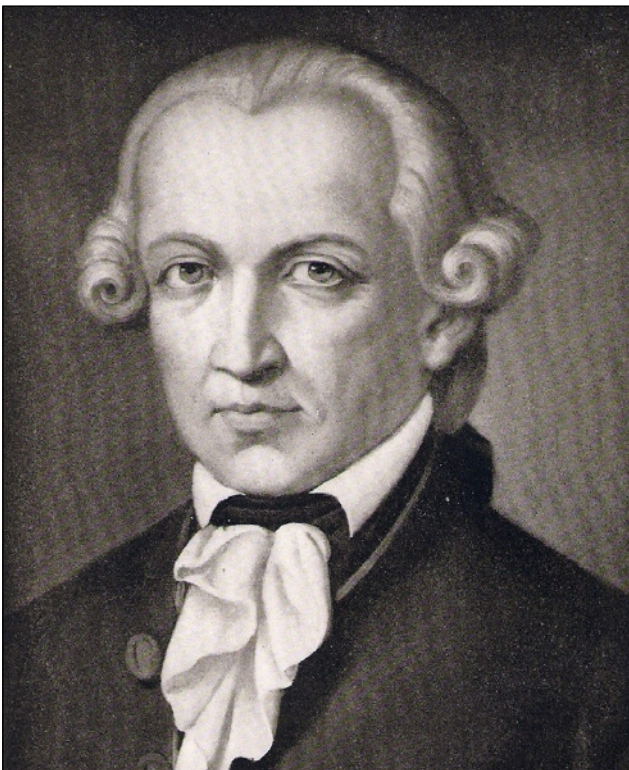


Figura 7. Immanuel Kant

En la pandemia del Coronavirus recordar la figura de Ibn al-Jatib y su tiempo puede ser útil para comprobar, para tomar conciencia, del conjunto de vivencias que aún podemos compartir con seres humanos que vivieron hace casi setecientos años y para recordar, también, que los tiempos de crisis son tiempos propicios para vislumbrar, ojalá seamos capaces de ello, nuevos futuros, nuevos entendimientos por llegar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Von Braun J, Zamagni S, Sorondo MS. The moment to see the poor. *Science*. 2020;368(6488):214
2. Holden Thorp H. Why WHO?. *Science*. 2020;368(6489):341
3. Marías J. Un consejo de Goethe. En: *El curso del tiempo*. Alianza Editorial: Madrid;1998
4. Gottfried RS. *The Black Death. Natural and human disaster in medieval Europe*. Macmillan: Londres;1983
5. Bosch Vila J. Ben al Jatib y Granada. *Al-Qantara*. 1981;2:504-506
6. García Gómez E. *Foco de antigua luz sobre la Alhambra*. Instituto egipcio de estudios islámicos: Madrid;1988
7. Molina López E. *Ibn Al-Jatib*. Comares: Granada; 2001
8. Bueno F. *Los Reyes de la Alhambra*. Ed: Miguel Sánchez: Granada; 2004
9. Vázquez de Benito MC. *La materia médica de Ibn Al-Jatib*. Asociación Española de Orientalistas: Madrid;1979
10. García Granados JA, Girón Irueste F, Salvatierra Cuenca V. *El maristan. Un Hospital Islámico*. Asociación Española de Neuropsiquiatría: Madrid;1989
11. Girón F. El Maristan de Granada y la Medicina del Reino Nazarí. *Actualidad Médica*. 2013;98(790):9-12
12. Piedrola Angulo G. La peste de Granada en el concepto de Ibn al-Jatib. *Actualidad Médica*. 2013;98(790):13-15
13. Ober WB, Aloush N. The Plague at Granada, 1348-1349: Ibn Al-Khatib and Ideas of Contagion. *Bull NY Acad Med* 1982;58(4):418-424
14. López Piñero JM. *La Medicina en la Historia. La esfera de los libros*: Madrid;2002.
15. Arrizabalaga J. La Peste Negra de 1348: los orígenes de la construcción como enfermedad de una calamidad social. *Dynamis* 1991;11:73-117
16. Girón F. Conflictos entre creencias y práctica médica en la España medieval y renacentista. *Revista de Ciencias de las Religiones* 2006;16:47-73
17. Arrizabalaga J. Discurso y práctica médicos frente a la peste en la Europa bajomedieval y moderna. *Revista de Historia Moderna* 1999;17:11-20
18. Arrizabalaga J. Facing the Black Death: perceptions and reactions of university medical practitioners. En: García Ballester L, French RK, Arrizabalaga L. Cunningham Eds. A. *Practical medicine from Salerno to the Black Death*. Cambridge Univ.Press: Cambridge;1994
19. Todorov T. *El espíritu de la Ilustración*. Galaxia Gutemberg: Barcelona;2008
20. Campos A. En el quinientos aniversario del nacimiento de Miguel Servet (1511-2011). *Actualidad Médica* 2011;96(784):79-81

¿Podría el estilo de vida mediterráneo prevenir las complicaciones derivadas de la infección por Covid-19?

Could the Mediterranean lifestyle prevent complications from Covid-19 infection?

Maraver-Romero, R.

Dietista-Nutricionista (Nº Colegiado: AND -00616) y Educadora en Diabetes.

Es bien conocido que la forma en la que nos alimentamos y el estilo de vida que llevamos tiene una influencia directa en nuestro estado de salud, siendo estos factores capaces de alterar diferentes marcadores de enfermedades metabólicas y riesgo cardiovascular como el peso corporal, la presión arterial, la sensibilidad a la insulina, las concentraciones de lipoproteínas en sangre, la inflamación o el estrés metabólico (1).

En este contexto, se ha estudiado mucho el papel protector que podrían tener ciertos patrones dietéticos en la prevención de enfermedades no transmisibles o enfermedades crónicas. Según la OMS los cuatro tipos principales de enfermedades no transmisibles son: las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, las enfermedades respiratorias crónicas y la diabetes (2).

Las enfermedades no transmisibles, representan con diferencia la causa de defunción más importante en el mundo, pues según los datos de la OMS, acaparan un 63% del número total de muertes anuales, es decir cada año matan a más de 36 millones de personas. Además, cerca del 80% de las muertes por enfermedades no transmisibles se concentran en los países de ingresos medios y bajos (2).

Ante esta situación, cobra importancia en los últimos años la investigación sobre patrones dietéticos saludables, así como el efecto que podrían tener las políticas de salud pública en la prevención de estas enfermedades. Es el caso de la evidencia científica que respalda a la dieta mediterránea estableciéndola como un estilo de vida protector frente al desarrollo de estas patologías.

La dieta mediterránea se puede describir como un estilo de vida en el que predomina una dieta caracterizada por el alto consumo de alimentos de origen vegetal como frutas, verduras, legumbres, cereales, frutos secos y semillas. En esta dieta los alimentos deben estar mínimamente procesados, siendo preferentemente de temporada y de cercanía. En la dieta mediterránea se utilizan las frutas frescas como postre en las comidas, siendo también un buen recurso para tomar entre horas. Además, se utiliza el aceite de oliva como la

principal grasa de la dieta. En cuanto al aporte proteico de la dieta destaca, a parte de las legumbres, el consumo de pescado, huevos (4 aprox a la semana), lácteos como el yogur o el queso, siendo el consumo de carne roja el que debe de tener menor frecuencia (1,3).

En este patrón dietético también la bebida de referencia siempre debe ser el agua y las infusiones, aunque el consumo de vino puede estar presente siempre que se consuma con moderación. Por último, los azúcares, dulces y pasteles quedan relegados sólo para tomarlos de forma ocasional (3).

Sin embargo, la dieta mediterránea podría considerarse algo más que unas simples recomendaciones alimentarias. Por la situación geográfica, el estilo mediterráneo se caracteriza por una alta exposición solar al aire libre, por práctica de ejercicio físico a diario (dándole a éste la misma importancia que a una adecuada alimentación), por alta sociabilización, etc. Como expone la Fundación Para la Dieta Mediterránea "Es un estilo de vida equilibrado que recoge recetas, formas de cocinar, celebraciones, costumbres, productos típicos y actividades humanas diversas". (3)

Varias asociaciones médicas de gran relevancia como *The American Diabetes Association* y *The American Heart Association* han recomendado el seguimiento de la dieta mediterránea para mejorar los factores de riesgo cardiovascular y el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 (1).

Los mecanismos por los que la dieta mediterránea produce la mejora de estos factores de riesgo cardiovasculares son sus efectos antiinflamatorios y antioxidantes debido a su alto consumo de alimentos de alta densidad nutricional. El alto consumo de compuestos antioxidantes y antiinflamatorios que tiene esta dieta atenúa la respuesta del sistema inmune a través de la reducción en la producción de citoquinas proinflamatorias al mismo tiempo que aumenta la producción de citoquinas antiinflamatorias (1).

Estos efectos pueden promover un medio antiinflamatorio capaz de mejorar la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos, la función endotelial a nivel vascular, ejerciendo

un papel protector de barrera frente al síndrome metabólico, la diabetes tipo 2 y el desarrollo de aterosclerosis (1).

Por lo tanto, podemos pensar que al tener la dieta mediterránea una alta densidad nutricional gracias a su composición rica en productos de origen vegetal, es una fuente excepcional de micronutrientes, como las vitaminas y los minerales, que tendrán un importante papel en el funcionamiento de nuestro sistema inmunitario.

Basándonos en una revisión reciente sobre el funcionamiento del sistema inmune se expone que “el sistema inmunitario humano requiere micronutrientes, como las vitaminas A, B6, B12, C, D y E, así como cobre, ácido fólico, hierro, selenio y zinc. Estos nutrientes trabajan de forma complementaria, sin las suficientes proporciones de estos, las barreras físicas y las células inmunes de nuestro cuerpo no pueden hacer su trabajo correctamente. En ciertas ocasiones, la ingesta de algunos nutrientes en la dieta puede no ser lo suficientemente alta para reflejar lo que realmente necesita el sistema inmunitario. Existen factores como las infecciones, el estrés y la contaminación que hacen que se produzca una mayor pérdida de esos nutrientes que se almacenan en nuestro cuerpo. Una ligera deficiencia en uno o más de los micronutrientes esenciales puede debilitar sistema inmunitario” (4).

En estos momentos en que la pandemia por la infección por COVID-19 ataca al mundo, la preocupación por tener un sistema inmune que funcione correctamente se hace más patente.

Según los datos de la Organización Mundial de la Salud, la mayoría de las personas (alrededor del 80%) se recuperan de la infección por COVID-19 sin necesidad de tratamiento hospitalario. Sin embargo, de 1 de cada 5 personas que contrae el virus desarrolla una enfermedad grave y tiene dificultad para respirar. Las personas mayores y las que padecen afecciones médicas subyacentes, como hipertensión arterial, problemas cardíacos o pulmonares, diabetes o cáncer tienen más probabilidades de desarrollar una enfermedad grave (5).

Por lo tanto, según los estudios más recientes que se están publicando sobre esta nueva enfermedad, sabemos que los pacientes con enfermedades crónicas tienen un riesgo significativamente mayor de muerte por infecciones del tracto respiratorio que las personas sanas (6).

Ante esos datos, los profesionales de la salud nos preguntamos qué papel protector frente al desarrollo de las complicaciones derivadas de esta infección, podría tener un estilo de vida saludable, como el seguimiento de la dieta mediterránea como modo de vida, en nuestro sistema inmune.

A parte de los efectos beneficiosos que puede tener una dieta saludable sobre nuestro sistema inmune, existe un factor clave que también está muy patente en el estilo de vida mediterráneo que podría prevenir las complicaciones desarrolladas por la infección de COVID-19, el estatus de la vitamina D.

Las concentraciones más altas de 25-hidroxivitamina D reducen el riesgo de muchas enfermedades crónicas, incluidos cánceres, enfermedades cardiovasculares, infecciones crónicas del tracto respiratorio (ITR), diabetes mellitus e hipertensión (6).

Los mecanismos por los que la vitamina D reduce el riesgo de infecciones del tracto respiratorio son: mantenimiento de las uniones estrechas, exterminación de los virus envueltos mediante la inducción de catelicidina y defensinas, y reducción de la producción de citoquinas proinflamatorias por el sistema inmune innato, reduciendo así el riesgo de que se desarrolle una tormenta de citoquinas que acabe provocando una neumonía (6).

Actualmente, los ensayos de observación y suplementación han demostrado que concentraciones más altas de 25-hidroxivitamina D están asociadas con un menor riesgo de dengue, hepatitis, virus del herpes, virus de la hepatitis B y C, virus de inmunodeficiencia humana, infecciones del virus sincitial respiratorio y neumonía (6).

De hecho, la evidencia científica disponible hasta la fecha indica que la suplementación con múltiples micronutrientes con funciones de apoyo inmunitario puede modular la función inmune y reducir el riesgo de infección. Los micronutrientes con la evidencia más fuerte de apoyo inmune son las vitaminas C y D y el zinc (4). En un metanálisis de ensayos controlados aleatorizados, se comprobó que la suplementación con vitamina D reduce la incidencia de infecciones respiratorias agudas (7).

Ante esta fuerte evidencia en la que se comprueba el papel que tiene el status de ciertos micronutrientes está relacionado con el estado de nuestro sistema inmune, importantes entidades médica como la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) han emitido sus recomendaciones recientemente.

En un reciente estudio de la ESPEN sobre el manejo de la nutrición en pacientes con infección por SARS-CoV-2 se recomienda que “la intervención nutricional y la terapia deben considerarse como una parte integral del enfoque para pacientes que desarrollen infección por SARS-CoV-2 tanto en UCI, como en el área de medicina interna así como en la atención sanitaria en general”. En este informe se recogen varias recomendaciones para el manejo nutricional de pacientes con riesgo de sufrir un cuadro severo de infección por COVID-19 en las que están: el chequeo de la malnutrición, la optimización del status nutricional recomendando a los sujetos con malnutrición el asesoramiento dietético con profesionales, la suplementación de vitaminas y minerales como la vitamina D y la práctica de ejercicio regular tomando precauciones en pacientes en cuarentena” (8).

En España, la Academia Española de Nutrición y Dietética y el Consejo General de Colegios Oficiales de Dietistas-Nutricionistas también ha emitido un informe en el que sostiene que “se debería empezar a medir los niveles séricos de vitamina D en pacientes críticos con COVID19 para evaluar si estos niveles se correlacionan con el riesgo de necesidad de ventilación y con la mortalidad, comparando siempre con otros pacientes críticos que tengan niveles adecuados”. En cuanto a la suplementación sistemática para población general, “no se recomienda pero sí en ciertos grupos” (9).

Gracias a los artículos que se están publicando cada día desde que SARS-CoV-2 forma parte de nuestras vidas, tenemos una evidencia importante de que la malnutrición y la obesidad (10) tienen un papel crucial en la probabilidad de que un individuo necesite hospitalización y empeora el pronóstico de la enfermedad, acentuándose estos factores en los grupos socioeconómicos más bajos. Por todo ello, abordar la desnutrición es un paso esencial para no dejar a nadie atrás en la lucha contra el COVID-19 (8).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Panagiotakos DB, Giugliano D. Mediterranean diet for type 2 diabetes: cardiometabolic benefits. *Endocrine*. 2017;56(1):27-32. doi:10.1007/s12020-016-1018-2
2. https://www.who.int/features/factfiles/noncommunicable_diseases/es/
3. <https://dietamediterranea.com/>

4. Gombart, A.F.; Pierre, A.; Maggini, S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients* 2020, *12*, doi:10.3390/nu12010236.
5. <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses>
6. Grant, W.B.; Lahore, H.; McDonnell, S.L.; Baggerly, C.A.; French, C.B.; Aliano, J.L.; Bhattoa, H.P. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients* 2020, *12*, 988.
7. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583. Published 2017 Feb 15. doi:10.1136/bmj.i6583
8. Barazzoni R et al., ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection, *Clinical Nutrition*, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>
9. Postura de la Academia Española de Nutrición y Dietética y del Consejo General de Colegios Oficiales de Dietistas-Nutricionistas. Suplementación con vitamina D durante el distanciamiento social por la crisis sanitaria del COVID19.
10. Petrilli, Christopher & Jones, Simon & Yang, Jie & Rajagopalan, Harish & O'Donnell, Luke & Chernyak, Yelena & Tobin, Katie & Cerfolio, Robert & Francois, Fritz & Horwitz, Leora. (2020). Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. 10.1101/2020.04.08.20057794.

La Medicina Interna ante las crisis sanitarias

Internal Medicine in the face of health crises

Calderón-Sandubete, E. J.¹; Martín-Escalante, M. D.²; Bianchi-Llave, J. L.³

¹ *Presidente de la Fundación Andaluza de Medicina Interna*

² *Presidenta de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna*

³ *Vicepresidenta de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna*

En diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, en el centro de China, hizo su irrupción un nuevo betacoronavirus que se ha extendido hasta alcanzar proporciones de pandemia en poco tiempo. Desde el inicio de la alerta por este nuevo coronavirus, que ha sido denominado SARS-CoV-2, hasta el 8 de mayo de 2020 se habían notificado en España 223578 casos de COVID-19, denominación que ha recibido la enfermedad producida por este virus, de los que un 54,6% requirió ingreso hospitalario y de estos un 9,2% atención en UCI (Informe nº 100 del ISCIII). Hasta esa fecha se habían contabilizado un total de 26478 muertes (11,8% de los casos registrados). Estas cifras concentradas en menos de 3 meses demuestran la gran presión sobre el sistema sanitario en general y los hospitales en particular que ha supuesto esta pandemia en España. Sin embargo, estos datos probablemente solo muestran la punta del iceberg del problema real ya que, en esta situación, con un nivel de saturación muy alto del sistema sanitario, la mayoría de los casos leves se mantuvieron en su domicilio sin confirmación diagnóstica y no habrá una estimación del número de casos asintomáticos hasta que no se disponga de información de estudios seroepidemiológicos realizados a nivel poblacional.

Los datos clínicos disponibles muestran que aunque el SARS-CoV-2 afecta sobre todo a los pulmones, una de sus principales características que lo diferencia de otras infecciones víricas es su capacidad de afectar numerosos órganos mostrando por ello una gran diversidad de síntomas y manifestaciones clínicas. De esta forma se han descrito manifestaciones neurológicas (anosmia, migrañas, convulsiones, ictus), coagulopatías (trombosis y hemorragias), fracaso renal agudo, afectación cardíaca (miocarditis, arritmias, infartos), afectación hepática y digestiva (náuseas, diarreas) y en los casos más graves una respuesta inmunitaria descontrolada que puede ocasionar un fallo multiorgánico.

Tanto la gran presión asistencial que esta pandemia ha supuesto para los hospitales como la heterogénea forma de manifestarse la enfermedad han puesto en evidencia el papel fundamental de la especialidad para el Sistema Sanitario Nacional y han situado a la Medicina Interna en primera línea en la lucha contra esta pandemia. Esta situación no es nueva para la Medicina Interna ya que por su visión integral y sólida formación de sus especialistas le ha permitido adaptarse y dar respuesta a los diferentes desafíos y crisis que se han sucedido en los últimos años. En este sentido, cabe recordar el papel de la Medicina Interna para afrontar en su momento la

epidemia del SIDA, una de las grandes pandemias del siglo XX que producía la muerte del 80% de los afectados antes de que dispusiéramos de tratamientos efectivos pero que se calcula que afecta actualmente a cerca de 40 millones de personas en todo el mundo.

Sin embargo, hay que reconocer que mientras que en la epidemia de la infección por el VIH estuvimos solos, en la crisis de SARS-CoV-2 no lo hemos estado, destacando el papel de los Médicos de Atención Primaria, Urgencias, Neumología, Cuidados Intensivos entre otros, amén del papel fundamental de la Enfermería y otros estamentos sanitarios. En este sentido, sirva de ejemplo la labor que se desarrolló en los pabellones de la Feria de Madrid (IFEMA) levantando un hospital en un tiempo record de 48 horas que permitió atender hasta su cierre 41 días después a 3812 pacientes con COVID-19. El éxito del que se conoció como "Hospital Milagro" que fue dirigido a la sazón por un Internista, que fuera Presidente de la Sociedad Española de Medicina Interna, el Prof. Antonio Zapatero, se debió al trabajo coordinado de 392 médicos de muy diversas especialidades y 25 médicos recién graduados que actuaban de informadores, sin olvidar al personal de enfermería, auxiliares de clínica, celadores y técnicos de radiología y laboratorio.

El SARS-CoV-2 es hasta el momento el séptimo coronavirus identificado capaz de provocar enfermedad en la especie humana. Aunque aún no está claro, parece que, como en el caso de otros coronavirus, proceda de un reservorio animal y pueda tener una estacionalidad invernal. Estos dos aspectos tienen importancia epidemiológica y clínica ya que el virus en su salto a la especie humana puede por una parte estar mutando para acondicionarse al nuevo huésped humano y producir nuevas formas de manifestación clínica, pero también puede estar seleccionando una población tolerante a su infección. Por otra parte, la presencia de estacionalidad plantearía el riesgo de su reaparición en forma epidémica en años sucesivos. Todo ello obliga a continuar alerta frente a este nuevo patógeno. Además, no podemos olvidar las secuelas que los sujetos que han superado las formas graves de COVID-19 puedan presentar y que son actualmente totalmente desconocidas. En este escenario el papel de la Medicina Interna se revela de nuevo fundamental en la era post-COVID-19, sumándose al que ya desempeña junto a la Atención Primaria afrontando la que era considerada la "última pandemia" del siglo XXI, constituida por los pacientes con pluripatología, cronicidad y fragilidad, los más vulnerables al SARS-CoV-2.

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES DE ACTUALIDAD MÉDICA

NORMAS GENERALES

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

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

RESPONSABILIDADES Y ASPECTOS ÉTICOS EN LA PUBLICACIÓN

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

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

INVESTIGACIÓN HUMANA Y ANIMAL

Toda información identificativa no deberá ser publicada en declaraciones escritas, fotografías o genealogías. Asimismo, no se podrán revelar nombres de pacientes, iniciales o números de historia clínica en materiales ilustrativos. Las fotografías de seres humanos deberá ir acompañadas de un consentimiento informado de la persona y que dicha persona revise el manuscrito previo a su publicación, en el caso de que dicho paciente pueda ser identificado por las imágenes o los datos clínicos añadidos en dicho manuscrito. Los rasgos faciales no deben ser reconocibles. El Comité Editorial puede requerir a los autores añadir una copia (PDF o papel) de la aprobación de un Comité de Ética en el caso de trabajos con experimentación animal o ensayos clínicos (pacientes, material de pacientes o datos médicos), incluyendo una traducción oficial y verificada de dicho documento. Se debe especificar en la sección ética que todos los procedimientos del estudio recibieron aprobación ética de los comités de ética relevantes

correspondientes a nivel nacional, regional o institucional con responsabilidad en la investigación animal/humana. Se debe añadir igualmente la fecha de aprobación y número de registro. En caso de que no se hubiera recibido la aprobación ética, los autores deberán explicar el motivo, incluyendo una explicación sobre la adherencia del estudio a los criterios propuestos en la Declaración de Helsinki. (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>).

AUTORÍA

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

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

REVISIÓN CIEGA POR PARES

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

LICENCIAS

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de un manuscrito son responsables de reconocer y revelar cualquier conflicto de intereses, o potencial conflicto de intereses, que pueda sesgar su trabajo, o pudiera ser percibido como un sesgo en su trabajo, así como agradecer todo el apoyo financiero y colaboraciones personales. *ACTUALIDAD MÉDICA* se adhiere a las directrices del *International Committee of Medical Journal Editors*, que está disponible en <http://www.icmje.org>, incluyendo aquellas de conflicto de intereses y de autoría. Cuando exista conflicto de intereses, deberá ser especificado en la Página de Título. De igual forma, el impreso de Conflicto de Intereses (ver impreso) deberá ser rellenado, firmado por todos los autores y remitido al editor *ACTUALIDAD MÉDICA*. Los autores deberán mencionar el tipo de relación e implicación de las Fuentes financiadoras. Si no existe conflicto de intereses, deberá especificarse igualmente. Cualquier posible conflicto de intereses, financiero o de cualquier otro tipo, relacionado con el trabajo enviado, deberá ser indicado de forma clara en el documento o en una carta de presentación que acompañe al envío.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

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

ENVÍO DE MANUSCRITOS

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

El envío de manuscritos a la revista a través de la plataforma disponible no conlleva ningún tipo de cargo de envío. La eventual aceptación de un manuscrito no conlleva ningún cargo por parte del autor para justificar la edición del mismo.

NORMAS ESPECÍFICAS PARA CADA TIPO DE ARTÍCULO

ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

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

La extensión máxima del texto será de 3000 palabras que deberán dividirse en las siguientes secciones: Introducción, Material y Métodos, Resultados, **Discusión** y Conclusiones. Además deberá incluir un resumen de una extensión máxima de 300 palabras estructurado en Objetivos, Métodos, Resultados, Conclusiones. Se acompañará de 3 a 6 palabras clave, recomendándose para las mismas el uso de términos MeSH

(Medical Subject Headings de Index Medicus/Medline disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/meshbrowser.cgi>.) y de términos del Índice Médico Español. Para la redacción de los manuscritos y una correcta definición de palabras médicas le recomendamos consulten el *Diccionario de Términos Médicos* editado por la Real Academia Nacional de Medicina. En total se admitirán hasta 40 referencias bibliográficas siguiendo los criterios Vancouver (ver más adelante). El número máximo de tablas y figuras permitidas será de 6. Una figura podrá estar a su vez formada por una composición de varias.

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

ARTÍCULO ORIGINAL DE DOCENCIA

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

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

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

ARTÍCULO DE REVISIÓN

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

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

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

CASOS CLÍNICOS

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

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

CARTAS AL EDITOR

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

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

CRÍTICA DE LIBROS

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

CARACTERÍSTICAS FORMALES EN LA REDACCIÓN DEL MANUSCRITO

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

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

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

· Página inicial o Página de Título

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

- Nombre y Apellidos de los autores

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

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

- Título breve: Sin superar los 50 caracteres

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

· Segunda página o Página de Resumen y palabras clave

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

A continuación se incluirán de 3 a 6 palabras clave.

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

Siguiendo las mismas recomendaciones anteriormente descritas pero en Inglés.

· Texto y Cuerpo del manuscrito con sus diferentes apartados

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

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

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

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

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

- Agradecimientos

- Referencias o Bibliografía: Se incluirán las citas que el autor o autores hayan utilizado en la elaboración del manuscrito y quede constancia de ellas en el texto. Deberán ser ordenadas según su aparición en el texto y ser incluidas dentro del mismo entre paréntesis y con números arábigos. En general, se deberán referenciar siguiendo las normas Vancouver. Se expresan

diferentes ejemplos a continuación para facilitar la labor de los autores. En caso de que su tipo de cita no aparezca entre los ejemplos le rogamos revise las normas Vancouver.

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

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

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

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

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

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

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

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

-Tablas

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

-Figuras

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

DERECHOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL Y PROCESO EDITORIAL

COPYRIGHT

La Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental, como propietaria de la revista *ACTUALIDAD MÉDICA* será responsable de custodiar los derechos de autoría de cada manuscrito. Los autores serán requeridos a completar un documento en lo que concierne a derechos de autoría y la transferencia de estos derechos a la revista *ACTUALIDAD MÉDICA* (mirar documento). El autor corresponsal está obligado a declarar si alguno de los autores es empleado del Gobierno de Reino Unido, Canadá, Australia o Estados Unidos de América o si tiene

algún tipo de relación contractual con estas instituciones. En el caso de que un autor sea empleado de Estados Unidos de América, deberá especificar el número de contrato, así como si la investigación ha recibido fondos de Estados Unidos.

La firma y acuerdo de copyright incluye:

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

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

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

PROCESO EDITORIAL Y REVISIÓN

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

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

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

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

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

AGRADECIMIENTOS

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

POLÍTICA EDITORIAL Y PUBLICIDAD

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

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

El Comité Editorial.

4 de junio de 2018.

ACTUALIDAD M É D I C A

www.actualidadmedica.es



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



**Real Academia de Medicina
de Sevilla**



**Real Academia de Medicina
de Cádiz**

Publicación coordinada por:

