

MEDICINA · BALEAR

PUBLICACIÓ DE LA REIAL ACADEMIA DE MEDICINA DE LES ILLES BALEARS

Análisis descriptivo del tratamiento quirúrgico de la inestabilidad patelofemoral

Riesgo cardiovascular determinado mediante el modelo REGICOR
y edad del corazón en trabajadores de diferentes sectores productivos

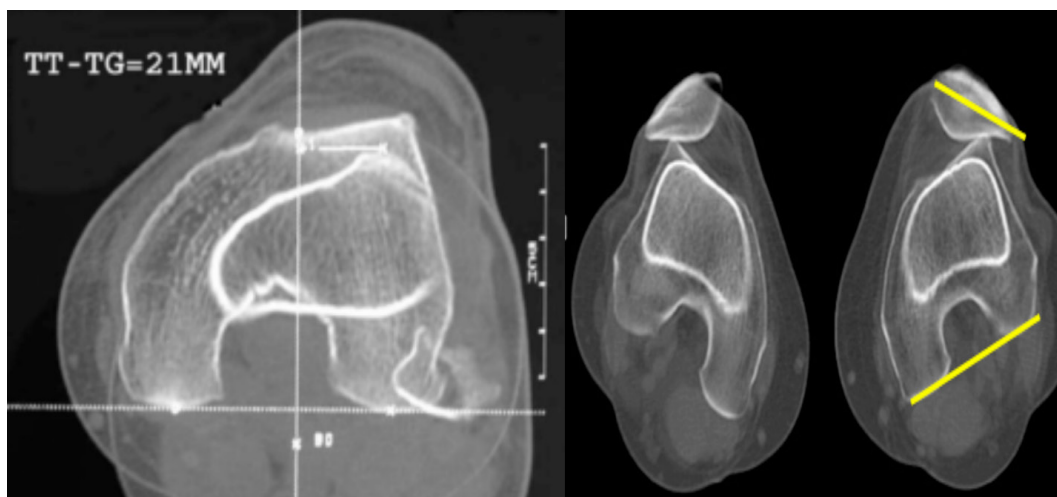
Evaluación del tiempo de espera óptimo para la colocación de implantes dentales
tras elevaciones de seno maxilar (ESM) con un injerto compuesto por hueso autólogo y biomaterial

La estimulación de PGC-1 α a través de MC1R en el melanoma
aumenta la biogénesis mitocondrial y la respuesta antioxidante

Diagnóstico precoz del cáncer de cérvix

Valoració actual del screening del càncer de pròstata
i dels criteris diagnòstics i terapèutics dels casos de baix risc

Caso anatomopatológico: varón de 70 años con infartos cerebrales múltiples y masa intracardíaca



Medicina Balear, òrgan de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears, va aparèixer el 1986 amb l'objectiu de donar curs a les inquietuds científiques i fomentar l'esperit d'investigació dels professionals de la sanitat balear i amb la pretensió suplementària de projectar en la societat temes d'interès sanitari.

Medicina Balear publica en català, castellà o anglès treballs originals, articles de revisió, cartes al director i altres escrits d'interès relacionats amb les ciències de la salut i presta particular atenció als treballs que tinguin per àmbit les Illes Balears i altres territoris de la conca mediterrània occidental. La revista sotmet els originals a la revisió anònima per al menys dos experts externs (peer review).



El material científic publicat a **Medicina Balear** resta protegit per drets d'autor. **Medicina Balear** no és responsable de la informació i opinions dels autors.

Aquesta obra -llevat que s'indiqui el contrari en el text, en les fotografies o en altres il·lustracions- és subjecta a la llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 3.0 Espanya de Creative Commons; <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/>. Així, doncs, s'autoritza al públic en general a reproduir, distribuir i comunicar l'obra sempre que se'n reconegui l'autoria i l'entitat que la publica i no se'n faci un ús comercial ni cap obra derivada.

Medicina Balear es troba incorporada a la Biblioteca Digital de les Illes Balears, de la Universitat de les Illes Balears, i està inclosa en les bases de dades següents: Latindex (catàleg), Dialnet, Índice Médico Español, DOAJ, Imbiomed



Índice
Médico
Español

Dialnet

latindex

DOAJ
DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS



EDITA

Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears



www.ramib.org

Campaner, 4, baixos. 07003 Palma de Mallorca Tel. 971 72 12 30 Email: info@ramib.org
Pàgina web: <http://www.ramib.org>

Dipòsit Legal: PM 486 - 95

eISSN: 2255 - 0569

Disseny i maquetació

Intelagencia Publicitat - www.intelagencia.es - intelagencia@intelagencia.es

MEDICINA · BALEAR

Publicació quadrimestral de ciències de la salut de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears

Director Macià Tomàs Salvà,
Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears (RAMIB)

CONSELL EDITORIAL

Subdirector	A. Arturo López González, <i>RAMIB</i>
Secretari de la publicació	Joan March Noguera, <i>RAMIB</i>
Editor científic	Marta Couce Matovelle, <i>Case Western Reserve University</i>
Assessors editorials	José A. Guijarro Pastor, <i>AEMET</i> · Jaume Rosselló Mir, <i>UIB</i>
Redactor en cap	J. L. Olea Vallejo, <i>RAMIB</i>
Vocals	Antoni Aguiló Pons, <i>Universitat de les Illes Balears</i> · Bartolomé Burguera González, <i>Cleveland Clinic (Ohio)</i> · Amador Calafat Far, <i>Socidrogalcohol</i> · Carlos Campillo Artero, <i>Universitat Pompeu Fabra</i> · Valentín Esteban Buedo, <i>Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana</i> · Carmen González Bosch, <i>Universitat de València</i> · Miguel A. Limon Pons, <i>Institut Menorquí d'Estudis</i> · Virgili Páez Cervi, <i>Bibliosalut</i> · Lucio Pallarés Ferreres, <i>Hospital Son Espases, Ibsalut</i> · Ignacio Ricci Cabello, <i>University of Oxford</i> · Guillermo Sáez Tormo, <i>Universitat de València</i> · M ^a Teófila Vicente Herrero, <i>IUNICS</i>

CONSELL CIÈNTIFIC

M^a José Anadón Baselga (*Universidad Complutense de Madrid*), Miquel Capó Martí (*Universidad Complutense de Madrid*), Antonio Coca Payeras (*Universitat de Barcelona*), James Drane (*Edinboro University*), Leopoldo Forner Navarro (*Universitat de València*), Alexandre García-Mas, (*Universitat de les Illes Balears*), Antoni Gelabert Mas (*Universitat Autònoma de Barcelona*), Joan Grimalt Obrador (*Consell Superior d'Investigacions Científiques, CSIC*), Federico Hawkins Carranza (*Universidad Complutense de Madrid*), Joan Carles March Cerdà (*Escuela Andaluza de Salud Pública, EASP*), Gabriel Martí Amengual (*Universitat de Barcelona*), Jasone Monasterio Aspiri (*Universitat Autònoma de Barcelona*) Rosa Pulgar Encinas (*Universidad de Granada*), Ciril Rozman (*Universitat de Barcelona*).

Amb la col·laboració de



www.medicinabaleaar.org



PREMIOS Y BECAS

PREMIOS DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA 2014

El jurado calificador, reunido el día 4 de junio del presente, acordó la concesión de los siguientes premios correspondientes al año 2014, dotados de 1.500 euros cada uno:

- **PREMIO MATEU ORFILA**

Se declara desierto al no haberse recibido ningún trabajo optante.

- **PREMIO DAMIÀ CARBÓ**

Al **Dr. José Reyes Moreno** como primer autor por el trabajo *"Resultados del programa piloto de investigación para el diagnóstico precoz de cáncer de colon y recto de les Illes Balears"*.

- **PREMIO METGE MATAS**

A la **Dra. Joana Nicolau Ramis** como primera autora del artículo titulado *"Eating disorders are frequent among type 2 diabetic patients and are associated with worse metabolic and psychological outcomes: results from a cross-sectional study in primary and secondary care settings"*. Published online 05 April 2015.

BECAS Y PREMIOS

La junta facultativa de la *Fundació Patronat Científic del Il·lre. Col·legi Oficial de Metges de les Illes Balears*, acordó por unanimidad la concesión de las siguientes becas:

- **BECAS BANC SABADELL DE ROTACIÓN EXTERNA**

En hospitales extranjeros, dotadas cada una con 3.000€

Dra. Elena Sevillano Fernández. Finalizado el 4º año de residencia en el Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitari Son Espases. Objetivo: Estudio molecular del cáncer urotelial vesical. Destino: *Dana-Faber Cancer Institute*, Boston, USA.

Dr. Héctor Julián Canaval Zuleta. Finalizada la residencia en el Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Son Llàtzer. Objetivo: Disección endoscópica submucosa de los tumores gastro-cólicos. Destino: *National Cancer Center*, Tokio, Japón.

En hospitales españoles, dotadas cada una con 1.500€

Dra. Andrea Álvarez García. Médico residente de 4º año en el Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Son Espases. Destino: Cuidados Intensivos Pediátricos en el Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Dra. María Mondragón Navarro. Finalizado el 4º año de residencia en el Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitari Son Espases. Destino: Unidad de Marcapasos y Electrofisiología en el Hospital Universitario de Donostia, San Sebastián.

- **BECAS DE INNOVACIÓN**

Estancias en hospitales extranjeros, dotadas de 3.000€

Dra. Leyre Bento de Miguel. Médico adjunto en el Servicio de Hematología, Hospital Universitari Son Espases. Proyecto: Implementación de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Destino: *Fred Hutchinson Cancer Research Center*, Seattle, USA.

Dra. María Riera Sagrera. Jefe de Sección del Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitari Son Espases. Proyecto: Implementación de un programa de oxigenación por membrana de circulación extracorpórea (ECMO) en un hospital de tercer nivel. Destino: *University Hospital South Manchester*, UK.

Estancias en hospitales nacionales, dotadas de 1.500€

Dra. Lily Aurora Cáceres Minaya. Facultativo Especialista de Área en Geriátrica, Hospital Sant Joan de Déu. Proyecto: Análisis de las defunciones de pacientes ingresados en una unidad geriátrica. Destino: Hospital Universitario La Paz, Madrid.

- **PREMIO MUTUAL MÉDICA AL MEJOR PROYECTO DE TESIS DOCTORAL**

Dotada con 2.000€

Dra. Carmen Garcías de España. Médico residente del Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitari Son Espases. Tema: "Registro de mutaciones BRCA en población balear e identificación de nuevos genes implicados en el cáncer de mama/ovario hereditarios".

MEDICINA • BALEAR

PUBLICACIÓ DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE LES ILLES BALEARS

www.medicinabaleaar.org

SUMARI

EDITORIAL

- Medicina personalitzada, de precisió o P4: Que és tot això?** ————— 8-9
Àlvar Agustí

ORIGINALS

- Análisis descriptivo del tratamiento quirúrgico de la inestabilidad patelofemoral** ————— 10-16

Serafín Lirola-Palmero, Francisco José Marín-Vives, Josep Oriol Gimferrer-Arriaga, Matías José Esteras-Serrano, Luis Camacho-Castro

- Riesgo cardiovascular determinado mediante el modelo REGICOR y edad del corazón en trabajadores de diferentes sectores productivos** ————— 17-26

Sheila García Agudo, Katrina Riera Routon, Nerea Gambí Pisonero, Antonio Siquier Cantallops, María José Díaz Mora, Irene Campos González

- Evaluación del tiempo de espera óptimo para la colocación de implantes dentales tras elevaciones de seno maxilar (ESM) con un injerto compuesto por hueso autólogo y biomaterial** ————— 27-35

M. Ramos-Murguialday, J. Caubet Biayna, J.M. Ramis, M. Morey Mas, M. Monjo

- La estimulación de PGC-1 α a través de MC1R en el melanoma aumenta la biogénesis mitocondrial y la respuesta antioxidante** ————— 37-42

Mercedes Nadal, Jorge Sastre, Margalida Torrens, Marta Abrisqueta, María Castejón, Jordi Oliver, Pilar Roca

ARTICLE ESPECIAL

- Diagnóstico precoz del cáncer de cérvix** ————— 43-47

Javier Cortés, Mariana Oliveras, Gabriel Ferret, Ana Forteza

REVISIÓ

- Valoració actual del screening del càncer de pròstata i dels criteris diagnòstics i terapèutics dels casos de baix risc** ————— 48-54

Antoni Gelabert Mas

ESTUDI DE CASOS

- Varón de 70 años con infartos cerebrales múltiples y masa intracardiaca** ————— 55-59

Carmen Garcías de España, Elena Timoner Salvà, Trajche Ivanovski Ivanovski, Manuel del Río Vizoso, Cristina Gómez Bellvert, Inés Legarda Ramírez

Seguro de Automóvil



Porque cuando se queda sin coche, es cuando más ayuda necesita



Así funcionan nuestras nuevas coberturas exclusivas:

¿Tiene un problema con el coche y necesita que alguien le acerque al taller?

Nosotros lo hacemos

¿No sabe cómo volver a casa después?

Nosotros le llevamos

Y en caso de siniestro total, ¿cómo va a moverse?

Con el coche de sustitución que A.M.A. pondrá a su disposición

Así de fácil y así de claro.

Confíe en la experiencia de A.M.A. y disfrute del mejor servicio con total tranquilidad.

A.M.A. PALMA DE MALLORCA Barón de Pinopar, 10 Tel. 971 71 49 82 pmallorca@amaseguros.com



LA CONFIANZA ES MUTUAL
www.amaseguros.com 902 30 30 10



MEDICINA • BALEAR

SCIENTIFIC JOURNAL OF THE ROYAL ACADEMY OF MEDICINE OF THE BALEARIC ISLANDS

www.medicinabaleaer.org

CONTENTS

EDITORIAL

- Personalized Medicine, Precision Medicine or P4: what about that?** _____ 8-9
 Àlvar Agustí

ORIGINAL ARTICLES

- Descriptive analysis of surgical treatment of Patellofemoral Inestability** _____ 10-16

Serafín Lirola-Palmero, Francisco José Marín-Vives, Josep Oriol Gimferrer-Arriaga, Matías José Esteras-Serrano, Luis Camacho-Castro

- Cardiovascular Risk determined by the Framingham Risk Calculator calibrated to the Spanish Population (REGICOR) and Heart Age in Workers of different Industrial Sectors** _____ 17-26

Sheila García Agudo, Katrina Riera Routon, Nerea Gambí Pisonero, Antonio Siquier Cantalops, María José Díaz Mora, Irene Campos González

- Evaluation of the ideal dental implant time insertion after sinus lift using a mixture of autologous bone and biomaterial** _____ 27-35

M. Ramos-Murguialday, J. Caubet Biayna, J.M. Ramis, M. Morey Mas, M. Monjo

- The PGC-1 α stimulation through MC1R in melanoma increases mitochondrial biogenesis and antioxidant response** _____ 37-42

Mercedes Nadal, Jorge Sastre, Margalida Torrens, Marta Abrisqueta, María Castejón, Jordi Oliver, Pilar Roca

SPECIAL ARTICLES

- Cervical cancer early diagnosis** _____ 43-47

Javier Cortés, Mariana Oliveras, Gabriel Ferret, Ana Forteza

REVIEW

- Current rating Prostate Cancer screening and diagnostic and therapeutic criteria for low-risk cases** _____ 48-54

Antoni Gelabert Mas

CASE ESTUDIES

- Seventy years old male with multiple brain damage and intracardiac mass** _____ 55-59

Carmen Garcías de España, Elena Timoner Salvà, Trajche Ivanovski Ivanovski, Manuel del Río Vizoso, Cristina Gómez Bellvert, Inés Legarda Ramírez

Medicina personalitzada, de precisió o P4: Que és tot això?

Personalized Medicine, Precision Medicine or P4: what about that?

Àlvar Agustí

*Instituto del Tòrax. Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona.
CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES)*

La Medicina Personalitzada (MP) està de moda. Tant és així que, a petició del president Barack Obama, el Congrés nord-americà acaba d'aprovar una llei per impulsar la recerca sobre l'anomenada "medicina de precisió" (un sinònim de MP), per suposat dotada amb una partida pressupostària bilionària (en dòlars americans)¹. Es oportú, doncs, preguntar-se que és el que té d'especial la MP si, des de fa més de 2.000 anys la relació entre un metge i un malalt, faltaria més, ha estat sempre "personalitzada"!

Per altra banda, la MP té una sèrie d'implicacions biològiques, mèdiques, farmacèutiques, socials, legals i ètiques gens menors². En aquest Editorial faig un breu repàs de totes aquestes qüestions. Recomano al lector interessat en ampliar aquests coneixements la lectura d'un article sobre el tema recentment publicat, en el que basaré molts dels meus comentaris aquí².

La pràctica mèdica tradicional ha estat fins ara (i, de moment, continua estant) bàsicament "reactiva", doncs majoritàriament tracta de curar o pal·liar las malalties humanes, un cop aquestes ja han aparegut; poques vegades abans de que ho facin, encara que és vera que hi ha alguns exemples de "medicina profilàctica" (tractament de la hipertensió arterial i/o de la hipercolesterolèmia per reduir el risc cardiovascular). La clonació del genoma humà al 2001³, el desenvolupament posterior de sistemes analítics d'alta eficiència ("high throughput") que permeten l'anàlisi de milers de molècules a la vegada⁴ i l'aparició d'eines informàtiques cada vegada més potents i ràpides⁵ està impulsant una nova forma de medicina anomenada Medicina P4⁶. Aquest terme, proposat per Galas i Hood a l'Institut de Biologia de Sistemes de Seattle (Washington, EEUU), pretén descriure una nova forma de medicina (medicina P4, un altre sinònim de MP o medicina de precisió) basada en la **P**ersonalització, **P**redictió, **P**revenió i **P**articipació del malalt o individu que, en definitiva, és un malalt en potència⁶. Aquest enfocament pot suposar un canvi radical a la pràctica mèdica del futur (poder no tant llunyà)⁷ perquè, a diferència de la medicina tradicional que reacciona en front de l'aparició d'una malaltia, la medicina P4 pretén ser *predictiva* i centrada en la preservació de la salut (no en la malaltia) a través de: (1) la seva capacitat de predir el risc *individual* (és a dir, basada en l'estudi del genoma de cada persona³ de patir una malaltia (o respondre a un tractament); (2) intervenir profilàcticament com a conseqüència d'aquesta predicció; i, (3) requerir la participació activa del pacient/persona en el procés

de presa de decisions i compliment de les intervencions acordades⁶. No podem deixar d'esmentar que l'actual "medicina personalitzada" troba en seu antecedent immediat en la "medicina predictiva", concepte formulat el 1980 pel Prof. Jean Dausset, Premi Nobel de Medicina i acadèmic d'honor de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears, en base als seus treballs precursors sobre el sistema HLA.

La medicina P4 aborda la complexitat biològica de les malalties humanes a partir de tres premisses fonamentals (**Figura 1**): (1) la relació entre el *genoma* (és a dir, la constitució genètica de cada individu³ i el *exposoma* (és a dir, el conjunt de elements ambientals que poden influir sobre el genoma⁸; (2) el paper modulador de *xarxes biològiques* (DNA, RNA, proteïnes, metabòlits, cèl·lules, òrgans) que faciliten o restringeixen les reaccions moleculars^{9,10}; i, (3) la *integració multinivell* (molècules, cèl·lules, òrgans, cos, ambient) d'aquesta informació biològica a través d'eines *bioinformàtiques*². Pot semblar que això de la medicina P4 és ciència ficció, però ja existeixen alguns exemples pràctics que demostren la seva viabilitat¹¹.

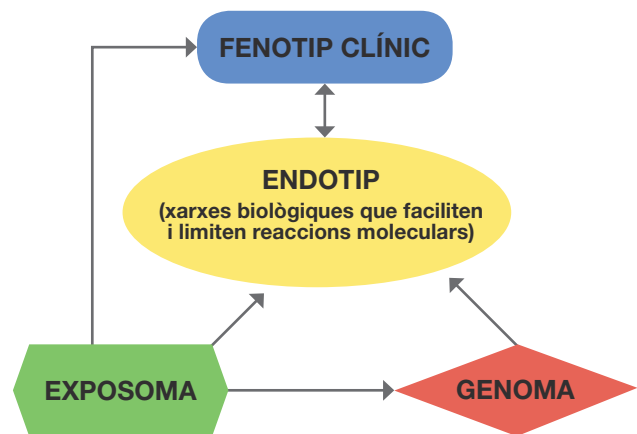
Els beneficis teòrics d'aquesta medicina P4 (o MP o Medicina de Precisió) són múltiples i importants⁶, incloent: (1) la possibilitat d'adquirir de forma continua i processar ràpidament bilions de dades biològiques de potencial rellevància clínica en cada individu de la societat ("big data")²; (2) fer això de forma longitudinal a cada persona, el que pot permetre la detecció precoç d'una malaltia i la monitorització de l'eficàcia terapèutica en cada malalt¹¹; (3) la possibilitat de crear una nova classificació de les malalties humanes que substitueixi l'eficàcia, basada en l'anomenat "*Paradigma osleriana*" (en reconeixement a Sir William Osler, uns dels pares de la medicina actual)¹². Aquesta classificació osleriana (la que hem estudiat tots a la facultat) està basada en els símptomes de la malaltia i el principal òrgan afectat. Pel el contrari, la nova classificació "post-genòmica" estaria basada en les alteracions genètiques, epigenètiques i biològiques que sovint comparteixen malalties que, ara per ara, són considerades malalties diferents i que, en realitat, constitueixen manifestacions clíniques diferents de la mateixa alteració molecular (**Figura 1**)¹³; i, (4) facilitar el desenvolupament de nous fàrmacs basats en el coneixement d'aquestes xarxes moleculars multinivell i la realització d'assaigs clínics *in silico* (en l'ordinador). Tot això ha de permetre la identificació de noves dianes terapèutiques i escurçar el temps i eñ cost necessaris pel el desenvolupament de noves alternatives terapèutiques¹⁴.

Aquests beneficis teòrics tenen un cost potencialment important, però. Hi ha aspectes ètics, legals i socials (*"Ethical, Legal and Social Issues"* o *ELSI*) molt rellevants¹⁵. Per donar només un exemple, si realment la MP pot predir el risc de patir una malaltia determinada en un individu jove (encara sa) en els propers 20 anys, qui té (o hauria de que tenir) "dret legal" a saber? la parella? l'empresa on treballa? La companyia d'assegurances? L'administració²². Per altra banda, l'estructura i organització dels sistemes de salut, així com la formació i educació dels seus professionals (metges, infermeres, tècnics, fisioterapeutes, altres), haurà de canviar per adaptar-se a aquestes noves circumstàncies². Igualment, el paradigma de recerca mèdica tradicional (l'assaig clínic), basat en estudiar *grups* de malalts relativament homogenis, hauria de canviar si volem estudiar *un únic* malalt (o individu, malalt potencial). En aquest context, les aliances (*"partnership"*) entre l'acadèmia i la indústria es faran imprescindibles². Finalment, aquest enfocament ofereix grans oportunitats a la indústria farmacèutica per desenvolupar fàrmacs més eficients i segurs però, al mateix temps, redueix el "tamany del mercat" potencial d'aquests fàrmacs². Tots aquests i altres aspectes han d'ésser que ser considerats en detall i resolts d'una manera o d'un altre².

En conclusió, la MP (o medicina de precisió o medicina P4) està a la cantonada⁷. El seu gran valor afegit és la *capacitat de predicció* (i per tant, d'intervenció precoç) de les malalties (o de la resposta terapèutica) en un *individu* concret (no en un *grup* d'individus com és ara el cas dels resultats dels

assaigs clínics tradicionals, resultats en els que basem tota la actual *medicina basada en la evidència*)¹⁶. Cal tindre en compte, però, que caldran canvis legislatius, socials, ètics, organitzatius i industrials importants. En els darrers 100 anys, la medicina ha avançat molt més que en els 2.000 anys previs. Basta pensar en el canvi que va suposar la introducció de la anestèsia, asèpsia, antibiòtics, ... TAC, RNM, ecografia, etc. La clonació del genoma humà al 2011³ i l'espectacular desenvolupament tecnològic i informàtic dels darrers anys permeten, faciliten i estimulen una autèntica revolució mèdica. Estem vivint temps apassionants. No se'ls perdin!

Figura 1: Esquema representatiu de les interaccions entre ambient (exposoma) i genètica (genoma) a través de diverses xarxes biològiques multinivell (endotip) que, finalment, determinen la presentació clínica (fenotip) de les malalties. Modificat de la referència¹⁷.



Bibliografia

- Collins FS, Varmus H. A New Initiative on Precision Medicine. *New England Journal of Medicine* 2015 Jan 30.
- Agusti A, Anto JM, Auffray C, Barbe F, Barreiro E, Dorca J, et al. Personalized Respiratory Medicine: Exploring the Horizon, Addressing the Issues. *Am J Respir Crit Care Med* 2015 Feb 15;191(4):391-401.
- Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001 Feb 16;291(5507):1304-51.
- Georgiou G, Ippolito GC, Beausang J, Busse CE, Wardemann H, Quake SR. The promise and challenge of high-throughput sequencing of the antibody repertoire. *Nat Biotechnol* 2014 Feb;32(2):158-68.
- Cases M, Furlong LI, Albanell J, Altman RB, Bellazzi R, Boyer S, et al. Improving data and knowledge management to better integrate health care and research. *J Intern Med* 2013 Oct;274(4):321-8.
- Galas DJ, Hood L. Systems biology and emerging technologies will catalyze the transition from reactive medicine to predictive, personalized, preventive and participatory (P4) medicine. *IBC* 2009;1(6):1-4.
- Sobradillo P, Pozo F, Agusti A. P4 Medicine: the Future Around the Corner. *Arch Bronconeumol* 2011 Jan;47(1):35-40.
- Vrijheid M. The exposome: a new paradigm to study the impact of environment on health. *Thorax* 2014 Jun 6;69(9):876-8.
- Kohl P, Crampin EJ, Quinn TA, Noble D. Systems biology: an approach. *Clin Pharmacol Ther* 2010 Jul;88(1):25-33.
- Diez D, Agusti A, Wheelock CE. Network Analysis in the Investigation of Chronic Respiratory Diseases: from Basics to Application. *Am J Respir Crit Care Med* 2014 Sep 25;190(9):981-8.
- Chen R, Mias GI, Li-Pook-Than J, Jiang L, Lam HY, Chen R, et al. Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes. *Cell* 2012 Mar 16;148(6):1293-307.
- Vanfleteren LEGW, Kocks JWH, Stone IS, Breyer-Kohansal R, Greulich T, Lacedonia D, et al. Moving from the Oslerian paradigm to the post-genomic era: are asthma and COPD outdated terms? *Thorax* 2014 Jan 1;69(1):72-9.
- Loscalzo J, Kohane I, Barabasi AL. Human disease classification in the postgenomic era: a complex systems approach to human pathology. *Mol Syst Biol* 2007;3:124.
- Butcher EC, Berg EL, Kunkel EJ. Systems biology in drug discovery. *Nat Biotechnol* 2004 Oct;22(10):1253-9.
- Collins FS, Green ED, Guttmacher AE, Guyer MS. A vision for the future of genomics research. *Nature* 2003 Apr 24;422(6934):835-47.
- Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992 Nov 4;268(17):2420-5.
- Woodruff PG, Agusti A, Roche N, Singh D, Martinez FJ. Current concepts in COPD pharmacological treatment: the GOLD (r)evolution and endotype-driven therapy. *Lancet*. In press 2015.

Análisis descriptivo del tratamiento quirúrgico de la inestabilidad patelofemoral

Descriptive analysis of surgical treatment of Patellofemoral Instability

**Serafín Lirola-Palmero, Francisco José Marín-Vives,
Josep Oriol Gimferrer-Arriaga, Matias José Esteras-Serrano, Luis Camacho-Castro**

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca

Correspondencia

Serafín Lirola-Palmero
Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología
Hospital Son Llàtzer
Carretera de Manacor Km 4 - 07198 Palma de Mallorca
E-mail: lirolaserafin@gmail.com

Recibido: 13 – X – 2014

Aceptado: 2 – XII - 2014

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.30.02.10

Resumen

Objetivo: Analizar el papel de diferentes técnicas quirúrgicas en el tratamiento de la inestabilidad patelofemoral.

Material y métodos: Realizamos un análisis descriptivo de 40 pacientes diagnosticados de inestabilidad patelofemoral o inestabilidad potencial tributarios de tratamiento quirúrgico a los que se les realizase alguna de las técnicas descritas hasta el momento actual. Se recogieron los valores de báscula rotuliana, relación TT-TG, patela alta y displasia de tróclea. Además, se utilizó la escala de valoración de inestabilidad patelofemoral descrita por Kujala en 1993 para valorar la mejora del estado postoperatorio con respecto al previo a la cirugía.

Resultados: La displasia de tróclea se dividió en 16 tipo A (40%), 10 tipo B (25%), 3 tipo C (7,5%) y 3 tipo D (7,5%). Ocho casos presentaron una tróclea normal (20%), de los cuales 4 de ellos habían sufrido un episodio de luxación previa. Un 87,5 % de los pacientes presentaban una patela alta con una media de 1,26 (1-1,7) al realizar la medición del índice de Caton- Deschamps. La relación TT-TG valorada en 22 pacientes presentaba una media de 14,8 (15,9-13,8). Por último, el valor medio de la báscula rotuliana fue de 26,6 (22,3- 29,4). La escala de valoración de desorden patelofemoral Kujala presentó una media previa al tratamiento de 53,7 (2-81) que llegó hasta un valor igual a 91 (62-100) tras finalizar el tratamiento.

Palabras clave: Patelofemoral, Inestabilidad, Kujala, Patela, Rodilla

Abstract

Objective: Analyze the role of different surgical techniques for the treatment of patellofemoral instability.

Patients and methods: We retrospectively reviewed 40 patients diagnoses with patellofemoral instability or potential instability. All of them treated with any of the surgical techniques described to date. The values of patellar tilt, TT-TG ratio, patella alta and trochlear dysplasia were collected. In addition, we used the rating scale of patellofemoral instability, described by Kujala in 1993, to assess the state of postoperative improvement compared to before surgery.

Results: Trochlear dysplasia was divided into: 16 type A (40%), 10 type B (25%), 3 C (7.5%) and 3 type D (7.5%). Eight cases had a normal trochlea (20%); four of which had undergone a prior episode of dislocation. 87.5% of the patients had high patella, with an average of 1.26 (1-1.7), when the Cato Deschamps index was measured. The mean TT-TG ratio, in 22 patients, was 14.8 (15.9 to 13.8). Finally, the mean patellar tilt was 26.6 (22.3- 29.4). The patellofemoral disorder, prior to treatment, showed a mean value of 53.7 (2-81), following Kujala rating scale. The value reached 91 (62-100) after treatment.

Keywords: Patellofemoral, Instability, Kujala, Patella, Knee

Introducción

Una de las causas más frecuentes de dolor de rodilla es la patología rotuliana. La inestabilidad patelofemoral es una entidad común, que afecta a pacientes jóvenes y que puede producir importantes limitaciones de la actividad de la vida diaria y el desarrollo de artrosis a largo plazo¹.

La incidencia de luxación primaria de rótula es de 5,8 por 100.000, esta cifra aumenta hasta 29 por 100.000 en el grupo de edad entre los 10 y los 17 años². La tasa de recurrencia varía ampliamente, entre el 15 y el 44%, aunque considerándolo en su conjunto serán pocos los pacientes que presentaran episodios recurrentes de luxación rotuliana tras el primer episodio tratado de forma conservadora³. En aquellos pacientes que presentan dos o más episodios de luxación el riesgo de nuevos episodios aumenta hasta el 50%¹. Aunque la tasa de recurrencia es relativamente baja tras un primer episodio de luxación rotuliana, muchos pacientes siguen presentando dolor anterior de rodilla y hasta un 55% de ellos son incapaces de volver a realizar actividad deportiva en plenas condiciones^{4,5}.

La inestabilidad rotuliana es una patología multifactorial que precisa para su entendimiento conocer la relación entre el alineamiento del miembro inferior, la arquitectura ósea de la patela y la tróclea, la integridad de las partes blandas que actúan como retenedores patelares y el papel de la musculatura adyacente. En 1987, Dejour et al describieron una clasificación de alteraciones patelofemorales y establecieron cuatro factores mayores y cuatro factores menores de inestabilidad (Tabla 1)^{6,7}.

1. Displasia de Tróclea (Figura 1): se define como un ángulo del surco troclear mayor de 145°, llegando en ocasiones a ser plano o convexo⁹. En radiología simple podemos observar de forma sencilla la displasia troclear en una proyección lateral de rodilla con el "signo del cruce", como una línea que representa la parte más profunda del surco de la tróclea cruzando el borde anterior de los dos cóndilos. Este hallazgo aparece hasta en el 96% de los pacientes con historia de luxación rotuliana frente al 3% de los controles sanos⁷. Otros hallazgos en radiología simple compatibles con displasia de tróclea son la espuela supratroclear, prominencia ósea en la región proximal de la tróclea, y el doble contorno que representa la faceta medial hipoplásica. De esta manera podemos encontrar cuatro grados de displasia de tróclea^{9,10}.

Tabla 1: Factores Anatómicos para la Inestabilidad Rotuliana Objetiva

Factores Mayores de Inestabilidad	Factores Menores de Inestabilidad
Displasia de Tróclea	Excesiva Rotación Femoral Externa
Patela Alta	Excesiva Rotación Tibial Externa
Relación TT-TG	Genu Recurvatum
Inclinación Rotuliana	Genu Valgo

-Tipo A: signo del cruce y morfología troclear conservada

-Tipo B: signo del cruce, espuela supratroclear y troclear plana o convexa.

-Tipo C: signo del cruce y doble contorno.

-Tipo D: signo del cruce, espuela supratroclear, doble contorno y asimetría en facetas trocleares.

2. Patela Alta: es una alteración congénita resultante de una excesiva longitud del tendón rotuliano¹¹. Hay diferentes índices que la definen, aunque el más simple es el índice de Catón- Deschamps (Figura 2), la rótula se clasifica como alta si el índice es mayor a 1,2. Hasta un 30% de inestabilidades patelares tienen un patela^{6,7}.

3. Relación entre TT-TG (Tibial Tubercle – Trochlear Groove) (Figura 3): la valoración del alineamiento del aparato extensor se realiza mediante TC. El protocolo del estudio se basa en la superposición de dos cortes, el primero atraviesa el punto más proximal de la tróclea y el segundo el punto más proximal de la tuberosidad tibial, estos dos puntos son proyectados sobre la línea bicondílea. La distancia entre ellos es la relación TT-TG. Esta medida permite al cirujano establecer la medida de corrección y evitar la hipercorrección. Los valores normales en extensión completa están entre 10 y 20mm⁷.

4. Báscula Rotuliana (Figura 3): Se mide superponiendo dos imágenes de TC, el primer corte pasa a través del centro de la patela y el segundo a través del punto de referencia troclear, el mismo que usamos para la relación TT-TG. Se dibujan dos líneas de referencia, la primera a través del eje de la patela y la segunda uniendo los cóndilos posteriores. La báscula es el ángulo establecido entre estas dos líneas. Hasta el 83% de los pacientes con inestabilidad rotuliana presentan una báscula rotuliana superior e 20°^{6,7}.

Figura 1: Clasificación Displasia de Tróclea

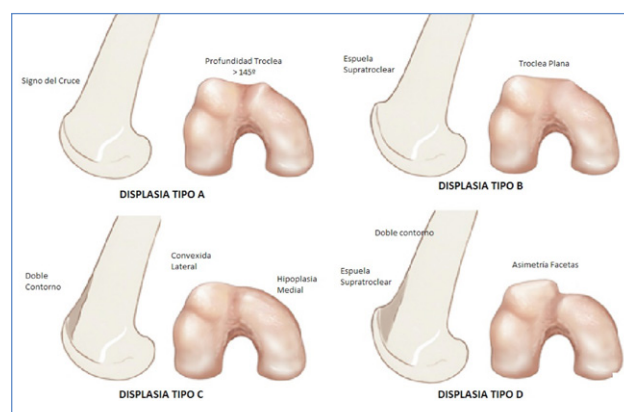


Figura 2: Patela Alta → P/T>1,2



Los factores menores de inestabilidad son la excesiva rotación femoral o tibial externa, el genu recurvatum y el genu valgo. Todos ellos se consideran factores secundarios debido a que, aunque parecen estar en relación con la inestabilidad, no llegaron al umbral de significación estadística para establecerse como factores mayores¹³.

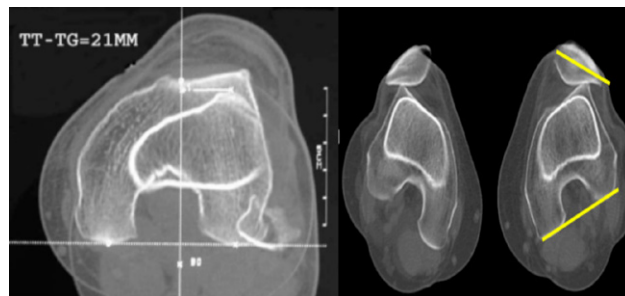
Teniendo en cuenta los factores mayores y menores establecidos por Dejour podemos diferenciar la patología patelofemoral en tres patrones principales¹³:

1. **Inestabilidad patelar objetiva:** incluye a aquellos pacientes con antecedentes de una luxación rotuliana objetivada y al menos una anomalía anatómica.
2. **Inestabilidad patelar potencial:** estos pacientes no habrán sufrido una luxación rotuliana previa, pero presentan dolor anterior de rodilla y alguna anomalía anatómica.
3. **Síndrome de patela dolorosa:** son aquellos pacientes que no tienen antecedentes de luxación objetivada y que tampoco presentan anomalías anatómicas, pero sí dolor rotuliano.

Para aquellos pacientes que presentan un primer episodio de luxación rotuliana el tratamiento clásico definido es el conservador, siendo la excepción más importante la asociación de fracturas osteocondrales con fragmentos óseos libres, aunque algunos autores se plantean la cirugía como primera opción en aquellos pacientes que presenten una discontinuidad de las estructuras mediales a la patela y una subluxación lateral¹⁴⁻¹⁶. Los objetivos principales del tratamiento conservador son la remisión del dolor y de la tumefacción, así como restaurar el arco de movilidad de la articulación a la vez que se promueve la actividad del vasto medial^{1,16}.

El tratamiento quirúrgico queda reservado para las inestabilidades crónicas, es decir, aquellas inestabilidades patelares objetivas con una luxación recurrente (más de 2 episodios)^{1,16}. La mayoría de los pacientes con ines-

Figura 3: Relación TT-TG (izq.) y Báscula Rotuliana (dcha.)



tabilidad patelar potencial no requieren cirugía, aunque en muchas ocasiones se les propone debido a la asociación de dolor con sensación de inestabilidad del paciente. El síndrome de patela dolorosa aislado no es una indicación para tratamiento quirúrgico¹³.

Diferentes opciones quirúrgicas se han descrito en la literatura para el tratamiento de la inestabilidad patelofemoral, aunque normalmente relacionando alguno de estos procedimientos: liberación lateral, refuerzo medial, realineamiento distal, la osteotomía de antero-medialización de la tuberosidad tibial o trocleoplastia¹⁶. Aun no se ha determinado el tratamiento considerado patrón oro para la inestabilidad patelofemoral ya que la literatura recoge una gran diversidad de trabajos publicados que presentan una importante variabilidad en sus criterios de inclusión y exclusión o la medición de resultados¹⁶.

Debido a la difícil valoración clínica del paciente con inestabilidad, la indicación de tratamiento quirúrgico y la alta variabilidad de diferentes técnicas a realizar, el objetivo de nuestra revisión ha sido describir el resultado de los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico entre los años 2002 y 2012.

Material y métodos

Realizamos una revisión de todos aquellos pacientes sometidos a cirugía de corrección de inestabilidad objetiva o inestabilidad potencial.

Se valoraron las características demográficas de los pacientes. Además, se revisaron los valores radiológicos previos a la cirugía con el objetivo de conocer la correcta indicación quirúrgica.

Para valorar el resultado del tratamiento quirúrgico utilizamos la escala de valoración Kujala¹⁷ previa a la cirugía y tras esta, que utiliza diferentes variables: cojera, apoyo, marcha, escaleras, cuclillas, carrera, salto, sedestación prolongada, dolor, tumefacción, movimiento anormal de la patela, atrofia muscular y déficit de flexión (**Tabla II**).

Tabla II: Escala de valoración de patología patelofemoral Kujala

Variable	Puntuación según hallazgo
Cojera	No (5), Ligera (3), Constante (0)
Apoyo	Carga completa sin dolor (5), Dolor con carga (3), imposible cargar por dolor (0)
Marcha	Ilimitada(5), más de 2 Km (3), 1-2 Km (2), limitación importante (0)
Escaleras	Sin dificultad (10), ligero dolor al descender (8), dolor al subir y bajar (5), imposible (0).
Cuclillas	Sin dificultad (10), dolor en la repetición (8), dolor al subir y bajar (5), imposible (0)
Carrera	Sin dificultad (10), dolor después de 2 Km (8), ligero dolor al comienzo (6), dolor severo (3), imposible (0)
Salto	Sin dificultad (10), ligero dolor (7), dolor constante (2), imposible (0)
Sedestación Prolongada	Sin dolor (10), ligero dolor (8), dolor constante (6), dolor que obliga a extender la rodilla (4), imposible (0)
Dolor	Ninguno (10), ocasional (8), interfiere con el sueño (6), ocasional severo (3), constante severo(0)
Turnefacción	Ninguna (10), tras esfuerzos intensos (8), tras actividades de la vida diaria(6), siempre al final del día (4), constante (0)
Movimiento anormal rotuliano doloroso	Ninguno (10), ocasional en actividad deportiva (6), ocasional en actividad de la vida diaria (4), una luxación documentada (2), más de dos luxaciones (0).
Atrofia muslo	Ninguna (10), ligera (3), severa(0)
Déficit flexión	Ninguna (10), ligera (3), severa (0)

Kujala UM, Jaakkola LH, Koskinen SK, Taimela S, Hurme M, Nelimarkka O. Scoring of Patellofemoral Disorders. Arthroscopy 1993; 9(2):159-163

Las diferentes técnicas quirúrgicas utilizadas, fueron:

1. Relajación del alerón rotuliano externo. Técnica de Ficat¹⁸.
2. Realineación proximal. Técnica de Insall¹⁹.
3. Realineación proximal y distal. Técnica de Elmslie-Trillat²⁰.
4. Ficat y realineación distal tipo Fulkerson²¹.
5. Fulkerson aislado²¹.
6. Ficat y reconstrucción de LPFM²².
7. Ficat asociado a reconstrucción de LPFM y técnica de Elmslie-Trillat^{20,22}.

Resultados

Entre los años 2002 y 2012 se intervinieron un total de 52 pacientes. El número de pacientes incluidos en el momento de la revisión fue de 40, lo que supone un total de 32 mujeres (80%) frente a 8 hombres (20%) siendo la media de edad de 28,7 años (16-45). El seguimiento medio fue de 5 años (1-9). Entre todos los pacientes, 26 (65%) de ellos sufrieron luxaciones previas objetivadas, 14 (35%) no presentaron luxaciones previas, pero se podían clasificar de inestabilidad potencial debido a la clínica que presentaban en la exploración previa. Tras la cirugía los pacientes se sometieron a tratamiento rehabilitador por un tiempo medio de 7,5 meses (5,3-10,4).

Los hallazgos radiológicos valorados fueron la displasia de tróclea, altura patelar y la bascular rotuliana. El índice TT-TG se valoró solo en 22 pacientes debido a la disparidad en la medición con TC en el resto. La displasia de tróclea se dividió de la siguiente manera: 16 tipo A (40%), 10 tipo B (25%), 3 tipo C (7,5%) y 3 tipo D (7,5%). Ocho casos presentaron una tróclea normal (20%), de los cuales 4 de ellos habían sufrido un episodio de luxación previa. En cuanto a la altura patelar se encontró que un 87,5% de los pacientes presentaban una patela alta con una media de 1,26 (1-1,7) al realizar la medición del índice de Caton- Deschamps. La relación TT-TG va-

lorada en 22 pacientes presentaba una media de 14,8 (15,9-13,8). Por último, el valor medio de la báscula rotuliana fue de 26,6 (22,3- 29,4).

Se encontró una importante variabilidad entre las técnicas quirúrgicas utilizadas: 2 pacientes se sometieron a una relajación del alerón rotuliano externo de forma aislada, 11 a una relajación de alerón externo asociado a una realineación proximal tipo Insall, 12 a una relajación de alerón externo con una técnica de Elmslie-Trillat, a 4 pacientes se les realizó una técnica de Ficat asociado a una técnica de Fulkerson, a 2 una técnica de Fulkerson aislada, 5 asociaron una técnica Ficat y una reparación de LPFM y a 4 pacientes se les realizó una técnica de Ficat con reparación de LPFM asociado a una técnica de Elmslie Trillat.

El total de cirugías que se pueden considerar fracasadas fueron 3 (7,5%). Una de ellas debido a la recidiva de los episodios de luxación en un paciente tratado con una técnica de Insall aislada, otra cirugía fracasó por un fallo de la técnica utilizada (Ficat + Elmslie-Trillat + reparación LPFM) produciendo dolor y déficit de movilidad que requirió una nueva cirugía de corrección, y por último, otro paciente desarrolló una pseudoartrosis tras una técnica de Elmslie Trillat. Además, un paciente sufrió una infección superficial en el post-operatorio inmediato que se resolvió sin consecuencias.

Entre las variables recogidas en la escala de valoración Kujala destacaron los hallazgos de las siguientes. Se presentaron 7 pacientes con atrofia muscular severa, 22 pacientes con atrofia ligera y 11 sin atrofia muscular; tras la cirugía y una media de 7,5 meses de rehabilitación se cuantificaron 19 pacientes con atrofia ligera y 21 sin atrofia. Con respecto al dolor, 3 pacientes presentaron dolor constante y severo previo a la cirugía, 14 presentaron dolor ocasional severo, 8 dolor que interfería con el sueño, 12 dolor de forma ocasional y 3 no presentaban dolor;

tras llevar a cabo el tratamiento 3 pacientes presentaron dolor que interfería con el sueño, 15 dolor ocasional y 22 no presentaron dolor. En cuanto al movimiento anormal de la rótula previo al tratamiento 25 pacientes presentaron más de dos luxaciones, 4 una luxación documentada, 6 sensación de inestabilidad con actividades de la vida diaria, 3 con la actividad deportiva y 2 no presentaron sensación de inestabilidad. Tras recibir tratamiento un paciente presentó varias luxaciones documentadas precisando nueva intervención, 2 pacientes referían movimientos anormales con actividades de la vida diaria, 12 pacientes referían alteración con actividad deportiva y 25 mejoraron de forma completa. Al valorar la posición en cuclillas previa a la cirugía se hallaron 15 pacientes a los que les resultaba imposible, 5 que presentaban dolor al subir y bajar, 13 que presentaban dolor con la repetición y 7 que no presentaban dolor; tras el tratamiento 11 pacientes presentaban dolor al subir y bajar, 11 dolor con la repetición y 18 no presentaban dificultad. Por último, a 6 pacientes les resultaba imposible subir y bajar escaleras, 24 les producía dolor, 5 referían dolor con la repetición y otros 5 no presentaron dificultad. Tras el tratamiento 16 pacientes presentaron dolor al subir y bajar escaleras, 9 presentaban dolor con la repetición y 15 mejoraron de forma completa.

La escala de valoración de desorden patelofemoral Kujala presentó una media previa al tratamiento de 53,7 (2-81) que llegó hasta un valor igual a 91 (62-100) tras finalizar el tratamiento.

Por último, se preguntó a cada paciente si volvería a someterse al tratamiento ya realizado, 33 pacientes repetirían. Entre los 7 pacientes restantes hay que destacar que 5 pacientes no presentaban displasia de tróclea previo a la cirugía, 6 no habían sufrido luxaciones previas, uno de ellos desarrollo una pseudoartrosis, otro paciente presentó luxaciones repetidas tras el tratamiento quirúrgico y otro paciente presentó un dolor medial por un sobre tensado del LPFM que se resolvió una liberación medial artroscópica.

Discusión

La evaluación y el tratamiento de la inestabilidad patelofemoral ha supuesto un desafío durante años, encontrándose aún en la actualidad definiciones confusas y una gran variabilidad de tratamientos debido a los diferentes factores que influyen de forma aislada o conjunta.

Más de 100 técnicas quirúrgicas han sido descritas para su tratamiento¹⁶, aunque normalmente relacionando alguno de estos procedimientos: liberación lateral, refuerzo medial, realineamiento distal, osteotomía de antero-medialización de la tuberosidad tibial o trocleoplastia. Aún no se ha determinado el tratamiento considerado patrón oro para la inestabilidad ya que la literatura recoge

una alta variedad de trabajos publicados que presentan una importante variabilidad en sus criterios de inclusión y exclusión o la medición de resultados^{1,13,16,20}.

La relajación del alerón lateral aislada es el único procedimiento que se ha demostrado ineficaz. De hecho en la serie publicada por Kolowich et al de 28 pacientes tratados con liberación lateral toda presentaron episodios de luxación recidivante²³. Los pobres resultados de la liberación lateral se pueden atribuir a la falta de capacidad para el realineamiento medial. La técnica descrita por Ficat¹⁸ se puede utilizar como coadyuvante para otras técnicas como puede ser una plicatura medial o reparación de LPFM en aquellos pacientes con un índice TT-TG menor de 20mm²⁴, o asociada a una osteotomía tibial si existe un mal alineamiento óseo²⁵.

Se han descrito diferentes técnicas de transferencia de tuberosidad tibial, ya sea una transferencia medial (Elmslie-Trillat)²⁰ o una anteromedialización (Fulkerson)²¹ con resultados exitosos en ambos casos^{26,27}. Biomecánicamente la medialización exagerada (más de 15 mm del punto de inserción original) puede incrementar la presión de contacto sobre el compartimento medial, recomendándose evitarla en pacientes con un varo de rodilla, cambios degenerativos en el compartimento medial y en aquellos pacientes a los que se les haya realizado una meniscectomía medial previa²⁸.

Barber and McGarry propugnan la técnica de Elmslie-Trillat para el tratamiento de la inestabilidad sin evidencia de artrosis, asociándolo a una liberación del alerón lateral de forma artroscópica en pacientes con al menos 3 episodios de luxación o subluxación resistente a tratamiento rehabilitador durante 3 meses. La tasa de éxito en 35 pacientes fue del 91% sin nuevos episodios de luxación y con mejoría y satisfacción significativa²⁷.

Pritsch et al evaluaron a 69 pacientes tratados con una medicalización de la tuberosidad tibial con un seguimiento medio de 6,2 años con una mejoría significativa entre la evaluación preoperatoria y postoperatoria. Sin embargo, los pacientes que presentaron solo inestabilidad mejoraron más que aquellos que presentaban dolor asociado. Además, la mejoría en el resultado se vio asociado al sexo masculino, al cartilago articular intacto, a los síntomas de inestabilidad propiamente dichos y al seguimiento más prolongado, lo que se puede atribuir a la necesidad de recuperación del cuádriceps tras el tratamiento²⁹.

La fractura en el tercio proximal de la tibia o de la tuberosidad tibial tras una transferencia medial ha sido descrita en varios trabajos. Todos los casos en los tres primeros meses tras la cirugía y normalmente atribuida a un inicio de la carga temprano lo que sugiere el uso de medidas tales como una osteotomía con un mínimo de 5 cm de longitud y 0,75 cm de grosor y protección de la carga

entre 6 y 8 semanas iniciando la carga una vez se objetiva la consolidación de la osteotomía³⁰.

La reconstrucción del LPFM precisa una importante curva de aprendizaje con el objetivo de reconstruir el sistema de retención primaria medial-lateral de la rótula. La comparación entre diferentes estudios es difícil, ya que existen diferentes técnicas para su reparación y diferentes escalas de valoración³¹.

Además, también existe una gran variabilidad a la hora de escoger el injerto a utilizar, por ejemplo, tendón semitendinoso o gracilis como autoinjerto, injerto hueso-tendón rotuliano o hueso-tendón cuadriceps, y tibial anterior^{1,16}.

Se recomienda establecer el punto de inserción 1 cm distal a la tuberosidad de los aductores. El uso de un injerto duplicado en tamaño podría ser problemático si su posición no es correcta, ya que es más fuerte y más rígido que el LPFM nativo. Se ha demostrado que una mala posición proximal superior a 5mm con respecto a su posición natural o un injerto 3mm más corto que el ligamento nativo puede provocar un aumento significativo de presión sobre la cara medial rotuliana lo que puede conllevar a un deterioro temprano de la articulación, pérdida de movilidad o fracturas de rótula³².

La flexión de la rodilla a la que se debe tensionar el injerto también es un tema controvertido. Mientras que algunos autores plantean el carácter isométrico del ligamento, otros recomiendan su tensión máxima tensión entre 45°-60°, valorando la simetría de desplazamiento con la rodilla a 20° y otros a 30° con un aumento de tensión conforme se llega a la extensión completa^{1,31,33}.

La reconstrucción del LPFM presenta buenos resultados a la hora de prevenir futuros episodios de luxación o subluxación^{31,33}. Sin embargo, no todos los pacientes refieren beneficios con esta técnica, aquellos con condropatía rotuliana previa presentaron peores resultados. Hasta un 26 % de los pacientes presentaron complicaciones postoperatorias, entre las que destaca un 64% de pacientes con una incorrecta colocación del injerto^{33,34}.

En cuanto al tratamiento con trocleoplastia, no ha sido realizado en ninguno de nuestros pacientes, ya que los resultados reportados en la literatura son de efecto ambiguo y en relación con importantes complicaciones como son lesiones articulares irreversibles o lesiones subcondrales¹⁶.

La población evaluada en nuestro estudio presenta valores demográficos similares a los establecidos en otras series, aunque la edad media en el momento de la cirugía era mayor (31,7 años) y el seguimiento menor (5 años). Además, el número de pacientes valorados es similar, aunque en nuestro caso la variabilidad de opciones quirúrgicas hace imposible establecer datos estadísticos definitivos. Aun así, consideramos el resultado final favorable ya que hasta el 82,5% de los pacientes están satisfechos con el tratamiento recibido y volverían a repetirlo, además de presentar una valoración media en la escala Kujala de ⁹¹.

Nos encontramos ante una patología que supone una combinación de varias anomalías anatómicas. El primer paso es determinar a qué grupo de población pertenece el paciente, teniendo en cuenta que solo el grupo de inestabilidad rotuliana objetiva es tributario de tratamiento quirúrgico de forma absoluta, el grupo de inestabilidad potencial de forma relativa y el grupo de dolor patelofemoral no tiene indicación. En segundo lugar, debemos valorar cuantas alteraciones anatómicas presenta nuestro paciente, recogiendo la información de las pruebas complementarias con una proyección de perfil en radiografía simple con flexión de 30° y con un estudio de TAC bien protocolizado. En último lugar, el planteamiento preoperatorio donde el cirujano debe decidir que alteraciones anatómicas debe corregir para recuperar la estabilidad articular^{1,13,16}. Mientras que para el tratamiento conservador tras un episodio de luxación rotuliana existe una buena evidencia científica basada en estudios de nivel 1, la mayoría de los estudios para el tratamiento quirúrgico son de nivel 4 o 5, lo que le proporciona un grado de recomendación bajo (**Tabla III**)¹⁶.

Tabla III: Grado de recomendación para el tratamiento de la inestabilidad crónica de rótula asociada a factores de riesgo

Alteración	Tratamiento	Grado de Recomendación	Descripción
Patela Alta	Realineamiento Tuberosidad Tibial	C	Estudios Nivel IV-V
Lesión Ligamento Patelo-Femoral Medial (LPFM)	Reconstrucción LPFM	C	Estudios Nivel IV-V
Aumento Relación TT-TG	Realineamiento Tuberosidad Tibial	C	Estudios Nivel IV-V
Displasia de Tróclea	Trocleoplastia	C	Estudios Nivel IV-V

Bibliografía

1. Koh JL, Stewart C. Patellar Instability. *Clin Sports Med.* 2014;33:461-476.
2. Fithian DC, Paxton EW, Stone ML, Silva P, Davis DK, Elias DA, White LM. Epidemiology and natural history of acute patellar dislocation. *Am J Sports Med.* 2004;32:1114-21.
3. Hawkins RJ, Bell RH, Anisette G. Acute patellar dislocations. The natural history. *Am J Sports Med.* 1986;14:117-20.
4. Cofield RH, Bryan RS. Acute dislocation of the patella: results of conservative treatment. *J Trauma.* 1977;17:526-31.
5. Atkin DM, Fithian DC, Marangi KS, Stone ML, Dobson BE, Mendelsohn C. Characteristics of patients with primary acute lateral patellar dislocation and their recovery within the first 6 months of injury. *Am J Sports Med.* 2000;28:472-9.
6. Dejour H, Walch G, Neyret P, et al. Dysplasia of the femoral trochlea. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 1990;76:45-54.
7. Dejour H, Walch G, Nove-Josserand L, et al. Factors of patellar instability: an anatomic radiographic study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 1994;2:19-26.
8. Malghem J, Maldague B. Depth insufficiency of the proximal trochlear groove on lateral radiographs of the knee: relation to patellar dislocation. *Radiology.* 1989;170:507-510.
9. Tavernier T, Dejour D. Knee imaging: what is the best modality. *J Radiol.* 2001;82(3 Pt 2):387-405; 407-408. 6.
10. Tecklenburg K, Dejour D, Hoser C, et al. Bony and cartilaginous anatomy of the patellofemoral joint. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2006;14:235-240.
11. Servien E, Ait Si Selmi T, Neyret P. Study of the patellar apex in objective patellar dislocation. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 2003; 89:605-612.
12. Caton J, Deschamps G, Chambat P, et al. Patella infera. Apropos of 128 cases. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 1982; 68: 317-325.
13. Dejour D, Le Coultre B. Osteotomies in patello-femoral instabilities. *Sports Med Arthrosc Rev* 2007; 15: 39-46.
14. Buchner M, Baudendistel B, Sabo D, et al. Acute traumatic primary patellar dislocation: long-term results comparing conservative and surgical treatment. *Clin J Sport Med* 2005; 15(2): 62-6.
15. Palmu S, Kallio PE, Donell ST, et al. Acute patellar dislocation in children and adolescents: a randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90(3): 463-70.
16. Colvin AC, West RV. Patellar Instability. *Current Concepts Review.* *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90: 2751-62.
17. Kujala UM, Jaakkola LH, Koskinen SK, Taimela S, Hurme M, Nelimarkka O. Scoring of Patellofemoral Disorders. *Arthroscopy* 1993; 9(2):159-163.
18. Ficat P. The syndrome of lateral hyperpressure of the patella. *Acta Orthop Belg.* 1978; 44(1): 65-76.)
19. Insall J, Bullough PG, Burstein AH. Proximal tube realignment of the patella for condromalacia patellae. *Clin Orthop Relat Res* 1979; (144): 63-9.
20. Trillat A, Dejour H, Couette A. Diagnosis and treatment of recurrent dislocations of the patella. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 1964; 50: 813-24.
21. Fulkerson JP, Becker GJ, Meaney JA, Miranda M, Folcik MA. Anteromedial tibial tubercle transfer without bone graft. *Am J Sports Med* 1990; 18: 490-496.
22. Philip B. Schöttle, Schemling A, Rosenstiel N, Weiler A. Radiographic Landmarks for Femoral Tunnel. Placement in Medial Patellofemoral Ligament Reconstruction. *Am J Sports Med.* Vol 35. 5 2007.
23. Kolowich PA, Paulos LE, Rosenberg TD, Farnsworth S. Lateral release of the patella: indications and contraindications. *Am J Sports Med.* 1990; 18:359-65.
24. Tom A, Fulkerson JP. Restoration of native medial patellofemoral ligament support after patella dislocation. *Sports Med Arthrosc.* 2007;15:68-71. 44.
25. Mulford JS, Wakeley CJ, Eldridge JD. Assessment and management of chronic patellofemoral instability. *J Bone Joint Surg Br.* 2007; 89: 709-16. 45.
26. Nakagawa K, Wada Y, Minamide M, Tsuchiya A, Moriya H. Deterioration of long-term clinical results after the Elmslie-Trillat procedure for dislocation of the patella. *J Bone Joint Surg Br.* 2002; 84: 861-4.
27. Barber FA, McGarry JE. Elmslie-Trillat procedure for the treatment of recurrent patellar instability. *Arthroscopy.* 2008; 24: 77-81.
28. Kuroda R, Kambic H, Valdevit A, Andrich JT. Articular cartilage contact pressure after tibial tuberosity transfer. A cadaveric study. *Am J Sports Med.* 2001; 29: 403-9.
29. Pritsch T, Haim A, Arbel R, Snir N, Shasha N, Dekel S. Tailored tibial tubercle transfer for patellofemoral malalignment: analysis of clinical outcomes. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2007; 15: 994-1002.
30. Stetson WB, Friedman MJ, Fulkerson JP, Cheng M, Buuck D. Fracture of the proximal tibia with immediate weightbearing after a Fulkerson osteotomy. *Am J Sports Med.* 1997; 25: 570-4.
31. Panagopoulos A, van Niekerk L, Triantafillopoulos IK. MPFL reconstruction for recurrent patella dislocation: a new surgical technique and review of the literature. *Int J Sports Med.* 2008;29:359-65.
32. Elias JJ, Cosgarea AJ. Technical errors during medial patellofemoral ligament reconstruction could overload medial patellofemoral cartilage: a computational analysis. *Am J Sports Med.* 2006; 34: 1478-85
33. Farr J, Schepsis AA. Reconstruction of the medial patellofemoral ligament for recurrent patellar instability. *J Knee Surg.* 2006; 19: 307-16.
34. Nomura E, Inoue M. Hybrid medial patellofemoral ligament reconstruction using the semitendinosus tendon for recurrent patellar dislocation: minimum 3 years' follow-up. *Arthroscopy.* 2006; 22: 787-93.

Riesgo cardiovascular determinado mediante el modelo REGICOR y edad del corazón en trabajadores de diferentes sectores productivos

Cardiovascular Risk determined by the Framingham Risk Calculator calibrated to the Spanish Population (REGICOR) and Heart Age in Workers of different Industrial Sectors

Sheila García Agudo¹, Katrina Riera Routon², Nerea Gambí Pisonero³, Antonio Siquier Cantallops⁴, María José Díaz Mora⁵, Irene Campos González⁶.

1. Enfermera del Trabajo. Servicio de Prevención de Riesgos Laborales. Servei de Salut. Illes Balears.

2. Farmacéutica. Palma de Mallorca.

3. Médico del Trabajo. Hospital de El Escorial. Servicio Madrileño de Salud. Madrid.

4. Médico del Trabajo. Director del Departamento de Salud Laboral. Meliá Hotels International. Palma de Mallorca.

5. Residente Medicina de Familia. Hospital de Sagunto. Valencia.

6. Enfermera. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca.

Correspondencia

Sheila García Agudo

Servicio de Prevención de Riesgos Laborales Servei de Salut

Hospital de Manacor

Carretera Manacor Alcudia, S/N - 07500 Manacor, Islas Baleares

Tel.: 971 84 70 00

E-mail: sg.agudo@gmail.com

Recibido: 16 – I – 2015

Aceptado: 26 – III – 2015

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.30.02.17

Resumen

Objetivo: Debido a la escasez de estudios tanto nacionales como internacionales que impliquen a diferentes sectores productivos nos planteamos valorar cuál es el nivel de riesgo cardiovascular de un gran número de trabajadores pertenecientes a diferentes sectores laborales.

Métodos: Entre enero de 2011 y diciembre de 2012 en 60.798 trabajadores se determinó el nivel de riesgo cardiovascular mediante el modelo de Framingham calibrado para población española (REGICOR) y mediante la edad del corazón. Se realizan análisis de la chi cuadrado, t de Student y regresión logística binaria.

Resultados: El 94,1% de las mujeres y el 81,4% de los hombres del sector sanitario presentan niveles de REGICOR bajo y el 65% de mujeres y 31,1% de hombres, también del sector sanitario, presentan edades del corazón inferiores a su edad biológica. En la regresión logística el factor que más influye en la aparición de valores elevados de REGICOR y edad del corazón es el consumo de tabaco (odds ratio 4,8 y 8,6 respectivamente).

Conclusión: Los valores tanto de REGICOR como de edad del corazón son peores en los varones y a medida que va aumentando la edad. Por sectores productivos, el sanitario es el que mejor se comporta en ambos casos en las mujeres mientras que en los hombres no hay un sector claramente dominante aunque globalmente los mejores valores se obtienen en el sector servicios y en sanidad.

Palabras clave: Riesgo cardiovascular, edad del corazón, REGICOR, promoción de la salud, prevención

Abstract

Objective: Due to the lack of studies done in this area, both nationally and internationally, we have decided to assess the different levels of cardiovascular risk in a large group of workers from a variety of industries.

Method: The level of cardiovascular risk in 60,798 workers was determined between January 2011 and December 2012 using the Framingham Risk Calculator calibrated for the Spanish population and heart age. Chi-Squared test, Student's t test and Binary logistic regression analysis were also performed.

Results: REGICOR testing showed that 94.1% of the females and 81.4% of the males, in the health care sector, had low level results. We found that the actual heart age in 65% of the females and 31.1% of the males, was lower than their biological age. The major independent risk factor, that elevated the REGICOR value and heart age using logistic regression, was cigarette smoking (odds ratio is 4.8 and 8.6).

Conclusion: We have determined that males have lower values in both, REGICOR and Heart age, and that these values continue to decrease as they get older. As per work sectors, women in the health care sector demonstrated better results. As for the men, there was no specific section with better results. However, as a whole, the sector with the best results was that of service and health care.

Keywords: Cardiovascular risk, heart age, REGICOR, health promotion, prevention

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la primera causa de mortalidad en países desarrollados, y podemos considerar que es un problema de alcance mundial. En 2005¹ cerca del 80 por ciento de las muertes por enfermedades cardiovasculares se produjeron en países de renta media y baja, y la mortalidad seguirá en aumento si no se frenan o se invierten las tendencias actuales. De aquí a 2020² el aumento silencioso de las enfermedades del corazón en los países en vías de desarrollo será entre dos y cuatro veces mayor que en los países desarrollados. Una de las regiones con mayor riesgo de afectación es Asia meridional, donde se prevé que la tasa de mortalidad por enfermedades cardiovasculares aumente de 3,8 millones por año en 2008 a 5,6 millones por año en 2030².

Una alimentación no saludable, el sedentarismo y el tabaquismo son los principales catalizadores de los factores de riesgo más importantes, como la hipertensión, las concentraciones anormales de lípidos en la sangre (especialmente concentraciones elevadas de colesterol LDL) y la diabetes. Si bien en la mayoría de los casos estos factores de riesgo pueden modificarse mediante una alimentación y un estilo de vida saludables, muchos siguen sin estar controlados y continúan en progresivo aumento.

La OMS estima que el 80 por ciento de las muertes prematuras debidas a enfermedades cardiovasculares y diabetes podrían evitarse al controlar los factores de riesgo³. El consejo por parte de los profesionales de la salud en el sentido de orientar y motivar a la población a implementar estos sencillos cambios en su alimentación y en sus hábitos, incluyendo la sustitución de grasas saturadas por grasas poliinsaturadas y la reducción de la ingesta de sal, y el incremento del ejercicio físico, es una manera rentable y sostenible de reducir los factores de riesgo de ECV.

La creencia a la susceptibilidad de padecer una enfermedad es un paso previo para que las personas inicien un cambio de actitudes frente a los factores de riesgo y eso pueda concluir en un cambio de conducta. Sin embargo, una encuesta realizada en toda Europa revela que sólo el 13 por ciento de los encuestados se consideran susceptibles de padecer ECV⁴. En Estados Unidos, únicamente el 8 por ciento de las mujeres identificaron las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares como su mayor preocupación en materia de salud, y menos de un tercio identificó la cardiopatía como la principal causa de muerte⁵.

Una vez la persona conoce y comprende su situación de riesgo, se sentirá más motivada a realizar cambios que contribuyan a reducirlo. La forma tradicional de expresar el riesgo cardiovascular puede ser confusa y poco motivadora, por ejemplo hablar de riesgo absoluto de sufrir

un evento cardiaco en 10 años. Un riesgo absoluto bajo puede incluso dar una falsa tranquilidad si, por ejemplo, la persona es joven pero es fumadora, sufre de sobrepeso y tiene elevados índices de colesterol o hipertensión (factores de riesgo modificables que empeoran con la edad si no se controlan).

La mejor manera de involucrar a una persona es informarla sobre sus factores de riesgo de ECV de manera clara y didáctica, de tal forma que se despierte el interés y la motivación que le conduzca a cambiar su comportamiento. Cuando esto se acompaña de apoyo por parte del equipo de salud, la posibilidad de reducir el riesgo aumenta considerablemente⁶.

Tradicionalmente se ha establecido que el riesgo cardiovascular es la probabilidad que tiene un individuo de sufrir un evento cerebrovascular en un determinado periodo de tiempo, que habitualmente se cifra en diez años. Para su determinación se han elaborado diferentes tablas y ecuaciones, basadas en estudios de cohortes, en las que introduciendo diversos parámetros (edad, sexo, presencia de factores de riesgo) se obtiene una estimación del riesgo de presentar un evento cardiovascular en los años siguientes. Para intentar conseguir una mejor predicción de las enfermedades cardiovasculares surgió la necesidad de crear otros instrumentos que complementaran a los ya existentes, en este caso la edad del corazón. El cálculo de la edad del corazón es un concepto reciente basado en la escala de riesgo de Framingham, ha sido desarrollada por investigadores de la Universidad de Boston y se basa en los datos recogidos por D'Agostino RB et al en 2008 con el objetivo de obtener un índice de riesgo útil en atención primaria de salud⁷. Estos autores la definen como la edad que tendría una persona si mantuviéramos el riesgo cardiovascular estimado, pero con sus factores de riesgo dentro de los parámetros normales. Para algunos autores⁸, el concepto de edad del corazón podría ser más fácil de comprender por los pacientes lo que podría traducirse en una mejora de la adherencia a las medidas terapéuticas recomendadas. Un estudio realizado por nuestro grupo muestra como el cambio de hábitos y la mejora en los parámetros relacionados con riesgo cardiovascular es mayor en las personas que reciben la información de su edad del corazón frente a los que la reciben con el modelo de Framingham calibrado para población española (REGICOR) o aquellas que reciben un consejo sanitario estándar⁹.

Los reconocimientos médicos laborales son una oportunidad inmejorable para realizar actividades de prevención de las enfermedades cardiovasculares ya que nos permiten identificar a los trabajadores con riesgo cardiovascular en edades en las que habitualmente no acuden a los servicios sanitarios. Esta detección precoz de factores de riesgo cardiovascular permitirá la puesta en marcha de medidas preventivas lo antes posible sobre todo en lo referente a estimular los hábitos cardiosaludables.

Cada vez son más los estudios relacionados con el riesgo cardiovascular que se realizan en el ámbito laboral, centrándose la mayoría en el riesgo cardiovascular con los modelos clásicos¹⁰ o en síndrome metabólico.¹¹ Por ello, y teniendo en cuenta que los distintos sectores productivos condicionan un tipo de actividad diferente que puede determinar variaciones en las prevalencias de los factores de riesgo cardiovascular, y en un intento de mejorar el grado de conocimiento de nuevas herramientas como la edad del corazón, se plantea este trabajo cuyo objetivo principal es conocer cómo se comporta una herramienta clásica como REGICOR y otra más novedosa como la edad del corazón en los trabajadores de diferentes sectores productivos españoles de nuestra área de influencia.

Sujetos y método

Características del estudio

Se realizó un estudio descriptivo y transversal en 60.798 trabajadores (25.972 mujeres y 34.826 hombres) del área mediterránea española en el periodo comprendido entre enero de 2011 y diciembre de 2012. Las personas incluidas en el estudio son aquellas que acudieron a los reconocimientos médicos laborales periódicos. Se informó a los Comités de Seguridad y Salud de las diferentes empresas y se pidió el consentimiento informado a todas las personas que entraron en el estudio para cumplir con la legislación vigente. Se solicitó la autorización del comité de investigación del Complejo Hospitalario de Mallorca.

Criterios de inclusión/exclusión

Como criterios de inclusión se consideraron: tener entre 20 y 69 años, aceptar el uso de los datos obtenidos en los reconocimientos médicos con fines epidemiológicos y pertenecer a alguna de las empresas incluidas en el estudio. Como criterios de exclusión se incluyeron: la no aceptación del trabajador en el uso de los datos para el estudio, no realizarse extracción de sangre por laboratorio concertado y no pertenecer a alguna de las empresas que participan. En el periodo citado se realizaron 61.227 reconocimientos médicos y fueron descartados 429 trabajadores (85 por no ceder el uso de sus datos, 112 por no realizarse extracción para muestra sanguínea y 232 por no estar en el tramo de edad considerado en el estudio).

Determinación de variables

Se analizaron diferentes parámetros relacionados con el riesgo cardiovascular, tanto antropométricos (índice de masa corporal (IMC), perímetro de cintura e índice cintura altura), clínicos (tensión arterial) o analíticos (perfil lipídico y glucemia).

Las diferentes mediciones antropométricas, clínicas y las extracciones para las analíticas fueron realizadas por el personal sanitario de las diferentes unidades de salud laboral que intervenían en el estudio. Los análisis de san-

gre se realizaron en dos laboratorios, uno en cada comunidad autónoma para evitar el sesgo interlaboratorio.

Para determinar los diferentes parámetros antropométricos se siguieron las recomendaciones internacionales. La altura y peso se determinaron mediante báscula-tallímetro homologada modelo SECA 700. El perímetro de cintura abdominal se calculó con una cinta métrica colocada paralela al suelo a nivel de la última costilla flotante, es decir, se midió el contorno del talle natural tomado entre la parte superior del hueso de la cadera (crestas ilíacas) y la costilla inferior, medido durante la respiración normal con el sujeto de pie y con el abdomen relajado.

El colesterol total (CT) y los triglicéridos se determinaron por métodos enzimáticos automatizados, el C-HDL se determinó por precipitación con dextrano-sulfato Cl-2Mg, el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) se calculó mediante la fórmula de Friedwald (siempre que los triglicéridos fueron < 400 mg/dl). La extracción de sangre se realizó en la misma sesión y en el mismo lugar, tras ayuno nocturno de 12 horas. Las muestras se remitieron al laboratorio de referencia y se procesaron en un máximo de 72 horas, conservándolas a una temperatura de -20°C.

La presión arterial se determinó empleando un esfigmomanómetro automático OMRON M3 calibrado; tras un periodo de reposo de 10 minutos en decúbito supino, con tres mediciones realizadas a intervalos de 1 minuto de separación entre ellas, calculándose la media de las tres mediciones. Se consideró HTA cuando los valores eran iguales o superiores a 140/90 mmHg.

Para calcular REGICOR se emplearon las tablas elaboradas por Marrugat^{12,13} se consideró riesgo bajo si los valores eran inferiores a 5%, moderado entre 5 y 9,9%, alto entre 10 y 14,9% y muy alto si era mayor o igual a 15%. La edad del corazón se calculó mediante la herramienta denominada "Heart age calculator", disponible en la página web: www.heartage.me. El peso de cada uno de los parámetros analizados sobre la edad del corazón es similar al que tienen esos mismos factores en la determinación del riesgo cardiovascular según el modelo de Framingham. Los parámetros necesarios para el cálculo de la edad del corazón son los siguientes: edad, sexo, altura (en centímetros), peso (en kilogramos), perímetro de cintura (en centímetros), antecedentes de enfermedad cardiovascular de madre o padre y edad que tenían cuando la sufrieron por primera vez, presencia o no de diabetes, consumo de tabaco (si no se fuma en la actualidad también se pregunta si se ha abandonado el consumo en el último año), valores de colesterol total y HDL colesterol y finalmente valores de presión sistólica y si se está actualmente en tratamiento antihipertensivo. Al restar del valor obtenido de la herramienta la edad real obtenemos el número de años que la persona ha "ganado o perdido". Una limitación de esta herramienta

es que se obtienen valores comprendidos entre más/ menos 20 años de edad, es decir la persona no podrá tener 20 años más o menos de su edad biológica, ni tampoco menos de 18 años ni más de 80 años de edad del corazón.

El consumo de tabaco, la alimentación y el ejercicio físico se determinaron mediante entrevista clínica estructurada y realizada durante el reconocimiento médico. Se consideró fumador a aquella persona que fumaba de forma regular al menos un cigarrillo al día en el último mes y ex fumador a que llevaba al menos 12 meses sin fumar. De acuerdo con el American College of Sport Medicine y la American Heart Association se considera una actividad física cardiosaludable cuando la persona realiza habitualmente 30 minutos de actividad física moderada al menos 5 días a la semana o 20 minutos de actividad vigorosa tres días a la semana.¹⁴ Para valorar la alimentación cardiosaludable se preguntó la frecuencia en el consumo de frutas (tres o más piezas) y verduras u hortalizas (al menos dos raciones), considerándose correcto si este consumo era diario.

El nivel de estudios se estableció en tres categorías: primarios (estudios elementales o sin estudios), secundarios (bachillerato o formación profesional) y universitarios.

La edad se clasificó en cinco categorías: de 20 a 29 años, de 30 a 39 años, de 40 a 49 años, de 50 a 59 años y de 60 a 69 años.

Los sectores productivos se establecieron de acuerdo a los códigos de la clasificación nacional de ocupaciones del año 2011¹⁵ (CNO-2011) de manera que el sector primario, donde se incluye agricultura, ganadería y pesca, abarcará los códigos que empiezan por: 61, 62, 63, 64 y 95. En Construcción los códigos serán: 71, 72 y 96. Hostelería incluirá los códigos 44, 50, 51, 91 y 921. El sector industrial englobará los códigos: 31, 32, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 81, 82, 83 y 97. Los trabajadores de sanidad serán aquellos cuyos códigos comiencen por: 21, 33 y 56 y finalmente el sector servicios, el más diversificado, incluirá trabajadores de la administración, ciencias sociales, comercio, cultura, deporte, derecho, directivos, enseñanza, informática, organización de la empresa, profesionales técnicos, seguridad y servicios y aquellos códigos cuyos primeros dígitos sean 11, 12, 13, 14, 15, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 34, 35, 36, 37, 38, 41, 42, 43, 44, 45, 52, 54, 55, 57, 58, 59, 84, 922, 94 y 98.

Análisis estadístico

Cuando la variable es continua se comparan las medias mediante la prueba t de Student-Fischer si la variable sigue una distribución normal, o con la prueba no paramétrica test de U de Mann-Whitney si no se cumple el principio de normalidad. Si la variable es cualitativa se comparan las proporciones mediante la prueba chi cua-

drado de Pearson. Para el análisis multivariante se emplea la regresión logística binaria con el método de Wald con el cálculo de las odds ratio y se realiza la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. En todos los análisis se aceptó como nivel de significación un valor de p inferior a 0,05. Se empleó para el cálculo de las diferentes pruebas el paquete estadístico SPSS 20.0.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 60.798 trabajadores de diferentes sectores productivos del área mediterránea española, 25.972 (42,7%) son mujeres y 34.826 (57,3%) hombres. La distribución de trabajadores por sexo y edad en cada uno de los sectores productivos se presenta en la **Tabla I**.

La mayoría de parámetros relacionados con riesgo cardiovascular en las mujeres presentan mejores valores en aquellas que trabajan en el sector sanitario (IMC 24,3, índice cintura altura 0,46, tensión arterial sistólica 111,2 mm Hg, tensión arterial diastólica 70,7 mm Hg, colesterol total 186,9 mg/dl, HDL 59,2 mg/dl, LDL 110,5 mg/dl) mientras que en los hombres no hay un sector predominante (perímetro de cintura 87,2cm, índice cintura

Tabla I: Reparto de trabajadores por sexo, sector laboral y grupo de edad

	sector	mujeres n (%)	hombres n (%)
20-29 años	primario	126 (2,5)	351 (5,9)
	construcción	30 (0,6)	1010 (17,1)
	hostelería	1283 (25,7)	1003 (17)
	industria	116 (2,3)	1132 (19,2)
	sanidad	1190 (23,8)	290 (4,9)
	servicios	2247 (45)	2121 (35,9)
30-39 años	primario	216 (2,6)	512 (4,7)
	construcción	54 (0,6)	1793 (16,3)
	hostelería	2096 (24,9)	1289 (11,7)
	industria	245 (2,9)	1911 (17,4)
	sanidad	1392 (16,5)	434 (3,9)
	servicios	4411 (52,4)	5069 (46)
40-49 años	primario	212 (2,7)	471 (4,5)
	construcción	50 (0,6)	1653 (15,9)
	hostelería	2470 (31,5)	1165 (11,2)
	industria	295 (3,8)	1652 (15,9)
	sanidad	1185 (15,1)	335 (3,2)
	servicios	3624 (46,2)	5119 (49,2)
50-59 años	primario	87 (2,1)	263 (4,1)
	construcción	22 (0,5)	1045 (16,5)
	hostelería	1809 (44,3)	870 (13,7)
	industria	199 (4,9)	1047 (16,5)
	sanidad	517 (12,7)	148 (2,3)
	servicios	1447 (35,5)	2966 (46,8)
60-69 años	primario	22 (3,4)	51 (4,3)
	construcción	2 (0,3)	209 (17,8)
	hostelería	330 (50,8)	135 (11,5)
	industria	29 (4,5)	187 (15,9)
	sanidad	65 (10)	28 (2,4)
	servicios	201 (31)	567 (48,2)

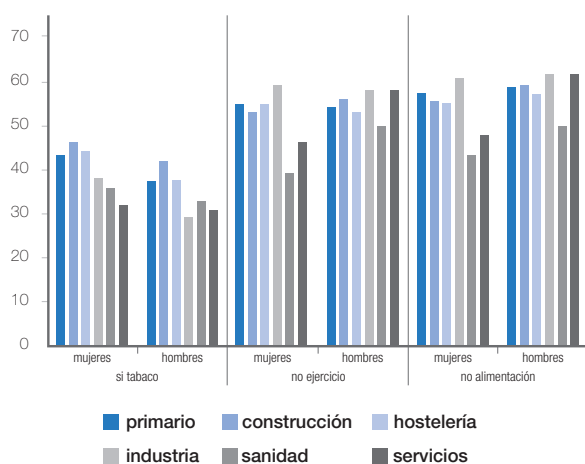
Tabla II: Valores medios de diferentes parámetros relacionados con el riesgo cardiovascular por sexo y sector productivo

	Primario		Construcción		Hostelería		Industria		Sanidad		Servicios	
	n	media (dt)	n	media (dt)	n	media (dt)	n	media (dt)	n	media (dt)	n	media (dt)
Mujeres												
IMC	683	26,0 (5,4)	158	25,9 (5,1)	7988	26,0 (5,1)	884	26,5 (5,2)	4349	24,3 (4,8)	11930	24,5 (4,6)
P cintura	683	74,4 (8,5)	158	74,0 (7,0)	7988	75,2 (8,5)	884	75,6 (8,9)	4349	74,8 (10,9)	11930	75,8 (10,4)
I cintura-altura	683	0,46 (0,05)	158	0,46 (0,04)	7988	0,47 (0,05)	884	0,47 (0,06)	4349	0,46 (0,07)	11930	0,47 (0,07)
TAS	683	116,0 (15,9)	158	115,7 (17,0)	7988	117,3 (15,7)	884	118,6 (16,1)	4349	111,2 (14,1)	11930	113,6 (14,6)
TAD	683	71,3 (10,2)	158	70,2 (11,5)	7988	71,6 (10,5)	884	72,3 (10,8)	4349	70,7 (10,3)	11930	69,4 (10,3)
Colesterol	683	192,2 (36,4)	158	191,4 (40,8)	7988	195,6 (37,1)	884	201,0 (37,6)	4349	186,9 (37,1)	11930	192,9 (35,2)
HDL	683	58,0 (9,1)	158	53,7 (7,6)	7988	52,7 (7,6)	884	53,1 (7,8)	4349	59,2 (10,5)	11930	55,0 (9,2)
LDL	683	114,9 (35,9)	158	120,6 (42,3)	7988	124,8 (37,4)	884	129,7 (37,9)	4349	110,5 (38,0)	11930	120,9 (35,3)
Triglicéridos	683	96,5 (43,9)	158	85,3 (43,9)	7988	90,7 (50,1)	884	91,6 (45,5)	4349	86,4 (39,6)	11930	85,8 (45,2)
hombres												
IMC	1648	26,5 (4,4)	5710	26,9 (4,3)	4462	26,4 (4,4)	5929	27,0 (4,3)	1235	26,0 (3,9)	15842	27,1 (4,1)
P cintura	1648	87,2 (9,5)	5710	87,8 (9,5)	4462	87,6 (9,6)	5929	88,3 (9,45)	1235	89,2 (11,1)	15842	89,4 (9,7)
I cintura-altura	1648	0,50 (0,06)	5710	0,51 (0,06)	4462	0,51 (0,06)	5929	0,51 (0,06)	1235	0,51 (0,06)	15842	0,51 (0,06)
TAS	1648	124,2 (15,8)	5710	125,8 (16,1)	4462	125,1 (15,8)	5929	125,1 (15,6)	1235	122,9 (14,7)	15842	125,7 (15,6)
TAD	1648	75,2 (10,6)	5710	75,9 (11,1)	4462	75,7 (10,7)	5929	76,0 (10,8)	1235	76,3 (10,4)	15842	76,2 (10,9)
Colesterol	1648	194,7 (40,4)	5710	196,5 (39,9)	4462	191,6 (39,1)	5929	198,2 (38,5)	1235	197,4 (33,9)	15842	198,3 (38,2)
HDL	1648	51,6 (7,5)	5710	50,3 (7,3)	4462	50,5 (7,3)	5929	50,8 (7,4)	1235	48,4 (8,5)	15842	50,5 (7,8)
LDL	1648	118,1 (38,6)	5710	121,9 (38,9)	4462	116,5 (37,3)	5929	122,6 (37,4)	1235	125,5 (32,8)	15842	123,0(36,6)
Triglicéridos	1648	127,2 (87,8)	5710	123,7 (91,3)	4462	125,43 (91,8)	5929	125,9 (89,1)	1235	118,4 (68,9)	15842	125,9 (88,3)

altura 0,5, tensión arterial diastólica 75,2 mm Hg y HDL 51,6 mg/dl en el sector primario, IMC 26, tensión arterial sistólica 122,9 mm Hg y triglicéridos 118,4 mg/dl en sanitarios y colesterol total 191,6 mg/dl y LDL 116,5 mg/dl en hostelería). Los datos completos por sexo y sector productivo aparecen en la **Tabla II**.

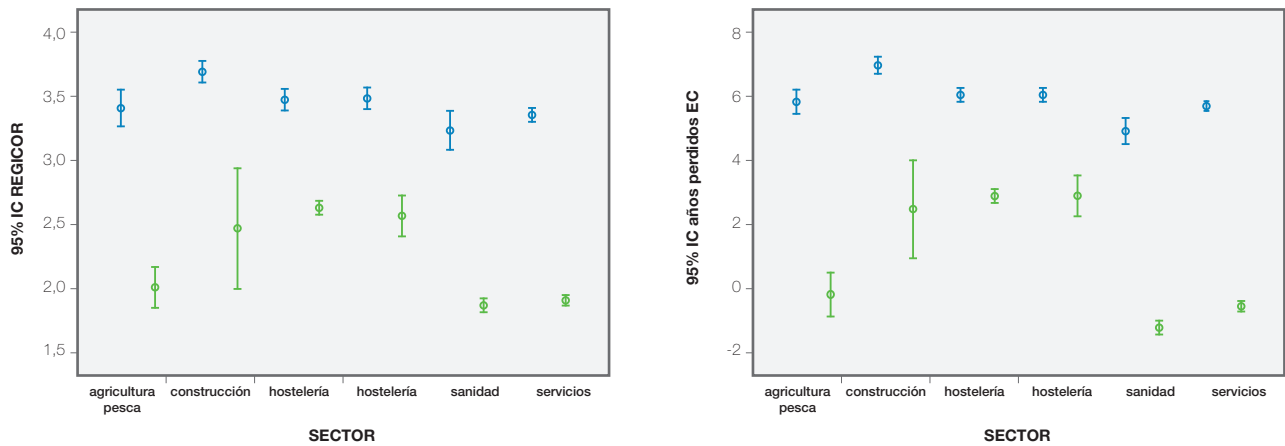
La prevalencia de hábitos higiénicos no saludables, tales como consumo de tabaco, no realización regular de actividad física y alimentación no cardiosaludable muestra que en las mujeres el sector que globalmente mejor se comporta es también el sanitario ya que es el segundo que menos tabaco consume y el primero en realización de actividad física y consumo de dieta cardiosaludable, algo similar se produce en los varones. Los datos completos se presentan en la **Figura 1**.

Figura 1
Distribución de los hábitos higiénicos no saludables por sexo y sector productivo



Cuando se valora REGICOR y edad del corazón globalmente se observa que tanto en hombres como en mujeres los mejores valores aparecen en el sector sanitario (**Figura 2**). El valor medio de REGICOR va aumentando a medida que lo hace la edad, tanto en hombres como en mujeres y en todos los sectores productivos. En cuanto a la edad del corazón ocurre algo similar, es decir el número de años “perdidos” va siendo mayor a medida que la persona va teniendo más edad. Tanto en REGICOR como en edad del corazón los valores son peores en los hombres. Por sectores productivos el que mejor se comporta en las mujeres, tanto en REGICOR como en edad del corazón, es el sanitario (los valores oscilan entre 0,9 en el grupo entre 30 y 39 años y 4,9 en el de 60 a 69 años para REGICOR y -2,8 años en el grupo de 20 a 29 años y 5,4 años en el grupo de más edad), mientras que en los hombres es el sector servicios (2,1 en los más jóvenes y 6,4 en los mayores de 60 años para REGICOR y 0,7 años y 11 años para los más jóvenes y mayores respectivamente), en ambos casos las diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0.0001$). Los datos completos se presentan en la **Tabla III**.

Si tenemos en cuenta la clasificación de REGICOR y edad del corazón (en este caso se establecen dos grupos, uno para aquellos que tienen una edad del corazón igual o menor que la biológica y otro para los que la tienen mayor) observamos que los mejores valores se obtienen en el sector sanitario en ambos casos y tanto en mujeres (94,1% de REGICOR bajo y 35% de años perdidos superior a cero) como en hombres (81,4% de REGICOR bajo y 68,9% de años perdidos mayores que cero). Todas las diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0.0001$). Al igual que vimos con los valores medios en este caso las mujeres presentan mejores valores que los hombres. La información completa se presenta en la **Tabla IV**.

Figura 2: Valores de REGICOR y años perdidos de edad del corazón por sector productivo y sexo

Si analizamos estos mismos parámetros según los grupos de edad vemos que ocurre algo similar a lo observado con los valores medios, es decir se produce un empeoramiento de los valores a medida que aumenta la edad y tanto en hombres como en mujeres. En REGICOR el sector que mejor se comporta es también el sanitario en mujeres (valores por encima del 83% en los niveles bajo hasta los 60 años) y el de servicios y sanitario en hombres. En cuanto a la edad del corazón en las mujeres es también el sector sanitario el que obtiene mejores valores (más del 52% de sanitarios hasta 50 años no han perdido años) mientras que en los hombres no hay un sector definido que obtenga los mejores valores. Todos los datos se presentan en las **Tablas Va y Vb**.

En la regresión logística binaria mediante el modelo de Wald se establecen como variables de referencia el sector primario, grupo de menor edad (20 a 29 años en

edad del corazón y 30-39 años en REGICOR), estudios primarios, no tabaco, si ejercicio físico y alimentación, trabajo no manual y sexo mujer.

El factor que más influye es el consumo de tabaco (odds ratio 4,75 en REGICOR y 8,62 en edad del corazón). Se consideran factores protectores la edad (más protección a menor edad), la alimentación, el no consumo de tabaco, el nivel de estudios, el ser trabajador no manual. En cuanto al sexo, el ser varón aumenta bastante el riesgo. Los datos completos de las odds ratio se presentan en la **Tabla VI**.

Discusión

En nuestro trabajo se aprecia como los valores tanto de REGICOR como de edad del corazón varían según el

Tabla III: Valor medio de REGICOR y años perdidos de edad del corazón según sector productivo, sexo y grupo de edad

	REGICOR	primario		construcción		hostelería		industria		sanidad		servicios		F	p
		n	media (dt)	n	media (dt)	n	media (dt)	n	media (dt)	n	media (dt)	n	media (dt)		
Mujeres	30-39 años	119	1 (0,4)	33	1,2 (0,5)	1098	1,2 (0,5)	131	1,1 (0,5)	665	0,9 (0,5)	2284	1 (0,5)	212,4	<0.0001
	40-49 años	212	1,8 (1,4)	50	1,9 (1,3)	2470	2,1 (1,2)	295	2,1 (1,2)	1185	1,7 (1,2)	3624	1,8 (1,1)		
	50-59 años	87	3,4 (1,9)	22	5,3 (3,1)	1809	3,8 (1,9)	199	3,9 (2)	517	3,1 (1,8)	1447	3,5 (1,8)		
	60-69 años	22	4,7 (1,7)	2	7,5 (3,5)	330	5,2 (2,2)	29	4,9 (2,7)	65	4,9 (2,53)	201	4,8 (2)		
Hombres	30-39 años	293	2,3 (1,1)	968	2,3 (1,1)	628	2,2 (1)	980	2,2 (0,9)	205	2,3 (0,9)	2759	2,1 (0,9)		
	40-49 años	471	2,9 (1,5)	1653	3,1 (1,7)	1165	3 (1,5)	1652	3 (1,6)	335	3 (1,5)	5119	2,9 (1,6)		
	50-59 años	263	5 (3)	1045	5,1 (2,8)	870	4,6 (2,7)	1047	4,9 (2,7)	148	4,3 (2,5)	2966	4,7 (2,8)		
	60-69 años	51	6,3 (2,5)	209	7,1 (3,1)	135	6,1 (2,5)	187	6,3 (2,8)	28	7,4 (2,4)	567	6,4 (3,3)		
Edad corazón															
Mujeres	20-29 años	126	-3 (4,5)	30	-2 (4,2)	1283	-1,2 (4,9)	116	-1,7 (5,5)	1990	-2,8 (4,5)	2247	-2,2 (5)	428,4	<0.0001
	30-39 años	216	-2 (7,7)	54	-0,2 (8,4)	2096	-0,5 (8)	245	-1,1 (7,6)	1392	-2,6 (6,9)	4411	-2,7 (7,4)		
	40-49 años	212	1,4 (10,4)	50	4,7 (9,6)	2470	4,3 (10,2)	295	4 (10,3)	1185	1 (9,4)	3624	1,1 (9,9)		
	50-59 años	87	6,1 (10,7)	22	12,2 (10,7)	1809	8,6 (10,3)	199	10 (10,3)	517	4,4 (11,1)	1447	6,9 (10,7)		
	60-69 años	22	6,9 (12,1)	2	12 (2,8)	330	8,6 (10)	29	6,2 (10,7)	65	5,4 (10,8)	201	7,3 (9,9)		
Hombres	20-29 años	351	0,8 (4,6)	1010	2 (5)	1003	1,8 (4,8)	1132	1,2 (5)	290	1,7 (4,8)	2121	0,7 (4,8)		
	30-39 años	512	4,7 (6,6)	1793	5 (6,9)	1289	4,7 (6,6)	1911	4,4 (6,9)	434	3,8 (6,5)	5069	3,5 (6,6)		
	40-49 años	471	7,7 (8,2)	1653	8,8 (8,3)	1165	8 (8,2)	1652	8,2 (8,2)	335	7,7 (8,1)	5119	7,2 (8)		
	50-59 años	263	12 (8)	1045	13 (7,3)	870	11,1 (8,2)	1047	12,3 (7,8)	148	9,7 (8,4)	2966	11 (8,1)		
	60-69 años	51	12,6 (7)	209	13,4 (6,8)	135	11,3 (7,2)	187	12,2 (7,4)	28	12,5 (6,1)	567	11 (7,8)		

Tabla IV: Porcentaje de trabajadores según catalogación de REGICOR y años perdidos de edad del corazón según sector productivo y por sexo

mujeres	primario (n=440)	construcción (n=107)	hostelería (n=5707)	industria (n=654)	sanidad (n=2432)	servicios (n=7557)	chi ²	p
REGICOR bajo	89,8	86,0	85,8	85,8	94,1	93,3	646,25	<0.0001
REGICOR ligero	9,5	11,2	13,4	13,0	5,5	6,5		
REGICOR moderado	0,7	2,8	0,8	1,2	0,4	0,2		
hombres	primario (n=1078)	construcción (n=3855)	hostelería (n=2798)	industria (n=3866)	sanidad (n=716)	servicios (n=11411)		
REGICOR bajo	78,5	75,0	77,7	77,0	81,4	80,1	333,03	<0.0001
REGICOR ligero	19,2	22,4	20,6	20,9	17,2	17,8		
REGICOR moderado	2,3	2,6	1,6	2,0	1,4	2,0		
REGICOR alto	0,0	0,0	0,1	0,03	0,0	0,1		
mujeres	primario (n=440)	construcción (n=107)	hostelería (n=5707)	industria (n=654)	sanidad (n=2432)	servicios (n=7557)		
años perdidos >0 no	57,3	46,8	43,3	43,8	65,0	57,6	688,15	<0.0001
años perdidos >0 si	42,7	53,2	56,7	56,2	35,0	42,4		
hombres	primario (n=1648)	construcción (n=5710)	hostelería (n=4462)	industria (n=5929)	sanidad (n=1235)	servicios (n=15842)		
años perdidos >0 no	28,5	22,7	26,0	26,0	31,1	27,3	64,98	<0.0001
años perdidos >0 si	71,5	77,3	74,0	74,0	68,9	72,7		

sector productivo que se considere. En las mujeres el sector que mejor se comporta en ambos casos es el sanitario, mientras en los varones no existe un claro patrón de distribución.

Una de las fortalezas de nuestro estudio es el elevado tamaño muestral, sólo superado en nuestro país por el de Sánchez-Chaparro¹⁶ y colaboradores aunque este no valoraba la edad del corazón. El gran número de trabajadores permite una mayor precisión de las estimaciones y puede

hacer aflorar asociaciones que no sean fuertes. Otras ventajas son la inclusión de trabajadores de bastantes sectores productivos lo que permite una amplia comparación y la baja edad media de la muestra situación que puede permitir la implantación temprana de programas preventivos. Como limitaciones destacamos que los trabajadores son exclusivamente del área mediterránea por lo que no se puede extrapolar a otras zonas del territorio nacional y además que la población de estudio es laboral lo que tampoco permite generalizar los resultados a la población general.

Tabla V a: Porcentaje de trabajadores según catalogación de REGICOR por sector productivo, sexo y grupo de edad

30-39 años	mujeres	primario (n=119)	construcción (n=33)	hostelería (n=1098)	industria (n=131)	sanidad (n=665)	servicios (n=2284)	chi ²	p
	REGICOR bajo	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	12,03	0.034
	hombres	primario (n=293)	construcción (n=968)	hostelería (n=628)	industria (n=980)	sanidad (n=205)	servicios (n=2759)	44,02	<0.0001
	REGICOR bajo	95,6	96,8	97,9	97,9	98,5	98,3		
	REGICOR ligero	4,4	3,1	1,9	2,1	1,5	1,7		
	REGICOR moderado	0,0	0,1	0,2	0,0	0,0	0,0		
40-49 años	mujeres	primario (n=212)	construcción (n=50)	hostelería (n=2470)	industria (n=295)	sanidad (n=1185)	servicios (n=3624)		
	REGICOR bajo	94,3	96,0	97,0	95,6	97,6	98,0	26,76	0.004
	REGICOR ligero	5,2	4,0	3,0	4,4	2,3	2,0		
	REGICOR moderado	0,5	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0		
	hombres	primario (n=471)	construcción (n=1653)	hostelería (n=1165)	industria (n=1652)	sanidad (n=335)	servicios (n=5119)		
	REGICOR bajo	86,6	83,4	86,5	84,9	85,1	88,4	38,71	<0.0001
	REGICOR ligero	13,0	16,2	13,1	14,4	14,9	11,2		
	REGICOR moderado	0,4	0,4	0,3	0,7	0,0	0,4		
50-59 años	mujeres	primario (n=87)	construcción (n=22)	hostelería (n=1809)	industria (n=199)	sanidad (n=517)	servicios (n=1447)		
	REGICOR bajo	77,0	50,0	71,1	68,3	83,6	77,9	62,82	<0.0001
	REGICOR ligero	20,7	40,9	27,1	28,6	15,5	21,1		
	REGICOR moderado	2,3	9,1	1,7	3,0	1,0	1,0		
	hombres	primario (n=263)	construcción (n=1045)	hostelería (n=870)	industria (n=1047)	sanidad (n=148)	servicios (n=2966)		
	REGICOR bajo	55,5	51,0	59,1	54,0	64,2	58,8	35,62	0.002
	REGICOR ligero	37,3	43,2	37,0	41,4	31,8	36,2		
	REGICOR moderado	7,2	5,7	3,7	4,6	4,1	4,9		
	REGICOR alto	0,0	0,1	0,2	0,1	0,0	0,2		
60-69 años	mujeres	primario (n=22)	construcción (n=2)	hostelería (n=330)	industria (n=29)	sanidad (n=65)	servicios (n=201)		
	REGICOR bajo	40,9	0,0	34,5	41,4	52,3	43,3	26,24	0.003
	REGICOR ligero	59,1	50,0	60,6	51,7	40,0	54,7		
	REGICOR moderado	0,0	50,0	4,8	6,9	7,7	2,0		
	hombres	primario (n=51)	construcción (n=209)	hostelería (n=135)	industria (n=187)	sanidad (n=28)	servicios (n=567)		
	REGICOR bajo	23,5	20,6	27,4	27,8	3,6	30,0	26,94	0.0029
	REGICOR ligero	68,6	64,1	66,7	62,0	82,1	58,9		
	REGICOR moderado	7,8	15,3	5,9	10,2	14,3	10,4		
	REGICOR alto	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,7		

Tabla V b: Porcentaje de trabajadores según catalogación de años perdidos de edad del corazón por sector productivo, sexo y grupo de edad

20-29 años	mujeres	primario (n=126)	construcción (n=30)	hostelería (n=1283)	industria (n=116)	sanidad (n=1190)	servicios (n=2247)	chi²	p
	años perdidos >0 no	79,4	83,3	68,4	67,2	81,6	72,2	65,13	<0.0001
	años perdidos >0 si	20,6	16,7	31,6	32,8	18,4	27,8		
	hombres	primario (n=351)	construcción (n=1010)	hostelería (n=1003)	industria (n=1132)	sanidad (n=290)	servicios (n=2121)	37,7	<0.0001
	años perdidos >0 no	57,5	43,4	46,0	50,1	46,2	52,4		
	años perdidos >0 si	42,5	56,6	54,0	49,9	53,8	47,6		
30-39 años	mujeres	primario (n=216)	construcción (n=54)	hostelería (n=2096)	industria (n=245)	sanidad (n=1392)	servicios (n=4411)	114,3	<0.0001
	años perdidos >0 no	65,3	53,7	57,6	61,2	73,6	67,9		
	años perdidos >0 si	34,7	46,3	42,4	38,8	26,4	32,1		
	hombres	primario (n=512)	construcción (n=1793)	hostelería (n=1289)	industria (n=1911)	sanidad (n=434)	servicios (n=5069)	52,67	<0.0001
	años perdidos >0 no	28,5	27,9	27,1	29,0	36,9	34,2		
	años perdidos >0 si	71,5	72,1	72,9	71,0	63,1	65,8		
40-49 años	mujeres	primario (n=212)	construcción (n=50)	hostelería (n=2470)	industria (n=295)	sanidad (n=1185)	servicios (n=3624)	152,82	<0.0001
	años perdidos >0 no	48,6	34,0	35,6	38,0	52,3	49,5		
	años perdidos >0 si	51,4	66,0	64,4	62,0	47,7	50,5		
	hombres	primario (n=471)	construcción (n=1653)	hostelería (n=1165)	industria (n=1652)	sanidad (n=335)	servicios (n=5119)	11,98	0.035
	años perdidos >0 no	20,2	17,1	19,7	19,3	20,6	20,9		
	años perdidos >0 si	79,8	82,9	80,3	80,7	79,4	79,1		
50-59 años	mujeres	primario (n=87)	construcción (n=22)	hostelería (n=1809)	industria (n=199)	sanidad (n=517)	servicios (n=1447)	52,59	<0.0001
	años perdidos >0 no	32,2	13,6	22,6	18,6	36,6	28,1		
	años perdidos >0 si	67,8	86,4	77,4	81,4	63,4	71,9		
	hombres	primario (n=263)	construcción (n=1045)	hostelería (n=870)	industria (n=1047)	sanidad (n=148)	servicios (n=2966)	34,59	<0.0001
	años perdidos >0 no	8,7	6,4	12,0	8,2	13,5	11,8		
	años perdidos >0 si	91,3	93,6	88,0	91,8	86,5	88,2		
60-69 años	mujeres	primario (n=22)	construcción (n=2)	hostelería (n=330)	industria (n=29)	sanidad (n=65)	servicios (n=201)	5,38	0.372
	años perdidos >0 no	36,4	0,0	24,2	34,5	33,8	26,9		
	años perdidos >0 si	63,6	100,0	75,8	65,5	66,2	73,1		
	hombres	primario (n=51)	construcción (n=209)	hostelería (n=135)	industria (n=187)	sanidad (n=28)	servicios (n=567)	8,12	0.15
	años perdidos >0 no	7,8	4,8	10,4	8,6	3,6	10,8		
	años perdidos >0 si	92,2	95,2	89,6	91,4	96,4	89,2		

Un inconveniente importante a la hora de comparar los resultados de nuestro trabajo se debe a que los estudios realizados en el ámbito laboral muestran gran diversidad en el diseño: diferencia de edades, separación o no por sexo y sectores productivos, diferentes tamaños muestrales, áreas geográficas y parámetros analizados entre otros.

El consumo de tabaco en nuestros trabajadores es similar al observado en algunos estudios realizados en

poblaciones de una edad similar a la nuestra pero que no diferencian por sectores¹⁶⁻¹⁷ o se centran en personal sanitario¹⁸ aunque inferior al de otros autores donde si hay una separación por sectores.¹⁹⁻²⁰

El ejercicio físico que realizan las personas de nuestro estudio es parecido al obtenido por otros autores²¹ e igualmente es más elevado en el sector terciario. En cuanto a la alimentación encontramos como dificultad añadida el hecho de que la forma de valorarla difiere en los distintos estudios consultados. En un trabajo¹⁷ en el que se tiene en cuenta también el consumo de fruta y verdura, éstos son similares a los obtenidos por nosotros.

Nuestros niveles de colesterol son similares a los encontrados en el estudio de Castán¹⁷ en el sector construcción y servicios y algo superiores en el sector industrial, lo mismo ocurre con el índice de masa corporal y las tensiones arteriales sistólica y diastólica, sin embargo esta comparación está limitada por el hecho de que estos autores no separan los resultados por sexo sino que los dan globalmente. En otro estudio,¹⁶ en el que si hay separación por sexo pero no por sectores productivos, los valores de colesterol total y LDL en los hombres son superiores a los nuestros mientras que el HDL y los triglicéridos presentan valores inferiores a nosotros. En las mujeres tanto el colesterol total como el LDL muestran valores similares en ambos trabajos mientras que el HDL

Tabla VI: Regresión logística binaria método de Wald y odds ratio

	REGICOR	p	edad corazón	p
Construcción	1,07 (0,89-1,28)	0,46	1,28 (1,14-1,43)	< 0,0001
Hostelería	1,26 (1,12-1,43)	< 0,0001	0,92 (0,84-1,00)	0,052
Industria	1,09 (0,98-1,22)	0,1	0,86 (0,81-0,92)	< 0,0001
Sanidad	1,12 (0,99-1,26)	0,051	0,93 (0,86-1,01)	0,066
Servicios	0,63 (0,53-0,75)	< 0,0001	1,44 (1,31-1,57)	< 0,0001
30-39 años			10,24 (8,84-11,86)	< 0,0001
40-49 años	4,67 (4,04-5,30)	< 0,0001	5,01 (4,35-5,78)	< 0,0001
50-59 años	3,85 (3,53-4,17)	< 0,0001	2,54 (2,20-2,92)	< 0,0001
60-69 años	1,92 (1,71-2,13)	< 0,0001	1,14 (0,99-1,33)	0,08
Tabaco si	4,75 (4,42-5,1)	< 0,0001	8,62 (8,20-9,09)	< 0,0001
Ejercicio físico no	3,23 (2,78-3,85)	< 0,0001	2,44 (2,26-2,62)	< 0,0001
Alimentación no	1,41 (1,20-1,64)	< 0,0001	1,70 (1,58-1,83)	< 0,0001
Secundarios	0,74 (0,61-0,90)	< 0,0001	0,88 (0,78-0,98)	0,023
Universitarios	0,65 (0,58-0,72)	0,003	0,80 (0,74-0,86)	< 0,0001
Trabajo manual	1,64 (1,45-1,85)	< 0,0001	1,25 (1,15-1,35)	< 0,0001
hombres	2,78 (2,50-2,94)	< 0,0001	3,89 (3,71-4,08)	< 0,0001

es inferior y los triglicéridos más altos en nuestra muestra. En este mismo estudio, los análisis de regresión logística muestran que el sector servicios (en este estudio no se incluyen trabajadores sanitarios) es el que mejor se comporta en lo referente a las alteraciones del metabolismo lipídico, datos que concuerdan con los obtenidos por nosotros. Otro dato en el que coinciden ambos estudios es en el aumento progresivo de factores de riesgo cardiovascular a medida que va aumentando la edad de los trabajadores, especialmente en lo relativo al perfil lipídico.

No hemos encontrado trabajos que valoren el riesgo cardiovascular con el modelo REGICOR en el ámbito laboral, por ello compararemos nuestros datos con un estudio realizado en Cataluña¹⁹ empleando las tablas de Marrugat,¹² en él el porcentaje de trabajadores de los diferentes sectores que presenta niveles de riesgo car-

diovascular bajo es similar al obtenido por nosotros. En cuanto a la edad del corazón sólo existe en la literatura consultada un trabajo realizado por nuestro grupo²² en el sector servicios en el que los valores obtenidos son similares a los de este estudio.

Los consejos sobre alimentación cardiosaludable, cese del consumo de tabaco o realización de actividad física pueden ayudar a que mejoren las tasas de morbimortalidad cardiovascular.^{23, 24} Sería interesante establecer una acción coordinada con el sistema público de salud para conseguir entre ambos el objetivo común de mejorar la salud cardiovascular de la población.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Bibliografía

- World Health Organization (SU). The global burden of disease: 2004 update. Genève; 2008.
- Leeder S, Raymond S, Greenberg H, Liu H, Esson K. A race against time: the challenge of cardiovascular disease in developing economies. Columbia University, New York, 2004.
- World Health Organization (SU). Preventing chronic diseases: A vital investment. World Health Organization. Genève; 2005.
- Erhardt L, Hobbs FD. Public perception of cardiovascular risk in five European countries the react survey. *Int J Clin Pract* 2002; 56(9):638-44
- Mosca L, Jones WK, King KB, Ouyang P, Redberg RF, Hill MN. Awareness, perception and knowledge of heart diseases risk and prevention among women in the United States. American Heart Association Women's Heart disease and stroke campaign task force. *Arch Fam Med* 2000;9(6):506-15.
- Benner JS, Erhardt L, Flammer M, Moller RA, Rajcic N, Changela K et al. A novel programme to evaluate and communicate 10-year risk of CHD reduces predicted risk and improves patient's modifiable risk factor profile. *Int J Clin Pract* 2008 ; 2(10) :1484-98.
- D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117:743-53.
- Masson W, Siniawski D, Toledo G, Vita T, Fernández G, del Castillo S, Valle J, Cagide A. Estimación de la edad vascular basada en el índice de masa corporal en una población en prevención primaria. Asociación con la aterosclerosis carotídea subclínica. *Med Clin (Barc)* 2013;140(6):255-9
- López-González AA, Aguiló A, Frontera M, Bannasar-Veny M, Campos I, Vicente-Herrero T, et al. Effectiveness of the Heart Age tool for improving modifiable cardiovascular risk factors in a Southern European population: a randomized trial. *Eur J Prev Cardiol* 2014 Feb 3 (on line first)
- López-González AA, Vicente-Herrero MT. A comparative assessment of the cardiovascular risk in open Spanish population using four approaches. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011; 49(3):267-71
- Tauler P, Bannasar-Veny M, Morales-Asencio JM, López-González AA, Vicente-Herrero MT, De Pedro-Gomez J et al. Prevalence of pre-morbid metabolic syndrome in Spanish adults workers using IDF and ATP III diagnostic criteria: relationship with cardiovascular risk factors. *PLoS One* 2014; 9(2):e89281
- Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health* 2007; 61:40-7. Erratum in: *J Epidemiol Community Health* 2007; 61:655.
- Marrugat J, Vila J, Baena-Diez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64(5):385-94.
- Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39:1423-34
- Clasificación Nacional de Ocupaciones 2011 (CNO-11) disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&pat%2Ft40%2Ffno11%2F&file=inebase&L=0>
- Sánchez-Chaparro MA, Román-García J, Calvo-Bonacho E, Gómez-Larios T, Fernández-Meseguer A, Sáinz-Gutiérrez JC, et al. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en la población laboral Española. *Rev Esp Cardiol* 2006;59(5):421-30
- Castán FJ, Gutierrez-Bedmar M. Factores de riesgo cardiovascular y tipo de actividad en una población laboral. *Seguridad y Salud en el Trabajo* 2004; 29:18-43.
- Kramer V, Adasme M, Bustamante MJ, Jalil J, Navarrete C, Acevedo M. Agregación de factores de riesgo cardiovascular y conciencia de enfermedad en trabajadores de un hospital universitario. *Rev Med Chile* 2012;140 (5):602-8
- Molina Aragonés JM. Riesgo cardiovascular, ocupación y riesgos laborales en una población laboral de Catalunya. *Med Segur Trab* 2008;LIV(nº 22):91-8
- Zimmerman M, González-Gómez MF, Galán I. Perfiles de exposición de riesgo cardiovascular según la ocupación laboral en la Comunidad de Madrid. *Rev Esp Salud Pública* 2010;84(3):293-308
- Martínez-Abadía B, Arbués ER. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en trabajadores de los sectores laborales secundario y terciario. *Enfermería global* 2012; 28:31-40.
- Vicente-Herrero MT, Terradillos-García MJ, Capdevila-García LM, Ramírez-Iñiguez de la Torre MV, López-González AA. Parámetros de obesidad y riesgo cardiovascular en población laboral española. *Revista Mexicana de Endocrinología, metabolismo & Nutrición* 2014;1:38-49
- Souza LA, Fernandes de Godoy M. Fatores de risco Cardiovascular e Mortalidade. Seguimento em Longo Prazo (até 20 anos) em Programa Preventivo realizado pela Medicina Ocupacional. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2005;85(1):20-5.
- Koffman D, Goetzel R, Anwuri V, Shore K, Orenstein D, LaPier T, et al. Heart Healthy and Stroke Free Successful Business Strategies to Prevent Cardiovascular Disease. *Am J Prev Med* 2005;29(5 Suppl 1) :113-21

Evaluación del tiempo de espera óptimo para la colocación de implantes dentales tras elevaciones de seno maxilar (ESM) con un injerto compuesto por hueso autólogo y biomaterial

Evaluation of the ideal dental implant time insertion after sinus lift using a mixture of autologous bone and biomaterial

M. Ramos-Murguialday^{1,2}, J. Caubet Biayna², J.M. Ramis³, M. Morey Mas^{1,2}, M. Monjo^{4,5}

1. Cirujano Oral y Maxilofacial, Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial, Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, España.
2. Cirujano Oral y Maxilofacial, Unidad de regeneración ósea y cirugía oral y maxilofacial (Clínica GBCOM). Palma de Mallorca, España.
3. Profesora asociada, Departamento de biología fundamental y ciencias de la salud. Instituto de investigación en ciencias de la salud (IUNICS). Universitat de les Illes Balears, Palma de Mallorca, España. Instituto de Investigación Sanitaria de Palma (IdISPa), Palma de Mallorca, España.
4. Profesora contratada, Departamento de biología fundamental y ciencias de la salud. Instituto de investigación en ciencias de la salud (IUNICS). Universitat de les Illes Balears, Palma de Mallorca, España. Instituto de Investigación Sanitaria de Palma (IdISPa), Palma de Mallorca, España.
5. Investigadora afiliada, Departamento de biomateriales, Institute for Clinical Dentistry, Universidad de Oslo, Oslo, Noruega.

Correspondencia

Mikel Ramos Murguialday
Clínica GBCOM · Avenida Picasso, 45
07014 - Palma de Mallorca
E-mail: dr.mikelramos@gmail.com

Recibido: 17 - X - 2014

Aceptado: 2 - XII - 2014

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.30.02.27

Resumen

Objetivo: Evaluar el tiempo de espera óptimo para la colocación de implantes dentales tras elevaciones de seno maxilar (ES) con un injerto compuesto con la misma cantidad de hueso autólogo que de biomaterial, a través de biopsias humanas, comparando el hueso regenerado obtenido a los 4-5 meses con el obtenido a los 6-8 meses, teniendo el hueso nativo como referencia.

Material y Métodos: Fueron analizadas un total de 26 biopsias de 11 pacientes tras ES. Se crearon dos grupos dependiendo del momento de la colocación del implante: grupo t1 a los 4-5 meses (n=13) y grupo t2 a los 6-8 meses (n=13). Fue analizado por microtomografía computarizada (MicroCT) para cada biopsia el mismo volumen para el hueso injertado que para el nativo.

Resultados: Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la densidad mineral ósea (BMD), fracción de volumen óseo y separación trabecular (Tb.Sp) entre el hueso nativo e injertado en los grupos t1 y t2, mostrando valores más altos en el hueso injertado excepto para la variable Tb.Sp. que sucedió a la inversa. El descenso de la Tb.Sp en el hueso injertado de los dos grupos puede explicarse por el aumento significativo del grosor trabecular en el grupo t2 y por el aumento del número trabecular en el grupo t1, comparándolos con el hueso nativo respectivamente. No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de hueso injertado cuando se compararon los parámetros morfométricos y de BMD.

Conclusiones: Un injerto compuesto por 50% hueso autólogo y 50% biomaterial muestra que no hay diferencias en la microestructura 3D ni en la BMD entre 4-5 o 6-8 meses de espera de cicatrización ósea. Por ello este tiempo de cicatrización se puede acortar a 4 meses con la seguridad de un área injertada con hueso maduro.

Palabras clave: elevación de seno maxilar (ES), estudio clínico, injerto compuesto, implante dental, microtomografía computarizada (microCT)

Abstract

Purpose: To evaluate the ideal implant time insertion in human bone biopsies after maxillary sinus floor elevation (MSFE) with a composite graft consisting of an equal amount of biomaterial and autologous bone, by comparing the bone regeneration obtained 4-5 months after surgery with the obtained after 6-8 months, and having the adjacent native bone as reference.

Materials and Methods: A total of 26 biopsies of 11 patients after MSFE were analyzed. Two groups were created depending on the time of implant insertion: t1 group at 4-5 months (n=13) and t2 group at 6-8 months (n=13). The same volume of grafted bone and native bone were analyzed for each biopsy by micro-computed tomography (microCT).

Results: Statistically significant differences were found in bone mineral density, bone volume fraction and trabecular separation (Tb.Sp) between native and grafted bone in the t1 and t2 groups, showing grafted bone higher values except for the variable Tb.Sp, which were lower in the grafted bone compared to native bone. The decrease in Tb.Sp in the grafted bone for t1 and t2 groups can be explained by the significant increase in trabecular thickness in t2 group and the trabecular number in t1 group, compared to native bone respectively. Comparing the morphometric parameters and the BMD of the grafted bone between the t1 and t2 groups, no significant differences were found.

Conclusions: A composite graft composed of 50% autologous bone and 50% biomaterial shows no differences in 3D microstructure and BMD between 4-5 months and 6-8 months of healing time. Thus, this time can be shortened to 4 months with the security of a grafted area of mature bone.

Keywords: maxillary sinus floor elevation (MSFE), clinical study, composite graft, dental implant, micro-computed tomography (microCT)

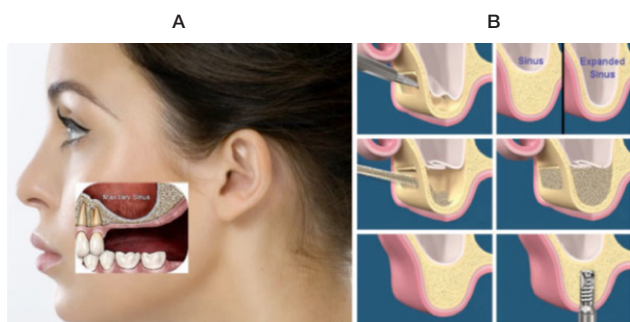
Introducción

Una altura ósea inadecuada en la parte lateral del maxilar, crea una contraindicación para la cirugía de implantes. Esta condición puede ser tratada con un aumento interno del suelo del seno maxilar, formalmente llamada elevación de seno maxilar (ES)¹ (**Figura 1**). En la ES se prepara una puerta de bisagra en la pared lateral del seno maxilar y se rota internamente a una posición horizontal. El nuevo suelo del seno elevado, junto con la mucosa maxilar interna, crearán un espacio que puede ser rellenado con material de injerto. La alta capacidad regenerativa del seno maxilar permite que la mayoría de materiales de injerto funcionen correctamente². Se han utilizado hueso autólogo, aloinjertos, xenoinjertos y biomateriales sintéticos. Existen estudios en la literatura que muestran resultados similares con el uso de estos distintos tipos de injertos^{2,3}.

Figura 1:

Imagen A: localización anatómica del seno maxilar.

Imágenes B: seno maxilar hiperneumatizado con el consiguiente déficit de altura ósea. Se aprecia cómo se ha levantado la mucosa y creado una ventana ósea a través de la cual se levanta la membrana de Schneider y se coloca bajo ella el injerto óseo particulado. Cuatro meses después el injerto ha cicatrizado y se procede a la colocación del implante.



Las variables más importantes en la elevación de seno son: el tipo de abordaje (lateral o crestal), el "timing" en la inserción de los implantes en relación con los injertos, el tipo de injerto colocado y el tipo de implante⁴.

La ES fue propuesta por Tatum en 1976 y publicada por primera vez por Boyne en 1980^{5,6}. Cuando la altura ósea (altura desde cresta alveolar a suelo del seno) es mayor de 4 mm se considera adecuada la colocación del implante en el mismo tiempo quirúrgico que la ES. Este procedimiento es llamado colocación simultánea del implante. En este caso, la estabilidad primaria se obtendrá sobre el hueso nativo del paciente. Ante alturas óseas menores de 4 mm es recomendable realizar la colocación de implantes de modo diferido. En estos casos se realiza primero la elevación sinusal y en segundo lugar, una vez consolidado el injerto, la colocación de implantes⁷⁻¹⁰. Este procedimiento es conocido como colocación diferida de los implantes.

La literatura muestra buenos resultados en senos injertados con diferentes sustitutos óseos, ya sea utilizados de

forma aislada o en combinación con hueso autólogo^{2,11-13}. La mezcla de estos materiales consigue sumar las ventajas derivadas de las distintas propiedades de cada injerto. De este modo, el injerto autólogo acelera el proceso de regeneración ósea gracias a su contenido en células osteoprogenitoras (exclusivo de este tipo de injerto) y a su riqueza en factores de crecimiento¹⁴. Por otro lado, la hidroxiapatita bovina como el Bio-Oss (BO) es un xenoinjerto de origen bovino que ha sido utilizado ampliamente y con éxito en la elevación de seno^{14,16}. Constituye un excelente material osteoconductor, con una acción más prolongada que el injerto autólogo debido a que la reabsorción de este biomaterial se produce de forma muy lenta¹⁷. Así, este injerto actuará como molde para la formación de hueso nuevo a lo largo de todo el proceso regenerativo¹⁴⁻¹⁷. Contiene partículas de entre 250-1000 µm de grosor y se obtiene de hueso bovino que se procesa para eliminar completamente el componente orgánico.

El fosfato bifásico de calcio (BCP) ha sido ampliamente utilizado como sustituto óseo en traumatología, cirugía craneofacial y cirugía oral. Se ha mostrado seguro, biocompatible y efectivo como matriz para la formación de nuevo hueso. El sustituto óseo Bone Ceramic (BC) contiene partículas de entre 500-1000 µm de grosor. Se trata de un biomaterial completamente sintético formado por un 60% de hidroxiapatita y un 40% de beta-fosfato tricálcico⁴.

Existen diferencias en las propiedades entre BO y BC. Ambos tienen micro y macroporosidad y son osteoconductores. Sus propiedades pueden ser alteradas cambiando las proporciones o la cristalinidad del material. El BO se ha demostrado que se reabsorbe muy lentamente^{17,18}, mientras que aproximadamente el 50% del BC es reemplazado por hueso lamelar cortical en un año.

La utilización de biomateriales como único injerto, supone la espera de un periodo de tiempo entre 9-12 meses de forma previa a la colocación de los implantes dentales²⁰. La adición de hueso autólogo a la hidroxiapatita parece que acorta el periodo de cicatrización a 6 meses y permite conseguir buenos resultados en los implantes colocados a partir este tiempo de espera^{16,22,23}. Basándonos en los trabajos de Hallman^{14,16} y teniendo en cuenta que hoy en día muchos cirujanos reentran al 4º-5º mes tras la ES bien con injerto compuesto o sólo con hueso autólogo sin ninguna prueba de madurez ósea de ese injerto, nos proponemos estudiar el tiempo de espera ideal tras una ES usando un injerto compuesto con la misma cantidad de hueso autólogo que de biomaterial. El hueso autólogo que se utiliza en nuestro estudio es obtenido mediante un dispositivo conocido como Scrapper²⁸. Dicho dispositivo permite obtener sin apenas morbilidad chips de hueso cortical de entre 900-1700 µm de longitud y de 100 µm de grosor. Estos chips contienen osteocitos vivos (viabilidad media de 45-72%), que permiten la regeneración ósea adecuada para la colocación de implantes^{19,28}.

Hemos comparado el hueso regenerado a los 4-5 meses con el de 6-8 meses (el cual es reconocido como hueso maduro por la literatura)^{8-10,16,17,21,30} teniendo como referencia el hueso nativo.

Material y métodos

Objetivo principal

Determinar la cantidad y la calidad del hueso formado de novo en la zona injertada al 4-5º y al 6-8º mes mediante el análisis morfométrico tridimensional de la arquitectura ósea mediante microtomografía computarizada (micro-CT).

Parámetros a estudio:

Volumen de hueso / volumen total, Número de trabéculas, Grosor trabecular, Separación trabecular, Índice de modelo estructural, Factor de patrón óseo trabecular, Densidad mineral ósea.

Objetivos secundarios

Analizar si existe alguna asociación entre las variables clínicas del paciente y los diferentes parámetros estructurales y de densidad mineral ósea del hueso formado de novo.

Comparar las diferencias en los parámetros estructurales y en la densidad mineral ósea para cada paciente entre el hueso nativo y el hueso formado de novo

METODOLOGÍA Y ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional longitudinal.

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Clínica de las Illes Balears (CEIC-IB). Todos los pacientes fueron debidamente informados sobre el estudio y sólo se incluyeron aquellos que firmaron el consentimiento informado.

Para garantizar la codificación de los pacientes, a cada participante se le asignó un número de 3 cifras, correlativo según su incorporación en el estudio. La correspondencia entre este número y los datos personales del paciente se mantuvieron separados en un archivo a parte, con acceso exclusivo y seguro únicamente por parte del investigador principal. Las muestras biológicas se codificaron con el mismo número de identificación.

Tamaño muestral

Se trata de un estudio observacional longitudinal en el que pretendemos mostrar un seguimiento a cinco años de los implantes dentales colocados sobre hueso regenerado y estudiar si existe alguna diferencia en la supervivencia de dichos implantes dependiendo del timing utilizado. En el período de cuatro años, hemos incluido 26 muestras de un total de 11 pacientes. El estudio de las

muestras nos ha permitido ofrecer datos con una precisión obtenida mediante el intervalo de confianza al 95%, de alrededor del 10% para las variables estudiadas con Micro-CT, comentadas anteriormente.

Población de estudio

Los pacientes se reclutaron en la consulta del Dr. Caubet en la Clínica GBCOM. Todos los pacientes incluidos cumplían todos los siguientes criterios de inclusión y ninguno de los siguientes criterios de exclusión:

Criterios de inclusión:

Mayores de 18 años que precisen ES uni o bilateral, Estudio por TAC de la masa ósea con los requerimientos siguientes: 1) altura de cresta alveolar a suelo del seno < o = 4mm. 2) anchura de cresta alveolar > o = 6mm; Explicación al paciente del estudio y consentimiento informado

Criterios de exclusión:

Abuso de tabaco (>15 cig/ día), Enfermedad renal o hepática grave, Historia de radioterapia en región de cabeza y cuello, Quimioterapia concomitante para tratamiento de tumores malignos, Diabetes descompensada, Enfermedad periodontal activa, Enfermedades de la mucosa oral (liquen plano en la zona a tratar), Cirugía destructiva previa o contraindicación ORL para ES, Mala higiene oral, Periodo postexodoncia menor a dos meses, Paciente no colaborador, Uso de bisfosfonatos en los 3 meses anteriores.

Técnica Quirúrgica

Se utilizó la técnica clásica descrita por Boyne (5) realizada por cirujanos experimentados en la materia. El procedimiento quirúrgico consiste en la preparación de una ventana ósea en la pared lateral del maxilar superior para acceder al seno maxilar. Esta pared es luxada sin romper la membrana de Schneider, de modo que permita diseccionar dicha membrana sin romperla, para crear un espacio bajo ella y poder colocar un injerto óseo.

Se utilizó el raspador de hueso Micros (Meta Advanced Medical Technology, Reggio Emilia, Italy) con el que se obtenían 2cc de hueso autógeno de la zona correspondiente a la pared anterior del seno maxilar o arbotante maxilomalar.

Esta proporción de hueso autógeno se mezclaba en un recipiente estéril con 2cc de biomaterial. Se seleccionaron dos biomateriales: un aloinjerto (Bone-Ceramic) y un xenoinjerto (Bio-Oss). Al paciente se le explicó que ambos biomateriales son utilizados en la práctica clínica habitual con resultados similares y costes similares⁴ y se le solicitó que eligiese uno de los dos en función de su origen (sintético: Bone-Ceramic o bovino: Bio-Oss). De esta misma forma, en otras especialidades se le ofrece también al paciente el poder seleccionar de entre dos

opciones terapéuticas la que le parezca más atractiva (reemplazo valvular: válvula biológica o porcina; reemplazo tendinoso: origen propio o procedente de donante).

Para homogeneizar la mezcla de AB y biomaterial se utilizó 1ml de suero fisiológico estéril. Una vez colocado el injerto se cubría la zona de acceso al seno con una membrana de colágeno reabsorbible (Bioguide, Geistlich Pharma AG, Switzerland).

Obtención de muestras

En la práctica clínica, pasados bien 4-5 o 6-8 meses después de la elevación de seno, y mediante fresa de trefina de 2.5 mm, obteníamos un bloque cilíndrico de hueso que permitía la colocación del implante a través del orificio generado. En el presente estudio se han analizado estas biopsias. Las biopsias se conservaron en una solución de RNAlater® (Life Technologies, Carlsbad, CA, USA), que permitió estabilizar la muestra para futuros análisis de biología molecular.

Micro-CT

Las biopsias se escanearon utilizando el modelo de SkyScan 1172 (Bruker micro-CT, Kontich, Belgium). Recordemos que el objetivo de estos análisis era el de evaluar la densidad mineral ósea del hueso formado de novo y el análisis morfométrico tridimensional de la arquitectura ósea. Una vez escaneadas las muestras, procedimos a la reconstrucción, análisis de todos los parámetros de interés, así como la obtención de modelos 3D del biomaterial/hueso formado de novo.

Para el escaneado de estas muestras, éstas se introdujeron en microtubos estériles de 200 µl que contenían RNAlater® y en Parafilm® (American National Can™, Chicago IL, USA) para evitar la degradación y movimiento de éstas respectivamente, y en posición vertical para asegurar unas condiciones de escaneado paralelas. Para el escaneado, la resolución fue fijada a 7,8 µm, y se aplicó un voltaje de 100 kV, una corriente de 100 µA, y colocando un filtro de aluminio de 0.5 mm. Las muestras fueron rotadas 360° alrededor del eje largo (eje z) de la muestra. Tres imágenes de absorción fueron grabadas cada 0,4 grados de rotación. El endurecimiento del haz fue fijado al 20%, alisado al 1 y la reducción del artefacto anular a 6 durante la reconstrucción de las imágenes axiales (Nrecon v.1.4.4, Skyscan, Aartselaar, Belgium). El alineamiento posterior fue optimizado automáticamente. Después de la reconstrucción, el mismo volumen de interés (VOI) fue aplicado a todas las muestras, así como a dos cilindros de hidroxiapatita con una densidad conocida. Para la calibración de la densidad mineral ósea (BMD), se utilizaron cilindros de hidroxiapatita de calcio de una densidad de 0,25 y 0,75 g/cm³ y fueron analizados exactamente igual que las biopsias. Se hizo una calibración estándar de las unidades de densidad del micro-CT (Unidades Hounsfield), seguido de una conversión de unidades Hounsfield a BMD en g/cm³. La BMD

se obtuvo tanto de la zona nativa como de la injertada de cada biopsia. Una vez que la calibración del Micro-CT estuvo hecha, el mismo VOI fue elegido para todas las biopsias: dos cilindros de 2,6mm de diámetro y de 1mm de altura para el hueso injertado y para el hueso nativo, que fueron analizados independientemente. Un análisis morfométrico 3D fue llevado a cabo con el software del micro-CT (CTan, Skyscan, Aartselaar, Belgium) para determinar la arquitectura del nuevo hueso formado en el área injertada y compararla con el hueso nativo³⁵. El umbral de la escala de grises fue fijado entre 100 y 255. Las imágenes 3D fueron preparadas en un programa de representación de volumen (CTvox v.2.10, Skyscan, Aartselaar, Belgium) y después aumentadas con un editor de imagen (Adobe Photoshop CS3, Adobe, USA).

Parámetros analizados

Parámetros clínicos: altura ósea medida por ortopantomografía, torque de inserción del implante medido en N/cm, estabilidad primaria del implante, si perforación de la membrana anotamos tamaño de ésta siguiendo clasificación de la siguiente referencia bibliográfica de Hernández Alfaro et al²⁹, análisis de la frecuencia de resonancia de los implantes colocados sobre hueso injertado³⁰ y supervivencia del implante³¹ durante el estudio longitudinal.

Parámetros morfométricos: volumen de hueso/volumen total (BV/TV, volumen óseo medido en %), número de trabéculas (Tb.N), grosor trabecular (Tb.Th), separación trabecular (Tb.Sp, que es la separación que existe entre éstas), factor de patrón óseo trabecular (Tb.Pf, que es un índice de conectividad, calcula un índice de convexidad o concavidad relativa), índice de modelo estructural (SMI, que es un indicador de la prevalencia relativa de barras y placas en una estructura 3D como el hueso trabecular) y la densidad mineral ósea (BMD, que es la densidad volumétrica existente de hidroxiapatita de calcio en términos de g/cm³). Puesto que se obtienen biopsias cretales, de la misma biopsia se han comparado los parámetros estudiados del hueso formado de novo con el hueso nativo.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico, se crearon dos grupos de biopsias: 1) las realizadas a los 4-5 meses y 2) a los 6-8 meses. Hemos comparado los parámetros morfométricos obtenidos mediante Micro-CT de hueso nativo y hueso injertado mediante el Prueba T de Student para muestras relacionadas, usando el software SPSS® para Windows, versión 17.0. Comparamos los parámetros morfométricos del hueso injertado entre los grupos de 4-5 meses y de 6-8 meses mediante la Prueba T de Student. Estudiamos la correlación mediante el Test de Pearson entre ISQ y los diferentes parámetros morfométricos del hueso injertado. Comparamos los parámetros morfométricos del hueso injertado entre aquellos senos injertados con Bio-Oss y los injertados con Bone Ceramic mediante la Prueba T de Student. Se consideró valores significativos de p<0.05.

Resultados

Hemos estudiado un total de 26 biopsias de 11 pacientes; 7 mujeres y 4 hombres. Un total de 6 pacientes eran del grupo 4-5 meses y 5 pacientes del grupo 6-8 meses, con una edad media de 52 y 60 años, respectivamente (Tabla I).

Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en las variables BMD, BV/TV, Tb.N y Tb.Sp entre hueso nativo e injertado en el grupo 4-5 meses, siendo éstas mayores en el injertado a excepción de la variable Tb.Sp (Tabla II). También hemos hallado diferencias estadísticamente significativas en las variables BMD, BV/TV, Tb.Th y Tb.Sp entre hueso nativo e injertado en el grupo 6-8 meses, siendo éstas mayores en el injertado a excepción de la variable Tb.Sp como ocurría en el grupo 4-5

meses (Tabla III). En el resto de variables no hemos encontrado ninguna diferencia estadísticamente significativa.

Comparando los parámetros morfométricos del hueso injertado del grupo 4-5 meses con el de 6-8 meses, no hemos encontrado ninguna diferencia estadísticamente significativa (Tabla IV, Figuras 2,3 y 4).

No hemos hallado ninguna correlación entre los valores primarios del ISQ y los parámetros morfométricos del hueso injertado así como tampoco con la altura primaria del suelo del seno maxilar.

Comparando los parámetros morfométricos de los injertos con uno u otro biomaterial (Bio-Oss o Bone Ceramic) tampoco hemos encontrado ninguna diferencia estadísticamente significativa.

Tabla I: Parámetros clínicos organizados por grupo de reentrada

	4-5 meses		6-8 meses	
Nº Biopsias	13	SD: 8 SI: 5	13	SD: 8 SI: 5
Nº Pacientes	6 (5M,1H)		5 (2M,3H)	
Edad Media	52 +/- 6,84		60,2 +/- 4,38	
Media ISQ	64,3 +/-13,90 (n=10)		68,45 +/- 3,61 (n=11)	
Perforaciones de membrana	Grupo I	2 SD 2 SI	Grupo I	1 SI

SD: Seno derecho; SI: Seno izquierdo M: Mujer; H: Hombre

Tabla III: Tabla comparativa de parámetros morfométricos entre hueso nativo e injertado del grupo 6-8 meses.

Variable	Hueso nativo 6-8 meses	Hueso injertado 6-8 meses	Valor P
BMD (g/cm³)	0,613 +/- 0,037	0,816 +/- 0,031	0,001
BV/TV (%)	25,3 +/- 3,31	41,9 +/- 6,43	0,015
Tb.Th (mm)	0,153 +/- 0,027	0,192 +/- 0,034	0,01
Tb.N (mm-1)	1,85 +/- 0,174	2,43 +/- 0,361	0,156
Tb.Pf (mm-1)	-4,20 +/- 6,60	2,56 +/- 3,092	0,495
SMI	0,822 +/- 0,635	1,52 +/- 0,670	0,53
Tb.Sp (mm)	0,334 +/- 0,030	0,181 +/- 0,028	0,000

Tabla II: Tabla comparativa de parámetros morfométricos entre hueso nativo e injertado del grupo 4-5 meses

Variable	Hueso nativo 4-5 meses	Hueso injertado 4-5 meses	Valor P
BMD (g/cm³)	0,679 +/- 0,059	0,807 +/- 0,043	0,045
BV/TV (%)	26,4 +/- 3,41	44,7 +/- 4,39	0,000
Tb.Th (mm)	0,170 +/- 0,031	0,147 +/- 0,011	0,448
Tb.N (mm-1)	1,76 +/- 0,198	3,10 +/- 0,314	0,005
Tb.Pf (mm-1)	0,001 +/- 8,01	-3,78 +/- 7,08	0,628
SMI	2,32 +/- 1,13	1,19 +/- 0,743	0,323
Tb.Sp (mm)	0,290 +/- 0,030	0,146 +/- 0,019	0,000

Tabla IV: Tabla comparativa de parámetros morfométricos entre hueso injertado del grupo 4-5 meses y el grupo 6-8 meses.

Variable	Hueso injertado 4-5 meses	Hueso injertado 6-8 meses	Valor P
BMD (g/cm³)	0,807 +/- 0,043	0,816 +/- 0,031	0,874
BV/TV (%)	44,7 +/- 4,39	41,9 +/- 6,43	0,716
Tb.Th (mm)	0,147 +/- 0,011	0,192 +/- 0,034	0,233
Tb.N (mm-1)	3,10 +/- 0,314	2,43 +/- 0,361	0,172
Tb.Pf (mm-1)	3,78 +/- 7,08	2,56 +/- 3,092	0,441
SMI	1,19 +/- 0,743	1,52 +/- 0,670	0,741
Tb.Sp (mm)	0,146 +/- 0,019	0,181 +/- 0,028	0,315

Figura 2: Diagrama de cajas que representa el volumen de hueso / volumen total (BV/TV, en %) del hueso nativo (gris claro) y regenerado (gris oscuro) en los grupos de 4-5 y 6-8 meses. Se encontraron diferencias significativas (*) en el BV/TV entre hueso nativo y regenerado en los dos tiempos de reentrada, pero no se encontraron diferencias significativas en el hueso regenerado entre los dos tiempos de reentrada.

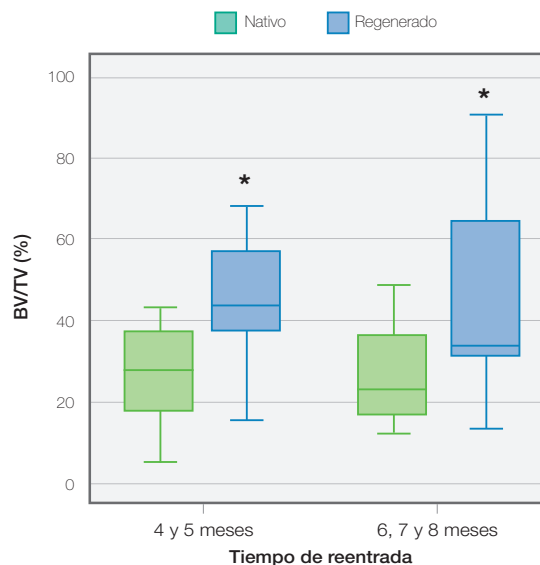
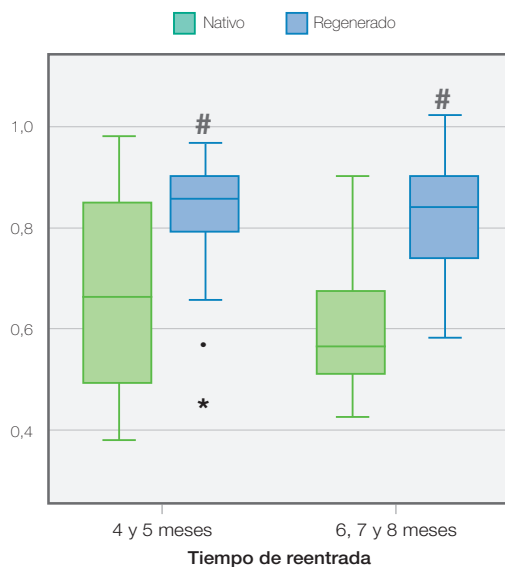


Figura 3: Diagrama de cajas que representa la densidad mineral ósea (BMD, en g/cm³) del hueso nativo (gris claro) y regenerado (gris oscuro) en los grupos de 4-5 y 6-8 meses. Se encontraron diferencias significativas (#) en la BMD entre hueso nativo y regenerado en los dos tiempos de reentrada, pero no se encontraron diferencias significativas en el hueso regenerado entre los dos tiempos de reentrada. Se indican los valores outliers moderados (•) y extremos (*) en la BMD del grupo 4-5 meses.



Discusión

En esta investigación se demuestra por primera vez que no existen diferencias entre los parámetros estructurales y de BMD del hueso formado de novo tras una elevación de seno entre 4-5 meses y 6-8 meses, al utilizar un injerto compuesto formado en un 50% por hueso autógeno y un 50% por un biomaterial. Además, no se han encontrado diferencias significativas entre el uso de dos biomateriales diferentes, ampliamente utilizados en la práctica clínica, como son el Bio-Oss y Bone Ceramic. Otros estudios publicados han usado varios materiales para elevaciones de seno maxilar, pero ningún estudio ha analizado con Micro-CT injertos óseos al 4^o-5^o mes, siendo este injerto 50% biomaterial y 50% hueso autógeno.

La revisión sistemática publicada por Aghaloo³ estudió las tasas de supervivencia de un total de 6.913 implantes colocados sobre elevaciones de seno maxilar con una tasa de supervivencia global del 91.49%. Cuando únicamente se utilizó hueso autógeno, esta tasa fue menor, de un 87.7% concretamente. Cuando se utilizaron únicamente sustitutos óseos fue de un 95.98% y cuando se mezclaron hueso autógeno y sustitutos óseos fue del 94.88%.

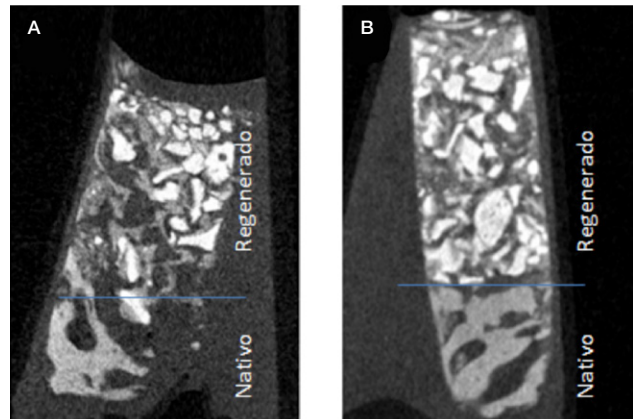
En la actualidad, en nuestro estudio contamos con una supervivencia del 100% con 13 implantes colocados hace 2,5 - 3 años, 9 implantes colocados hace año y medio, 2 implantes hace un año y otros dos hace 6 meses. Se estudiará esta supervivencia a los 5 años de la colocación de implantes para poder hacer la comparación con la revisión de Aghaloo³. En dicha revisión sistemática los

Figura 4:

A: Imagen mediante MicroCT de una biopsia a los 4 meses.

B: Imagen mediante MicroCT de una biopsia a los 6 meses

A y B: Abajo hueso nativo, arriba el injertado donde se aprecia la densidad del biomaterial.



implantes de superficie rugosa mostraron unas tasas de osteointegración muy superiores frente a los implantes de superficie mecanizada (95.98% vs 85.64%). En nuestro caso, todos los implantes utilizados son de superficie rugosa, asemejándose de momento nuestras tasas de supervivencia del 100% al 95.98% descrito por este autor. Con respecto a la colocación simultánea o diferida de los implantes junto a la elevación de seno, ambos procedimientos tienen tasas de supervivencia similares según el autor: 92.93% colocación diferida vs 92.17% colocación simultánea con la elevación de seno. Todos nuestros casos son de colocación diferida, por el tipo de estudio que hemos desarrollado.

La revisión de Chiapasco et al²⁰, recoge que tan sólo existen 4 estudios prospectivos que comparen resultados clínicos de implantes teniendo en cuenta los diferentes materiales de injerto utilizados: (a) Fugazzotto y Vlassis³², (b) Hallman et al¹⁴, (c) Velich et al³³ y (d) Valentini y Abensur³⁴. En términos generales no se encontraron diferencias relevantes, pero hay que tener en cuenta que la comparación de las tasas de supervivencia no es del todo fiable debido a que en estos trabajos tanto se pusieron los implantes en la primera cirugía como en diferido, introduciendo un sesgo que puede influir en los resultados. Aunque si nos volvemos a fijar en el estudio de Aghaloo³, ellos no encontraban apenas diferencias en las tasas de supervivencia entre implantes de colocación simultánea o diferida (92,17 y 92,93% respectivamente).

El trabajo de Fugazzotto y Vlassis³² incluía otro posible sesgo y éste es que estudió la supervivencia de implantes colocados no sólo sobre senos maxilares con la elevación de seno previa convencional sino también sobre senos maxilares con la elevación de seno previa convencional más aumento del borde bucolingual del reborde alveolar con injertos de aposición. Aunque ellos en su trabajo no encontraron diferencias entre estos dos gru-

pos. Los implantes colocados sobre senos que aumentaron con biomaterial (TCP) más hueso autólogo, tuvieron una supervivencia del 98,8%, muy cercana al 100% de nuestro estudio actualmente. Añadir que ellos reentraban al 7^o-10^o mes.

Valentini y Abensur (34) encontraron una supervivencia del 90% en los casos en los que usaron autólogo más biomaterial (Bio-Oss).

Velich ³³ estudió 810 elevaciones de seno, y en el caso de senos injertados con hueso autólogo más biomaterial (Beta fosfato tricálcico), encontró una supervivencia de los implantes de un 92,6%.

El trabajo publicado por Hallman ¹⁴, comparando 3 grupos de materiales: hueso autólogo (AB), hidroxiapatita (BO) y una mezcla 80% de BO y 20% de AB, mostró que no habían diferencias entre los tres grupos en el análisis histomorfométrico. Dicho autor realizaba las biopsias entre 6-9 meses tras la colocación de los injertos. En nuestro estudio hemos obtenido valores muy similares a los obtenidos por Hallman en lo que a volumen óseo en la zona injertada se refiere. Hallman obtuvo un volumen óseo de 41,7% +/- 26,6% mientras que nosotros hemos obtenido un 41,9% +/- 6,43% en el grupo de 6-8 meses y un 44,7% +/- 4,39% en el grupo de 4-5 meses.

En su publicación se indicaba que no quedaba claro el efecto de añadir hueso autólogo pero se apuntaba a que podía acortar el periodo de cicatrización.

El trabajo publicado por Cordaro ⁴, en el que comparaba histomorfométricamente biopsias tanto de BC como de BO en el seno maxilar, mostró cantidades similares de hueso neoformado a los 6-8 meses post injerto. Dicho autor observó menor volumen residual de injerto en los casos en los que utilizó BC, mientras que nosotros no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas al respecto. El grupo de Cordaro no encontró diferencias en la media de la cantidad de hueso neoformado entre los dos materiales y en los dos grupos se pudieron colocar los implantes con una buena estabilidad primaria. Nuestro estudio coincide con lo hallado en lo publicado por Cordaro ⁴, no encontrando diferencias en ninguno de los parámetros morfométricos estudiados ni en la BMD en el grupo de Bone Ceramic y en el de Bio-Oss. Ambos grupos mostraron un incremento similar en el volumen de hueso respecto al volumen total y de BMD en el área injertada, permitiendo colocar los implantes con la misma buena estabilidad primaria.

En el presente estudio hemos utilizado como injerto óseo una mezcla al 50% de hueso autólogo y biomaterial, tomando como referencia el trabajo de Hallman¹⁴ anteriormente citado, encontrando hueso maduro en el área injertada no sólo en el grupo de 6-8 meses, sino también en el grupo de 4-5 meses, sin diferencias estadística-

mente significativas entre los dos grupos en los parámetros morfométricos. Además hemos observado que en los dos grupos, se ha obtenido un hueso injertado aparentemente de mayor calidad que el nativo, con diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de los parámetros morfométricos estudiados juntando los dos grupos. Es importante señalar que todos los parámetros morfométricos con diferencias estadísticamente significativas del hueso injertado aumentan con respecto al nativo a excepción del Tb.Sp (Separación trabecular), lo que parece indicar también una mayor madurez ósea, ya que se supone que al haber menos separación entre las trabéculas será debido a un mayor número de éstas, coincidiendo así en nuestro caso con un Tb.N (Número de trabéculas) mayor en el hueso injertado. Por tanto, estos resultados demuestran que un injerto con estas proporciones (50% hueso autólogo / 50% biomaterial) disminuye el tiempo de cicatrización a 4 meses, con un área injertada de alta calidad ósea, tanto en estructura tridimensional como en BMD.

La frecuencia de resonancia ha obtenido una buena correlación durante los últimos 13 años entre sus valores y el grado de rigidez entre el hueso y el implante³⁵⁻³⁸. Pero hoy en día no está claro cómo se relacionan los valores de ISQ con la percepción clínica de estabilidad primaria. Parece ser según Rodrigo et al ³¹ que los valores secundarios de frecuencia de resonancia (valores medidos en el momento del aditamento) pueden predecir el éxito de los implantes de manera significativa, no así los valores primarios (valores medidos el día de la inserción del implante).

En nuestro estudio hemos obtenido valores primarios de frecuencia de resonancia similares a los obtenidos en otros estudios^{30,31}, 64 de media en el grupo 4-5 meses y 68 de media en el grupo de 6-8 meses. Teniendo en cuenta que se considera una buena estabilidad primaria a los ISQ por encima de 60 con supervivencia del 99,2% según el estudio de Rodrigo et al ³¹, esperamos encontrar en nuestro trabajo supervivencias cercanas a ese 99,2% a 5 años. Estadísticamente no hemos hallado ninguna correlación entre los valores primarios del ISQ y los parámetros morfométricos del hueso injertado, coincidiendo así con lo publicado por Rozé et al ³⁰, así como tampoco con la altura primaria del suelo del seno maxilar.

Con este estudio hemos podido comprobar que la utilización de hueso autólogo asociado a los biomateriales en una proporción del 50% reduce el tiempo de cicatrización a tan sólo 4-5 meses, poniendo de relieve un injerto ideal para ES, y disminuyendo el tiempo de espera del paciente de cara a una rehabilitación oral con implantes.

Se prevé continuar el estudio haciendo un análisis de biología molecular de las muestras aislando en primer lugar el ARN total a partir de las biopsias extraídas de cada paciente. Estudiaremos la expresión génica para diferentes marcadores de formación ósea (Runx-2, os-

teocalcina, colágeno-I, fosfatasa alcalina), reabsorción ósea (TRAP, receptor de calcitonina y ATPasa-H⁺), inflamación (interleuquina-6, interleuquina-10 y TNF-alfa) y genes constitutivos (actina, gliceraldehido-fosfato-desidrogenasa) como control. Puesto que se obtienen biopsias cretales, de la misma biopsia compararemos la expresión génica de los distintos marcadores biológicos en el hueso formado de novo y en el hueso nativo.

También se están recogiendo los valores de frecuencia de resonancia en el momento del aditamento, para estudiar la correlación existente que pueda haber entre estabilidad primaria del implante y los valores secundarios de ISQ. Estudiaremos a largo plazo si la supervivencia de los implantes puede estar influida por el grupo de reentrada al que pertenecen así como la posibilidad de asociación de determinadas variables clínicas al éxito o no de los implantes.

Cabe la posibilidad de ir aumentando el número de pacientes del estudio, o lo que es más importante, el nú-

mero de biopsias para aumentar la potencia del estudio y poder estudiar con significación estadística si existen variables clínicas de los pacientes que puedan influir en el éxito o no a largo plazo de los implantes. Como limitaciones de este estudio podemos señalar la N de la muestra y la dificultad para conseguir tiempos de reentrada más precisos por el tipo de paciente.

Agradecimientos

Este trabajo fue apoyado por el Ministerio de Ciencia e Innovación de España (Contrato Torres Quevedo a J.M. Ramis, y Contrato Ramón y Cajal a M. Monjo), por la Consejería de Salud y Consumo del Govern Balear y por la Fundación Mateu Orfila. Los autores agradecen al Departamento de Biomateriales de la Universidad de Oslo por dejarnos hacer uso de su micro-CT y a todos los pacientes que accedieron a participar en este estudio.

Bibliografía

- van den Bergh J.P.A., ten Bruggenkate C.M., Disch F.J.M., Tuinzing D.B. Anatomical aspects of sinus floor elevations. *Clin Oral Impl Res* 2000; 11(3):256-65.
- Tong D.C., Rioux K, Beime O.R. A review of survival rates for implants placed in grafted maxillary sinuses using meta - analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998;13(2):175-82.
- Aghaloo T.L., Moy P.K. Which hard tissue augmentation techniques are the most successful in furnishing bony support for implant placement? *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007;22 Suppl:49-70.
- Cordaro L, Bosshardt D, Palattella P, Rao W, Serino G, Chiapasco M. Maxillary sinus grafting with Bio-Oss or Straumann Bone Ceramic: histomorphometric results from a randomized controlled multicenter clinical trial. *Clin Oral Impl Res* 2008; 19 (8):796-803.
- Boyne P, James R.A. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *J Oral and Maxillofac Surgery* 1980;38(8):613-6.
- Tatum O.H. Maxillary and sinus implant reconstruction. *Dental Clinics of North America* 1986;30:207-29.
- Misch C.E. Maxillary sinus augmentation for endosteal implants: organized alternative treatment plans. *Int J Oral Implantology* 1987;4(2):49-58.
- ten Bruggenkate C.M., van den Bergh J.P.A. Maxillary sinus floor elevation a valuable pre-prosthetic procedure. *Periodontology* 2000 1998;17:176-82.
- van den Bergh J.P.A, ten Bruggenkate C.M., Krekeler G., Tuinzing D.B. Sinus floor elevation and grafting with autogenous bone from the iliac crest. *Clin Oral Impl Res* 1998;9 (6):429-35.
- Hirsch J.M., Ericson J. Maxillary sinus augmentation using mandibular bone grafts and simultaneous installation of implants. A surgical technique. *Clin Oral Impl Res* 1991; 2:91-6.
- Merx MA, Maltha JC, Stoelinga PJ. Assessment of the value of anorganic bone additives in sinus floor augmentation: a review of clinical reports. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003; 32(1): 1-6.
- Hurzeler MB, Kirsch A, Ackermann KL, Quinones CR. Reconstruction of the severely resorbed maxilla with dental implants in the augmented maxillary sinus: a 5-year clinical investigation. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996; 11(4): 466-75.
- Raghoobar GM, Schortinghuis J, Liem RS, Ruben JL, van der Wal JE, Vissink A. Does platelet-rich plasma promote remodelling of autologous bone grafts used for augmentation of the maxillary sinus floor? *Clin Oral Implants Res* 2005; 16(3): 349-56.
- Hallman M, Sennerby L, Lundgren S. A clinical and histologic evaluation of implant integration in the posterior maxilla after sinus floor augmentation with autogenous bone, bovine hydroxyapatite, or a 20:80 mixture. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002; 17(5): 635-43.
- Schlegel KA, Fichtner G, Schultze-Mosgau S, Wiltfang J. Histologic findings in sinus augmentation with autogenous bone chips versus a bovine bone substitute. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003; 18(1): 53-8.
- Hallman M, Zetterqvist L. A 5-year follow-up study of implant-supported fixed prostheses in patients subjected to maxillary sinus floor augmentation with an 80:20 mixture of bovine hydroxyapatite and autogenous bone. *Clin Implant Dent Relat Res* 2004; 6(2): 82-9.
- Piatelli M, Favero GA, Scarano A, Orsini G, Piatelli A. Bone reactions to anorganic bovine bone (Bio-Oss) used in sinus augmentation procedures: a histologic long-term report of 20 cases in humans. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999; 14(6): 835-40.
- Taylor JC, Cuff SE, Leger JP, Morra A, Anderson GI. In vitro osteoclast resorption of bone substitute biomaterials used for implant site augmentation: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002;17(3):321-30.

19. Zaffe D, D'Avenia F. A novel bone scraper for intraoral harvesting: a device for filling small bone defects. *Clin. Oral Impl. Res.* 2007;18(4):525-33.
20. Chiapasco M, Casentini P, Zaniboni M. Bone augmentation procedures in implant dentistry. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2009;24 Suppl:237-59
21. Tadjoeidin ES, de Lange GL, Lyaruu DM, Kuiper L, Burger EH. High concentrations of bioactive glass material (Bio Gran) vs autogenous bone for sinus floor elevations. *Clin Oral Implants Res* 2002; 13(4): 428-36.
22. Misch CM. Comparison of intraoral donor sites for onlay grafting prior to implant placement. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997; 12(6): 767-76.
23. Yildirim M, Spiekermann H, Handt S, Edelhoff D. Maxillary sinus augmentation with the xenograft Bio-Oss and autogenous intraoral bone for qualitative improvement of the implant site: a histologic and histomorphometric clinical study in humans. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001; 16(1): 23-33.
24. Traini T, Degidi M, Iezzi G, Artese L, Piattelli A. Comparative evaluation of the peri-implant bone tissue mineral density around unloaded titanium dental implants. *Journal of dentistry* 2007;35(1):84-92.
25. Akca K, Chang TL, Tekdemir I, Fanuscu MI. Biomechanical aspects of initial intraosseous stability and implant design: a quantitative micro-morphometric analysis. *Clin Oral Implan Res* 2006;17(4):465-72.
26. Rebaudi A, Koller B, Laib A, Trisi P. Microcomputed tomographic analysis of the peri-implant bone. *Int J Periodont Rest* 2004;24(4):316-25.
27. Van Oosterwyck, H., Duyck, J., Vander Sloten, J., Van der Perre, G., Jansen, J., Wevers, M., Naert, I., The use of microfocus computerized tomography as a new technique to characterize bone tissue around oral implants, *Journal of Oral Implantology* 2000;26(1):5-12
28. Caubet J, Petzold C, Sáez-Torres C, Morey M, Iriarte JI, Sánchez J et al. Sinus Graft with Safescraper: 5-Year Results. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69(2): 482-90
29. Hernández-Alfaro F, Martín Torradeflot M, Martí C. Prevalence and management of Schneiderian membrane perforations during sinus-lift procedures. *Clin Oral Impl Res* 2008;19(1):91-8.
30. Rozé J, Babu S, Saffarzadeh A, Gayet-Delacroix M, Hoornaert A, Layrolle P. Correlating implant stability to bone structure. *Clin Oral Impl Res* 2009;20(10):1140-5.
31. Rodrigo D, Aracil L, Martín C, Sanz M. Diagnosis of implant stability and its impact on implant survival: a prospective case series study. *Clin Oral Impl Res* 2010;21(3): 255-61.
32. Fugazzotto PA, Vlassis J. Long-Term Success of Sinus Augmentation Using various Surgical Approaches and Grafting Materials. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998;13(1): 52-8.
33. Velich N, Nemeth Z, Toth C, Szabo G. Long-term results with different bone substitutes used for sinus floor elevation. *J Craniofac Surg* 2004;15(1):38-41
34. Valentini P, Abensur DJ. Maxillary sinus grafting with anorganic bovine bone: A clinical report of long-term results. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003;18(4):556-60.
35. Wohlfahrt JC, Monjo M, Ronold HJ, Aass AM, Ellingsen JE, Lyngstadaas SP. Porous titanium granules promote bone healing and growth in rabbit tibia peri-implant osseous defects. *Clin Oral Implants Res* 2010;21(2):165-73
36. Sennerby L, Meredith N. Implant stability measurements using resonance frequency analysis: biological and biomechanical aspects and clinical implications. *Periodontology* 2000;47:51-66
37. Kessler- Liechti G, Zix J, Mericske-Stern R. Stability measurements of I-stage implants in the edentulous mandible by means of resonance frequency analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2008;23:353-8
38. Becker W, Sennerby L, Bedrossian E, Becker BE, Lucchini JP. Implant stability measurements for implants placed at the time of extraction: a cohort, prospective clinical trial. *Periodontology* 2005;76(3):391-7

■ ■ | Siempre, estaremos a su lado



Para ocuparnos de su salud en su crecimiento, en su juventud y en todas las etapas de la vida.

Esa es una realidad para cuantos han nacido con nosotros y siguen confiando a ASISA el cuidado de su salud.

Para ASISA es una satisfacción y un estímulo que queremos compartir con cuantos integran nuestro cuadro médico. Es una forma de entender la asistencia sanitaria que nos distingue y constituye una de las señas de identidad de nuestra Compañía.

- asisa **salud**
- asisa **plus**
- asisa **autónomos**
- asisa **empresas**
- asisa **dental**
- asisa **hospitalización**
- asisa **accidentes**
- asisa **previsión**

Y ahora también:

asisa
vida

asisa 
Somos médicos

asisa Baleares Pere Dezcallar i Net, 10 • 07010 Palma de Mallorca • Tels: 971 72 24 46/ 971 71 46 84 • e-mail: jvillar@asisa.es

asisa contrata 901 10 10 10 | asisa informa 902 010 010 | asisa.informacion@asisa.es · www.asisa.es

La estimulación de PGC-1 α a través de MC1R en el melanoma aumenta la biogénesis mitocondrial y la respuesta antioxidante

The PGC-1 α stimulation through MC1R in melanoma increases mitochondrial biogenesis and antioxidant response

Mercedes Nadal^{1,2}, Jorge Sastre^{1,2}, Margalida Torrens^{1,2}, Marta Abrisqueta³, María Castejón³, Jordi Oliver^{1,2}, Pilar Roca^{1,2}

1. Grupo Multidisciplinar de Oncología Traslacional, Institut Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut (IUNICS-IdISPa), Universitat de les Illes Balears, Palma de Mallorca, Illes Balears, España
2. CIBER Fisiopatología Obesidad y Nutrición (CIBERObn, CB06/O3) Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España
3. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular B e Inmunología, Universidad de Murcia e IMIB-Arixaca. Campus de Ciencias de la Salud, El Palmar, Murcia.

Correspondencia

Pilar Roca

Dept. Biología Fundamental y Ciencias de la Salud
Universitat de les Illes Balears. Ctra. Valldemossa km 7,5
07122 - Palma de Mallorca
Tel.: 971 17 31 72 – E-mail: pilar.roca@uib.es

Recibido: 9 – II – 2015

Aceptado: 8 – IV – 2015

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.30.02.37

Resumen

Introducción: El receptor de melanocortina 1 (MC1R) es un gen clave para el desarrollo del melanoma, ya que está implicado en la pigmentación de la piel y la protección contra la radiación ultravioleta. Además, estudios recientes sugieren que también podría tener un papel importante en la regulación de las especies reactivas de oxígeno (ROS).

Objetivo: Nuestro objetivo fue analizar si la estimulación de MC1R afecta a los principales genes implicados en la biogénesis mitocondrial y la respuesta antioxidante.

Material y Métodos: Se estudiaron las líneas celulares de melanoma HBL, con el MC1R salvaje, y A375, con el receptor mutado, y fueron tratadas con un análogo de la hormona estimuladora de melanocitos, la NDP-MSH.

Resultados: Los resultados obtenidos muestran que, en condiciones basales, los niveles de expresión de genes que controlan la biogénesis mitocondrial y la respuesta antioxidante son significativamente mayores en la línea HBL, que presenta el receptor funcional. Además, en estas células la estimulación del MC1R producía un aumento de la expresión de estos genes y una menor producción de ROS, a diferencia de lo observado en la línea A375.

Conclusiones: Por tanto, la funcionalidad del MC1R puede considerarse un factor de riesgo para el desarrollo del melanoma, ya que disminuye los ROS activando la melanogénesis y regulando la biogénesis y función mitocondrial, siendo PGC-1 α una proteína central en ambos procesos.

Palabras clave: Melanoma, MCR1, biogénesis mitocondrial, PGC-1 α , respuesta antioxidante

Abstract

Introduction: Melanocortin 1 receptor (MC1R) is a key gene for melanoma development, since it is involved in skin pigmentation and protection against ultraviolet light. Recent studies suggest that it may also play an important role in the regulation of reactive oxygen species (ROS).

Purpose: Our aim was to study whether the stimulation of MC1R has any effects on the main genes regulating mitochondrial biogenesis and antioxidant response.

Materials and Methods: For this purpose, the melanoma cell lines HBL, which has the wild-type receptor, and A375, with a mutated receptor, were analysed and treated with an agonist of the melanocyte-stimulating hormone, NDP-MSH.

Results: The results show that, under basal conditions, the expression of genes involved in mitochondrial biogenesis and antioxidant response was significantly higher in the HBL cell line, with the functional receptor.

Conclusions: Furthermore, stimulation of MC1R in this cell line, unlike in the A375 line, resulted in an increased expression of these genes and a lower ROS production. In conclusion, functionality of MC1R can be a risk factor for developing melanoma, as it reduces ROS by activating melanogenesis and regulating mitochondrial biogenesis and function, with PGC-1 α as a central protein in both processes.

Keywords: Melanoma, MC1R, mitochondrial biogenesis, PGC-1 α , antioxidant response

Introducción

El melanoma es el tipo de cáncer de piel más peligroso y la causa principal de muerte por enfermedades de la piel. Su incidencia ha aumentado en más del 300% en los últimos 40 años, siendo responsable del 80% de las muertes por cáncer cutáneo. Este crecimiento exponencial de casos podría estar relacionado con la mayor exposición a la radiación solar, principal factor etiopatogénico en el desarrollo del melanoma maligno¹. Es este uno de los motivos por los que la mayor incidencia de melanoma en España se sitúa en las Islas Baleares y las Canarias, zonas asociadas al sol.

El receptor de la melanocortina¹ (MC1R) es uno de los genes mejor caracterizados, ya que se considera un gen de predisposición al melanoma². MC1R responde al estímulo de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y la hormona estimulante del melanocito (α -MSH), estimulando la producción de eumelanina. Si el receptor MC1R está inactivo o bloqueado por alguna mutación, se produce feomelanina³. Así, la acción de MC1R como determinante genético del tipo de pigmentación cutánea y, por tanto, de la capacidad de la piel de filtrar la UVR está fuertemente establecida. No obstante, MCR1 parece desempañar otros papeles más complejos y menos conocidos en la carcinogénesis cutánea, relacionados con la participación de las especies reactivas de oxígeno (ROS). En este sentido, recientemente se ha demostrado que MC1R activa vías de reparación de ADN y estimula mecanismos antioxidantes^{4, 5}. Estos efectos regulados por el MC1R pueden denominarse "no pigmentarios", ya que no dependen directamente de la presencia o ausencia de un determinado tipo de melanina, y podrían estar relacionados con la respuesta al estrés oxidativo y la función mitocondrial, procesos asociados a la etiología y desarrollo del cáncer.

Otto Warburg describió que las células cancerosas experimentan una alteración metabólica hacia un fenotipo glucolítico con el fin de proveer a la célula tumoral de la energía requerida para la proliferación celular, y que era como consecuencia de un daño irreversible de la función mitocondrial⁶. Sin embargo, nuevos indicios apuntan a que la mayoría de las mitocondrias tumorales no son defectuosas en su capacidad para llevar a cabo la fosforilación oxidativa⁷. Parece ser que, durante la proliferación celular, el metabolismo mitocondrial se reprograma para afrontar los requerimientos de síntesis macromolecular, y la célula cancerosa va adquiriendo características de mayor malignidad. Recientes estudios han relacionado el PGC-1 α (*Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha*), principal regulador de la biogénesis mitocondrial, con el desarrollo del melanoma y la supervivencia en enfermos con esta neoplasia^{8, 9}. Parece ser que pacientes con melanomas negativos para el PGC-1 α presentan una mayor supervivencia que los pacientes positivos para dicho coactivador.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, el objetivo del presente estudio fue evaluar los efectos de la estimulación del MC1R sobre los principales genes relacionados con la biogénesis mitocondrial y la respuesta antioxidante. Los resultados indican que la estimulación de estos genes es dependiente de la presencia y activación de MC1R.

Material y métodos

Reactivos

El medio de cultivo DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's medium) rico en glucosa se obtuvo de GIBCO (Paisley, UK) y la hormona [Nle4, DPhe7]- α -MSH (NDP-MSH) de Tocris (Bristol, UK). Los reactivos de rutina se compraron en Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, EEUU), Roche (Barcelona, España), Panreac (Barcelona, España) i Bio-Rad Laboratories (Hercules, CA, EEUU).

Cultivos celulares y tratamientos

Las líneas celulares de melanoma HBL (silvestre para el receptor MC1R) y A375 (mutado para el receptor MC1R) fueron cultivadas en medio DMEM suplementado con un 10% de suero fetal bovino (FBS). Las células fueron tratadas con 10⁻⁷ M de NDP-MSH, un potente análogo de la hormona estimulante de melanocitos, durante 4 horas. Tres horas antes del tratamiento se cambió el medio de cultivo por uno libre de suero.

PCR cuantitativa

Se aisló el ARN celular de las células control y tratadas con α -MSH mediante el reactivo TriPure® (Roche, Barcelona, España) siguiendo las instrucciones del fabricante. Se retrotranscribió a cDNA 1 μ g de ARN total a 42 °C durante 60 min con la siguiente mix: 10 mM Tris-HCl (pH 9,0), 50 mM KCl, 0,1% Tritón X-100, 2,5 mM MgCl₂, 2,5 μ M de *random hexamers*, 10 U inhibidor de RNasa, 500 μ M de cada dNTP y 25 U de retrotranscriptasa inversa MuLV. Cada cDNA obtenido se diluyó 1/10.

Se analizaron los niveles de expresión de PGC1 α , SIRT1 (*Sirtuin 1*), SIRT3 (*Sirtuin 3*), UCP2 (*Uncoupling protein 2*), GPx (*Glutathione peroxidase*), CAT (*Catalase*), NRF1 (*Nuclear respiratory factor 1*), NRF2 (*Nuclear respiratory factor 2*), mtSSB (*Mitochondrial single stranded DNA-binding protein*), TFAM (*mitochondrial transcription factor A*) y COXIV (*Cytochrome c Oxidase Subunit IV*) con los cebadores especificados en la **Tabla I**, mediante una PCR a tiempo real basada en la tecnología SYBR Green en un termociclador LightCycler 480 System II (Roche Diagnostics, Basel, Suiza). Se añadieron 2,5 μ L de cDNA y 7,5 μ L de Lightcycler® 480 SYBR Green 1 Master (conteniendo 0,5 μ M de los cebadores) y se procedió a la amplificación del cDNA de la siguiente manera: ciclo de desnaturalización del cDNA a 95 °C durante 5 min, 45 ciclos de desnaturalización de 10 s a 95 °C, un ciclo de hibridación de 10 s y a la temperatura específica de cada cebador, y un ciclo de elongación de 12 s a 72 °C. Los

Tabla 1: Secuencia y condiciones de los cebadores de la PCR a tiempo real

Gen	Forward primer (5'- 3') Reverse Primer (3'- 5')	Temperatura de hibridación
18S	ggACACggACAaggATTgACA ACCCACggAATCgAgAAAgA	61
PGC1 α	TCAgTCCTCACTggTggACA TgCTTCgTCgTCAAAAACAg	60
NRF1	CCCgTTACAgggAggTgAg TgTAgCTCCCTgCTgCATCT	60
NRF2	gCgACggaaaGaGTATgAgC gTTggCAgATCCACTggTTT	60
mtSSB	TgTgAAAAAggggTCTCgAA TggCCAAAgAATCATCC	60
TFAM	AgATTggggTCgggTCACT CAAgACAgATgAAAACCCACTC	61
COXIV	AACgAgTggAAgACggTTgT TCATgTCCAgCATCCTCTTg	60
UCP2	ggTggTCggAgATACCAAAG CTCgggCAATgTCTTgTAG	60
GPx	gCggCggCCCAgTCggTgTA gAgCTTggggTCggTCATAA	61
CAT	CATCgCCACATgAATggATA CCAActgggATgAgAgggTA	61

valores Ct y las eficiencias de la reacción se analizaron y se refirieron al total de ADN mediante el programa GenEx Standard (Multi-DAnalyses, Suecia).

Producción de ROS

Para medir la producción intracelular de radicales libres se usó el Amplex® Red Hydrogen Peroxide/Peroxidase Assay Kit (Molecular Probes, Eugene, Oregon, EEUU). Se utilizó un tampón Krebs-Ringer con 50 μ M del reactivo de Amplex red y 0,1 U/mL de peroxidasa de rábano. La fluorescencia fue medida a las longitudes de onda de excitación y emisión de 571 y 585 nm, respectivamente. Se utilizó un fluorímetro para microplacas FLx800 (Bio-Tek Winooski, Vermont, EEUU). Los valores se normalizaron por número de células viables determinados por el ensayo de cristal violeta.

Cristal violeta

La viabilidad celular se analizó con el ensayo de cristal violeta. Las células fueron teñidas durante 10 min con 0,5% (p/v) de cristal violeta en un 30% (v/v) de ácido acético. Después de dos lavados en agua destilada, se añadieron 100 μ L de metanol y se midió la absorbancia a 595 nm en un espectrofotómetro PowerWave XS (Biotek Instruments, Inc.).

Análisis estadístico

El programa estadístico SPSS (versión 21.0; SPPS Inc, Chicago, IL) se utilizó para todos los análisis estadísticos. Los datos se presentan como la media \pm el error estándar de la media (SEM) de seis experimentos independientes. Los datos se referencian al valor del grupo control HBL, atribuyendo en las determinaciones de expresión el valor 1 y en las de producción de ROS el valor 100. Las diferencias estadísticas se analizaron con el análisis de la varianza (ANOVA) de dos factores ($P < 0,05$). En caso de efecto interactivo, se realizó el test de la t de Student ($P < 0,05$).

Resultados

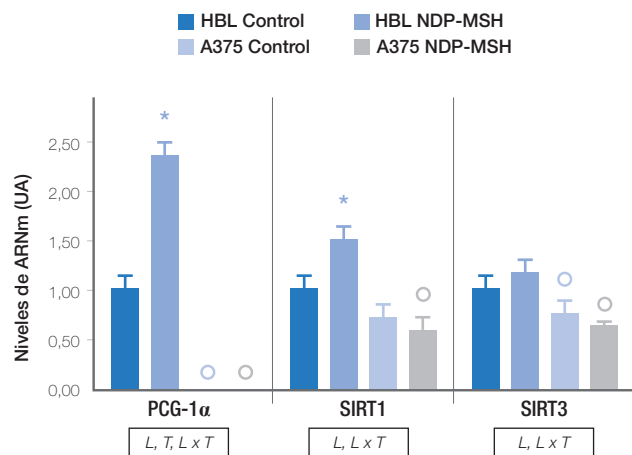
En primer lugar, se determinaron los niveles de la expresión génica de PGC-1 α en las líneas celulares de melanoma HBL y A375, caracterizadas por la presencia de MC1R salvaje y mutado, respectivamente. La **Figura 1** muestra que las células salvajes para MC1R (HBL) presentaban unos mayores niveles de PGC-1 α que las células mutadas para dicho receptor (A375). Además, la activación del receptor mediante el tratamiento con la hormona NDP-MSH, fuerte agonista de MCR1, durante 4 horas aumentó significativamente la expresión de PGC-1 α en las células HBL respecto a las no tratadas. En cambio, las células mutadas A375 no experimentaron ningún cambio tras el tratamiento.

Tras observar las diferencias de expresión de PGC-1 α en ambas líneas celulares, se determinaron los niveles de ARNm de las sirtuinas SIRT1 y SIRT3. Los resultados muestran que el tratamiento con NDP-MSH incrementó en más de un 50% la expresión de SIRT1 en las células HBL, mientras que en las células A375 tratadas con la hormona se observó un comportamiento distinto, mostrando una tendencia a disminuir los niveles de SIRT1 (**Figura 1**). En el caso de SIRT3 el perfil fue similar, observando menores niveles de expresión en la línea celular mutada para el receptor MC1R respecto a la línea salvaje, tanto si las células eran sometidas o no al tratamiento con la hormona NDP-MSH (**Figura 1**).

En la **Figura 2** aparecen representados los niveles génicos de los sistemas antioxidantes UCP2, GPx y catalasa. En primer lugar destacan los menores niveles de UCP2 en las células A375 respecto a las células HBL (<10% frente al 100%, respectivamente), tanto en la situación control como tras el tratamiento con la hormona NDP-MSH. Respecto a los niveles de GPx,

Figure 1: Expresión de PGC-1 α , SIRT1 y SIRT3 en las células de melanoma HBL y A375. Efecto de la hormona NDP-MSH sobre los niveles de expresión

ANOVA: L efecto línea; T efecto tratamiento (con NDP-MSH); y, L x T efecto interactivo. Test t-Student: * Control vs. células tratadas (con NDP-MSH); ° células HBL vs. A375.

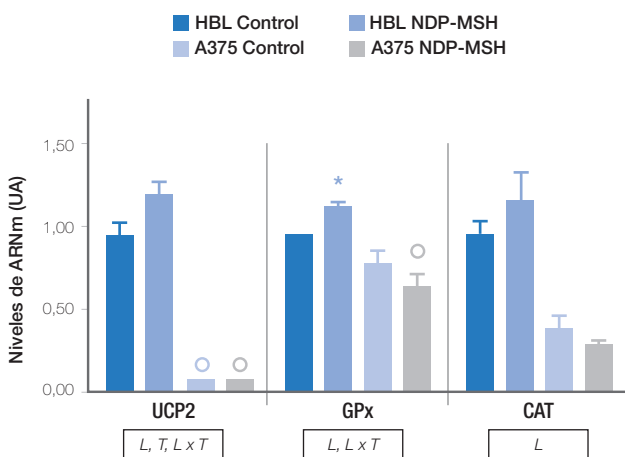


se observó un aumento significativo sólo en las células HBL expuestas a la hormona. Este hecho, al comparar el efecto de la NDP-MSH sobre la expresión de la GPx entre las dos líneas celulares de estudio, se traduce en unos niveles significativamente menores en las células A375. Por último, el análisis de la catalasa muestra que las células HBL presentaban mayores niveles de este enzima antioxidante que las células A375.

Una de las últimas determinaciones del estudio fue analizar los genes relacionados con la biogénesis y función mitocondrial. A modo general, los resultados muestran que las células A375 (caracterizadas por tener MC1R mutado y una expresión baja de PGC-1 α) presentaban niveles de expresión génica de NRF1, TFAM y COX IV significativamente menores respecto a

Figure 2: Niveles de ARNm de UCP2, GPx y catalasa en las células HBL y A375. Efecto de la estimulación de MC1R sobre los sistemas antioxidantes

ANOVA: L efecto línea; T efecto tratamiento (con NDP-MSH); y, L x T efecto interactivo. Test t-Student: * Control vs. células tratadas (con NDP-MSH); ° células HBL vs. A375.



las células HBL (caracterizadas por tener MC1R salvaje y una expresión elevada de PGC-1 α). Por tanto, las células HBL mostraban mayores niveles de estos genes, aumentando aún más su expresión tras ser tratadas con la NDP-MSH. En cambio, en las células A375 los niveles génicos de estos genes se mantuvieron invariables tras el tratamiento con la hormona (Figura 3).

La producción de ROS fue mucho mayor en las células A375 (cerca de un 70%), con y sin estimular el receptor MC1R con la NDP-MSH. En cambio, las células HBL, además de presentar menores niveles de ROS en situación control, experimentaron una caída significativa tras el tratamiento con NDP-MSH (Figura 4).

Discusión

El presente estudio demuestra la importancia de la presencia y activación del receptor de la melanocortina 1 o MC1R en la biogénesis y función mitocondrial, así

Figure 3: Niveles de expresión de los genes relacionados con la biogénesis y función mitocondrial: NRF1, NRF2, mtSSB, TFAM, COX IV. Efecto de la hormona NDP-MSH sobre los niveles de expresión

ANOVA: L efecto línea; T efecto tratamiento (con NDP-MSH); y, L x T efecto interactivo. Test t-Student: * Control vs. células tratadas (con NDP-MSH); ° células HBL vs. A375.

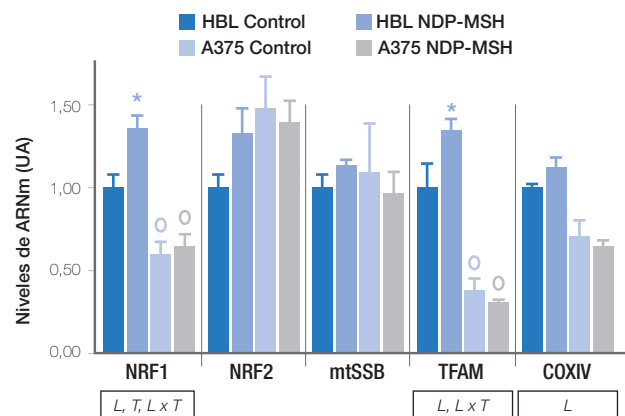
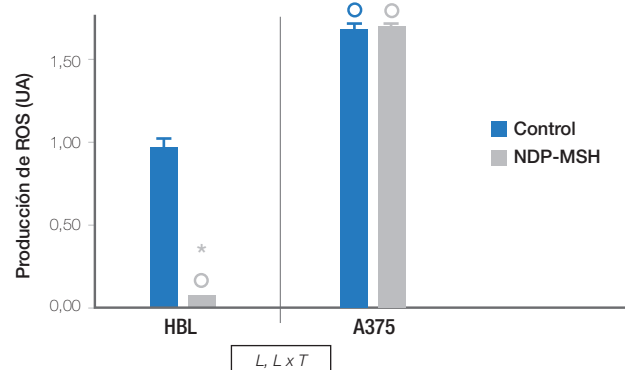


Figure 4: Análisis de la producción de ROS en las células de melanoma HBL y A375. Efecto del tratamiento NDP-MSH sobre la generación de ROS

ANOVA: L efecto línea; T efecto tratamiento (con NDP-MSH); y, L x T efecto interactivo. Test t-Student: * Control vs. células tratadas (con NDP-MSH); ° células HBL vs. A375.



como en la respuesta antioxidante en las células de melanoma HBL y A375. Las células HBL, caracterizadas por tener MC1R salvaje, presentaron mayores niveles de PGC-1 α , NRF1, TFAM, COX IV, UCP2, catalasa, SIRT1 y SIRT3 en comparación con las células A375, mutantes para el receptor. Además, y a diferencia de lo observado en las células A375, la expresión de estos genes aumentó significativamente en las células HBL tras ser tratadas con un potente análogo de la α -MSH, la NDP-MSH, hormona que se une a MC1R activándolo. Las diferencias encontradas en los niveles de expresión de los genes citados entre las dos líneas de melanoma también se hallaron en la regulación de los ROS. Las células A375 se caracterizaron por unos niveles basales de ROS muy superiores a los de las células HBL, las cuales experimentaron una disminución significativa en la producción de ROS tras el tratamiento con NDP-MSH. MC1R juega un papel crucial en la regulación de la pigmentación¹⁰. Es un gen extremadamente polimórfico¹¹,

y la pérdida de su función debido a estas variaciones es uno de los principales factores de riesgo para la sensibilidad a la radiación ultravioleta y el desarrollo de melanoma. Está altamente establecido que la estimulación de MC1R en los melanocitos es un mecanismo de defensa contra el daño en el ADN inducido por la UV mediante la pigmentación³⁻¹². Sin embargo, recientes estudios también sugieren que MC1R podría activar procesos antiapoptóticos y disminuir el daño en el ADN mediante mecanismos no dependientes de la melanogénesis^{4,5}.

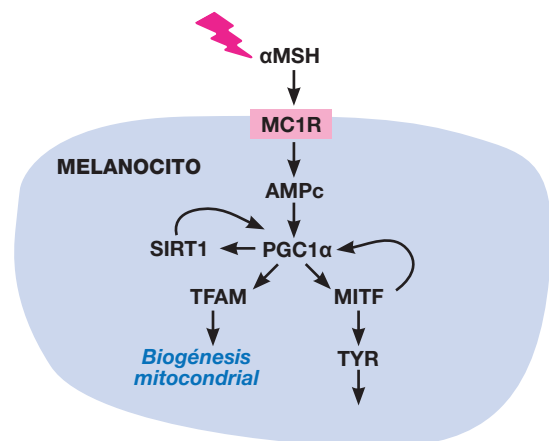
El factor de transcripción asociado con microftalmia (MITF) es uno de los factores de transcripción más importantes en la regulación de la melanogénesis¹³. Se ha visto que en diversos tipos de melanoma, MITF está sobre-estimulado, regulando directamente a PGC-1 α ¹⁴. Estudios previos en nuestro grupo de investigación, junto a otros de la literatura, demuestran que PGC-1 α , además de regular la melanogénesis, es un factor clave en la biogénesis y función mitocondrial, y en la respuesta antioxidante¹⁵⁻¹⁷. Los resultados del presente estudio muestran como la expresión de los niveles de PGC-1 α ha definido los dos tipos de líneas celulares de estudio, siendo espectacularmente mayores en las células salvajes para MC1R, es decir, en las células HBL. Además, se observó una mayor expresión de algunos de los genes situados corriente abajo en relación a PGC-1 α en las células HBL en comparación con las A375, concretamente de los genes NRF1, TFAM y COX IV. Pero no sólo las células HBL presentaron mayores niveles de los genes relacionados con la biogénesis y función mitocondrial en situación basal, sino que la estimulación del receptor MC1R con la hormona NDP-MSH aumentó significativamente la expresión de estos genes, así como de SIRT1. SIRT1 es una proteína clave en el control e inducción de la biogénesis mitocondrial y en la respuesta metabólica al estrés, estando relacionada con los mecanismos de respuesta que permiten una mayor supervivencia^{18, 19}. Por tanto, estos resultados sugieren que las células con MC1R funcional, las HBL, podrían exhibir un metabolismo mitocondrial mejorado.

El papel de la mitocondria en la producción y regulación de los ROS es crucial para la viabilidad celular²⁰. En este contexto, nuestro estudio indicaría que las células HBL, con niveles de PGC-1 α elevados, podrían ser más resistentes al daño mediado por los ROS, ya que mostraron una mayores niveles de los sistemas antioxidantes UCP2 y catalasa que las células A375. Además, se observó el mismo perfil en la expresión de SIRT3, supresor tumoral que ayuda a preservar la integridad mitocondrial, inhibiendo la producción de ROS y desestabilizando el factor inducible por hipoxia (HIF-1)^{21, 22}. Una vez más, observamos que el tratamiento con la NDP-MSH acentuaba las diferencias entre las células HBL y A375, siendo los valores de expresión mayores en las HBL e inferiores en las A375. Por tanto, la presencia y activación de MC1R y los elevados niveles de PGC-1 α podrían afectar a la capacidad de las células para sobrevivir bajo condiciones de estrés oxidativo.

En este sentido, observamos que, no sólo la producción de ROS en las células HBL era significativamente inferior en comparación con la de las A375, sino como la generación caía tras tratarlas con NDP-MSH. En cambio, en las células A375 la producción se mantuvo.

En definitiva, los resultados presentados sugieren que la presencia y estimulación de MC1R es un factor de riesgo para el desarrollo de melanoma, pero no sólo determinando el fototipo de piel y la sensibilidad a la radiación ultravioleta a través de la activación de la melanogénesis, sino también regulando la biogénesis y función mitocondrial, así como la respuesta antioxidante (**Figura 5**). Esta doble función representaría un mecanismo de defensa contra el daño en el ADN inducido por la UV. Por tanto, una vez desarrollada la enfermedad neoplásica, la mayor expresión de PGC-1 α regulado por la vía de señalización de MC1R implicaría una ventaja para la célula tumoral contra el daño oxidativo. Los datos obtenidos apuntan a PGC-1 α como posible diana para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

Figure 5: La estimulación de MC1R determina el fototipo de piel y la sensibilidad a la radiación ultravioleta a través de la activación de la melanogénesis, pero también induce la biogénesis y función mitocondrial, así como la respuesta antioxidante. La mayor expresión de PGC-1 α regulado por la vía de señalización de MC1R determinaría que las células de melanoma presentaran un mayor metabolismo mitocondrial y capacidad antioxidante.



Agradecimientos

Este trabajo ha sido subvencionado mediante ayudas otorgadas por la AECC-BALEARES 2014, la *Comunitat Autònoma de les Illes Balears* cofinanciado con recursos FEDER ("Una manera de hacer Europa") (AAEE22/2014) y el Fondo de Investigaciones Sanitarias of Instituto de Salud Carlos III (PI12/01827 y PI14/01434) del Gobierno de España cofinanciado por los FEDER-Unión Europea ("Una manera de hacer Europa").

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *The British journal of dermatology*. 2014; 170(1):11-9.
2. Garcia-Borron JC, Sanchez-Laorden BL, Jimenez-Cervantes C. Melanocortin-1 receptor structure and functional regulation. *Pigment cell research / sponsored by the European Society for Pigment Cell Research and the International Pigment Cell Society*. 2005; 18(6):393-410.
3. Rouzaud F, Kadekaro AL, Abdel-Malek ZA, Hearing VJ. MC1R and the response of melanocytes to ultraviolet radiation. *Mutation research*. 2005; 571(1-2):133-52.
4. Kadekaro AL, Chen J, Yang J, Chen S, Jameson J, Swope VB, et al. Alpha-melanocyte-stimulating hormone suppresses oxidative stress through a p53-mediated signaling pathway in human melanocytes. *Molecular cancer research : MCR*. 2012; 10(6):778-86.
5. Kadekaro AL, Kavanagh R, Kanto H, Terzieva S, Hauser J, Kobayashi N, et al. alpha-Melanocortin and endothelin-1 activate antiapoptotic pathways and reduce DNA damage in human melanocytes. *Cancer research*. 2005; 65(10):4292-9.
6. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*. 1956; 123(3191):309-14.
7. Ward PS, Thompson CB. Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even warburg did not anticipate. *Cancer cell*. 2012; 21(3):297-308.
8. Haq R, Shoag J, Andreu-Perez P, Yokoyama S, Edelman H, Rowe GC, et al. Oncogenic BRAF regulates oxidative metabolism via PGC-1alpha and MITF. *Cancer cell*. 2013; 23(3):302-15.
9. Vazquez F, Lim JH, Chim H, Bhalla K, Gimun G, Pierce K, et al. PGC-1alpha expression defines a subset of human melanoma tumors with increased mitochondrial capacity and resistance to oxidative stress. *Cancer cell*. 2013; 23(3):287-301.
10. Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature*. 2007; 445(7130):843-50.
11. Perez Oliva AB, Fernandez LP, Detorre C, Herraiz C, Martinez-Escribano JA, Benitez J, et al. Identification and functional analysis of novel variants of the human melanocortin 1 receptor found in melanoma patients. *Human mutation*. 2009; 30(5):811-22.
12. Song X, Mosby N, Yang J, Xu A, Abdel-Malek Z, Kadekaro AL. alpha-MSH activates immediate defense responses to UV-induced oxidative stress in human melanocytes. *Pigment cell & melanoma research*. 2009; 22(6):809-18.
13. Yasumoto K, Mahalingam H, Suzuki H, Yoshizawa M, Yokoyama K. Transcriptional activation of the melanocyte-specific genes by the human homolog of the mouse Microphthalmia protein. *Journal of biochemistry*. 1995; 118(5):874-81.
14. Ronai Z. The masters talk: the PGC-1alpha-MITF axis as a melanoma energizer. *Pigment cell & melanoma research*. 2013.
15. Sastre-Serra J, Nadal-Serrano M, Pons DG, Valle A, Oliver J, Roca P. The effects of 17beta-estradiol on mitochondrial biogenesis and function in breast cancer cell lines are dependent on the ERalpha/ERbeta ratio. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. 2012; 29(1-2):261-8.
16. Scarpulla RC, Vega RB, Kelly DP. Transcriptional integration of mitochondrial biogenesis. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2012; 23(9):459-66.
17. St-Pierre J, Drori S, Uldry M, Silvaggi JM, Rhee J, Jager S, et al. Suppression of reactive oxygen species and neurodegeneration by the PGC-1 transcriptional coactivators. *Cell*. 2006; 127(2):397-408.
18. McGuinness D, McGuinness DH, McCaul JA, Shiels PG. Sirtuins, bioageing, and cancer. *Journal of aging research*. 2011; 2011:235754.
19. Salminen A, Kaamiranta K, Kauppinen A. Crosstalk between Oxidative Stress and SIRT1: Impact on the Aging Process. *International journal of molecular sciences*. 2013; 14(2):3834-59.
20. Theodosakis N, Micevic G, Kelly DP, Bosenberg M. Mitochondrial function in melanoma. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2014; 563:56-9.
21. Bell EL, Emerling BM, Ricoult SJ, Guarente L. SirT3 suppresses hypoxia inducible factor 1alpha and tumor growth by inhibiting mitochondrial ROS production. *Oncogene*. 2011; 30(26):2986-96.
22. Kim HS, Patel K, Muldoon-Jacobs K, Bisht KS, Aykin-Burns N, Pennington JD, et al. SIRT3 is a mitochondria-localized tumor suppressor required for maintenance of mitochondrial integrity and metabolism during stress. *Cancer cell*. 2010; 17(1):41-52.

Diagnóstico precoz del cáncer de cérvix

Cervical cancer early diagnosis

Javier Cortés¹, Mariana Oliveras², Gabriel Ferret³, Ana Forteza⁴

1. *Presidente de EUROGIN 2015. Ex Presidente de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. Palma de Mallorca*

2. *Laboratorio de Citología Dr. Cortés. Palma de Mallorca*

3. *Servicio de Ginecología. Policlínica Miramar. Palma de Mallorca.*

4. *Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.*

Correspondencia

Javier Cortés Bordoy

Alfonso el Magnánimo 29,

07004 · Palma de Mallorca, Islas Baleares.

Tel: + 034 971 498 781

E-mail: cortes@oceas.es

Recibido: 20 – II – 2015

Aceptado: 29 – IV – 2015

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.30.02.43

Resumen

La prevención secundaria del cáncer de cérvix está consolidada como actividad de Salud Pública y de Práctica Asistencial. Las estrategias a aplicar en su implementación han sido recientemente actualizadas en un Consenso Español que agrupa a todas las Sociedades Científicas Españolas concernidas (Ginecología, Patología Cervical y Colposcopia, Anatomía Patológica y Citología) y que ha sido auspiciado por las Sociedades de Epidemiología y por las tres que agrupan a los Médicos Generales y de Familia Españoles y por la Asociación Española contra el Cáncer. En este trabajo se exponen sus principales conclusiones, que pueden resumirse en estos puntos: estructura poblacional no oportunista del cribado, edad de inicio a los 25 años y uso preferente como prueba de cribado de la determinación de virus de papiloma humano.

Palabras clave: Cáncer de Cérvix, prevención secundaria, diagnóstico precoz, Salud Pública

Abstract

The secondary prevention of cervical cancer is consolidated as an activity of Health and Welfare Practice. The strategies to be applied in its implementation have been recently updated on a Spanish Consensus by the Spanish Scientific Societies of Gynecology, Colposcopy and Cervical Pathology, Pathology and Cytology, and it has the total support of the Society of Epidemiology, the three Spanish Societies concerned with General Medicine and Family Issues, and the Spanish Cancer Association. The main conclusions of this publication can be summarized in the following points: population based screening program, not opportunistic, starting age at 25 years and the use of the determination of human papilloma virus as a preferential screening test.

Keywords: Cervical Cancer, Secondary Prevention, Early Diagnosis, Public Health

Estrategias para el diagnóstico precoz del cáncer

Dos estrategias pueden ser aplicadas con el objetivo de diagnosticar precozmente un cáncer, el diseño de programas de Cribado o incluir este objetivo en la Actividad Asistencial ¹

Cribado: iniciativa de Salud Pública por la que se aplica a personas asintomáticas un test (una prueba) previamente validado/a (eficaz, efectivo y eficiente) para clasificarlas como caso “probable” o “improbable” para sufrir la enfermedad problema. Una prueba de cribado debe ser sencilla en su uso, cómoda para quien la recibe y reproducible en sus resultados. De ella no

debe esperarse un diagnóstico: el objetivo es que su aplicación sistemática reduzca la mortalidad causada por la enfermedad problema en la población estudiada.

No ofrece garantías individuales: su teoría y su práctica están relacionadas con el problema comunitario.

El criterio básico es la eficiencia: el coste/beneficio económico (rentabilidad) y sanitario (incremento de diagnósticos precoces) deben estar garantizados.

Coberturas superiores al 70% son exigibles para obtener eficacia y eficiencia. Debe tener financiación continuada

garantizada: su efectividad (reducción de la mortalidad) y su eficiencia podrán solo medirse a medio-largo plazo.

Dos modelos de cribado pueden ser aplicados, **poblacional** u **oportunista**

El **cribado poblacional** tiene estructura propia basada en la Asistencia Primaria, utiliza una base censal para la captación activa de la población diana, con sistemas de rellamada a los no asistentes, sólo ofrece la técnica de cribado validada y cuenta con circuitos propios de derivación a un segundo escalón de Asistencia Especializada para evaluación, control y eventual tratamiento de los casos detectados. Este nivel de Asistencia Especializada forma parte de la estructura organizativa del programa de cribado, al margen de la estructura asistencial, y debe garantizar el cierre de los casos detectados en un plazo de tiempo no superior a 60 días.

En el caso del cribado de cáncer de cuello de útero, la muestra para la prueba de cribado a aplicar (test de virus de papiloma humano (VPH), citología) debe ser tomada por personal sanitario debidamente entrenado. La calidad de la toma influye decisivamente en el rendimiento clínico de la prueba, especialmente de la citología.

El **cribado oportunista** no tiene estructura propia porque utiliza la consulta realizada por la persona al Sistema Sanitario para su captación, con lo que se penaliza la equidad y se crea confusión metodológica al mezclar asistencia con cribado.

No es eficiente (reitera exploraciones, tiende a sobre controlar) y es difícilmente eficaz (70% de cobertura muy problemática) y no es equitativo (excluye a quien no consulta).

Está establecido que los programas poblacionales son definitivamente más eficaces y más eficientes que los oportunistas, que deben ser abandonados: corrigen su inequidad y evitan el control continuado de poblaciones muy cribadas por las estrategias oportunistas y el sobre diagnóstico / tratamiento de resultados de las pruebas de cribado aplicados de forma no reglada, con ausencia de controles de calidad internos y externos, controles si aplicados en los programas poblacionales.

La Actividad Asistencial debe estar orientada a ofrecer a la persona que solicita una revisión preventiva de salud, una garantía de diagnóstico en el que el Especialista usa un nivel de asistencia personal exigida por la buena práctica, no abordable, por razones de eficiencia, por el cribado. **El criterio básico es la eficacia.**

La asistencia prestada en un Servicio es inherente a él, cuenta con sus propios protocolos y no debe mezclarse con la estructura del programa de cribado.

Aplicar criterios de cribado (Asistencia Primaria, solo técnica de cribado, eficiencia) a la asistencia (Especialista, revisión de salud, eficacia) es la causa de los falsos debates y de los numerosos problemas asistenciales y legales que se plantean diariamente en este ámbito de la Medicina Preventiva.

Recomendaciones actuales para el diagnóstico precoz del cáncer de cérvix

La Guía de Cribado del Cáncer de Cuello Útero en España², un consenso de las Sociedades Españolas de Ginecología y Obstetricia, Patología Cervical y Colposcopia, Anatomía Patológica y Citología, avalado por la Sociedad Española de Epidemiología y las tres Sociedades Españolas que agrupan a los Médicos Generales y de Familia de España, y auspiciado por la Asociación Española contra el Cáncer, ha actualizado las recomendaciones para el **Cribado del Cáncer de Cérvix**.

Son las siguientes:

- Estructura poblacional del Cribado
- Menos de 25 años:
 - No se realizará ninguna prueba de cribado
- Entre los 25 y 30 años:
 - Citología cervical cada 3 años
- Entre los 30 y 65 años:
 - Prueba de VPH cada 5 años (opción preferente)
 - Co-test (citología y prueba de VPH) cada 5 años (opción aceptable)
 - Citología cervical cada 3 años (opción aceptable)
- A los 65 años se finalizará el cribado siempre que se cumpla una historia de cribado previo adecuado y negativo (10 años) y no haya antecedentes de neoplasia cervical intraepitelial (CIN).

Estas recomendaciones se sustentan en las siguientes evidencias:

- Inicio del cribado: 25 años:
 - La incidencia en mujeres menores de 25 años del Cáncer de Cérvix (CC) es muy baja. Partiendo del objetivo de actuar de modo eficiente (coste/beneficio), cribar a mujeres por debajo de esta edad comporta muy poco beneficio (muy pocos casos a detectar) y sin embargo se accede al diagnóstico de patologías de cérvix irrelevantes desde el punto de vista oncológico (presencias transitorias del VPH, atipias menores citológicas de escasa o nula capacidad de progresión a cáncer) cuya evaluación representará una alta carga asistencial y económica con muy poco beneficio sanitario poblacional^{3, 4, 5}.

- Cribado entre 25 y 30 años:
Citología cervical cada 3 años: El intervalo ideal entre pruebas de cribado es el que impide en lo posible la aparición de un cáncer de intervalo. En el caso del CC habrá que buscar el equilibrio entre el número de cánceres evitados y el coste de los procedimientos aplicados en su detección y prevención. En comparación con el control anual o bienal, con control trienal se aumenta muy ligeramente el número de casos no evitados pero se reducen a un tercio los procedimientos diagnóstico – terapéuticos utilizados⁶; lo que supone un refuerzo notable de la eficiencia.

Por otro lado, no hay indicación para el uso de la determinación de VPH: La tasa de positividad al VPH en España en mujeres menores de 30 años se sitúa alrededor del 30%, una de cada tres, y el 90% de estas positividads se limitan a presencias pasajeras del virus, no a infecciones reales, por lo que su determinación es irrelevante y puede colocar a la mujer en un escenario de tensión que puede desembocar en conductas clínicas inadecuadas⁴.

- Cribado entre 30 y 65 años:
Prueba de VPH cada 5 años (opción preferente). Disponemos de una gran carga de evidencia de alta calidad respecto al uso de la determinación de VPH como prueba de cribado preferente en este grupo de edad. El valor predictivo positivo para CIN3 es más alto que el de la citología y – muy importante en términos de eficiencia, criterio básico de los cribados – su valor predictivo negativo para CIN3 es muy alto, permitiendo intervalos amplios entre controles, con el consiguiente ahorro muy estimable de costes^{7, 8, 9}. Debe usarse una prueba de VPH validada. Disponemos ahora de cuatro técnicas validadas por la *Food and Drug Administration (FDA)* en Estados Unidos (**Tabla I**)¹⁰

En abril 2014, la FDA ha aprobado específicamente para su uso en la detección del cáncer de cérvix el test Cobas® 4800 HPV test¹¹

Co-test (citología y prueba de VPH) cada 5 años (opción aceptable)

Tabla I

Hybrid Capture® 2 (HC2) HPV DNA Test (QIAGEN Inc., Gaithersburg, MD; USA) US FDA (2003)
Cervista® HPV HR Test (Hologic, Madison, WI, USA) US FDA (2009)
Cobas® 4800 HPV Test (Roche Molecular Systems Inc., Alameda, CA, USA) US FDA (2011)
APTIMA® HPV Test (Gen-Probe Inc., San Diego, CA, USA) US FDA (2011)

Citología cervical cada 3 años (opción aceptable)
Puede ser aceptado el uso de una de estas estrategias en el período de transición a veces imprescindible hasta disponer de la infraestructura precisa para usar la prueba de VPH como test único de cribado, así como para conseguir la aceptación de las mujeres, muy acostumbradas a la toma citológica. Este período de evolución al uso de la prueba de VPH como test único de cribado no debería superar los 5 años.

Hay evidencia de primer nivel que confirma que el uso simultáneo de citología y prueba de VPH no mejora los resultados preventivos obtenidos por la prueba de VPH aislada^{12, 13}, doblando por lo menos los costes.

Ya se ha remarcado anteriormente que la citología presenta una sensibilidad y un valor predictivo negativo para CIN3 notablemente inferiores a la prueba de VPH. Históricamente la corrección de estos déficits se ha llevado a cabo reiterándola con intervalo anual: los resultados preventivos en países con programas poblacionales que alcanzaron buena cobertura han sido estimables, pero gravados por un alto coste¹⁴

- A los **65 años** la mujer puede abandonar el programa de cribado si:

Hay una historia de cribado adecuado y negativo en los últimos 10 años: La posibilidad de desarrollar un CC en estas condiciones tiende a ser cero, aun en el caso de cambio de pareja sexual de la mujer¹⁵

No hay antecedente de CIN: El riesgo de desarrollar CC en una mujer con antecedente de CIN tratado es significativamente más alto, con una incidencia multiplicada por seis¹⁶. Los controles deben seguir durante al menos 20 años.

La **Actividad Asistencial** complementará e implementará la eficacia del programa de cribado, siguiendo los siguientes parámetros:

- En la **mujer menor de 25 años**, la prioridad preventiva

se centrará en la vacunación frente al VPH. Disponemos de dos vacunas altamente eficaces y seguras y no solamente frente al CC sino también frente a los cánceres de vulva, vagina y ano^{17, 18}. Alcanzar altas coberturas en la actividad asistencial prescriptiva es un objetivo a cubrir: En España en mujeres mayores de 25 años no supera el 15%¹⁹

Practicar una citología con frecuencia trienal desde el inicio de las relaciones sexuales puede constituir una buena práctica con el objetivo de fidelizar a la mujer de cara a su participación en el cribado posterior, siempre que se tenga en cuenta que la actitud clínica de diagnóstico y tratamiento de las lesiones detectadas a estas edades está presidida por su seguimiento y control, dado su muy alta capacidad regresiva⁴, debiéndose reservar el tratamiento para casos muy seleccionados.

En este segmento de edad, además, la actividad preventiva se diseñará para cubrir aspectos muy relevantes de la salud ginecológica:

Educación reproductiva con acceso a la anticoncepción: La edad de inicio de relaciones sexuales ha bajado dramáticamente en España en los últimos 30 años, situándose ahora sobre los 16 - 17 años⁴. La falta de educación sexual y de planificación familiar conlleva un riesgo muy alto de embarazos no deseados.

Educación en prevención de otras infecciones de transmisión sexual.

- En la **mujer mayor de 65 años** que cumple los criterios previamente detallados (buena historia de cribado, ausencia de antecedente de CIN tratado) no parece pertinente continuar con los controles preventivos. En este grupo de edad con historia satisfactoria de cribado, la prevención y el control, diagnóstico y tratamiento de patologías asociadas a la edad (atrofia, osteoporosis, incontinencias de orina...) debería ocupar la primera línea asistencial.

Si la historia de cribado es insatisfactoria o hay antecedente de CIN tratado, habría que continuar con los controles basados en la prueba de VPH. Debe tenerse en cuenta que a estas edades, por razones anatómicas (atrofia, unión escamo-columnar en localización endocervical) la toma citológica es, frecuentemente, de valor limitado.

A tener en cuenta que la cultura preventiva de la mujer –probablemente superior a la del hombre– que durante años los ginecólogos hemos impulsado (la revisión anual) debe ser aprovechada para resituirla y redefinirla, adaptándola a las nuevas evidencias, más eficaces y eficientes. Sin precipitaciones que pueden ser mal recibidas, pero manteniendo el objetivo a alcanzar a través de un proceso educativo y de comunicación fluida con la mujer.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no incurrir en ningún conflicto de interés en relación al contenido de este artículo

Bibliografía

1. Cortés J. Estrategias de cribado del cáncer de cuello uterino. *Prog Obstet Ginecol* 2005; 48 Supl.1: 228-30.
2. Torné A, del Pino M, Cusidó M, Alameda F, Andía D, Castellsagué X et al. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. *Prog Obstet Ginecol* 2014; 57, Supl.1: 1-13.
3. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ* 2009; 339: b2968.
4. Castellsague X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: the CLEOPATRE study. *J Med Virol* 2012; 84: 947-56.
5. Moscicki AB, Cox JT. Practice improvement in cervical screening and management (PICSM): symposium on management of cervical abnormalities in adolescents and young women. *J Low Genit Tract Dis* 2010; 14: 73-80.
6. Stout NK, Goldhaber-Fiebert JD, Ortendahl JD, Goldie SJ. Trade-offs in cervical cancer prevention: balancing benefits and risks. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 1881-9.
7. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2012; 30 Suppl 5: F88-99.
8. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014; 383: 524-32
9. Elfström KM, Smelov V, Johansson ALV, Eklund C, Naució P, Amheim-Dahlström L et al. Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomized controlled trial. *BMJ* 2014; 348: g130
10. Disponible en: http://fda.gov/search?q=hpv+dna+test&client=FDAgov&site=FDAgov&lr=&proxystylesheet=FDAgov&requiredfields=-archive%3AYes&output=xml_no_dtd&getfields=* Acceso 21.03.15.
11. Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/ComunicadosdePrensa/ucm394809.htm>. Acceso 21.03.15.
12. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 2008; 337: a1754.
13. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T et al. Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women who test Pap-negative but are HPV-positive. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17 (5 Suppl 1): S56-63
14. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999; 318: 904-8.
15. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol* 2012; 137: 516-42.
16. Rebolj M, Helmerhorst T, Habbema D, Looman C, Boer R, van Rosmalen J, et al. Risk of cervical cancer after completed posttreatment follow-up of cervical intraepithelial neoplasia: population based cohort study. *BMJ* 2012; 345: e685⁵.
17. Ficha Técnica Agencia Europea del Medicamento de Gardasil®. Disponible en: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19016>. Acceso 22.03.15
18. Ficha Técnica Agencia Europea del Medicamento de Cervarix®. Disponible en: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20204>. Acceso 22.03.15
19. Cortés J. Ponencia al XXXII Curso de Patología Cervical y Colposcopia. *SomDex Ginecología*. 3 – 4 de Octubre 2014. Barcelona.

Valoració actual del *screening* del càncer de pròstata i dels criteris diagnòstics i terapèutics dels casos de baix risc

Current rating Prostate Cancer screening and diagnostic and therapeutic criteria for low-risk cases

Antoni Gelabert Mas, MD, PhD

Catedràtic d'Urologia de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Cap de Servei Emèrit d'Urologia i Trasplantament Renal. Hospital del Mar. Barcelona

Correspondència

Antoni Gelabert-Mas

Servei i Càtedra d'Urologia - Hospital del Mar, IMAS.

08003 · Barcelona.

Tel: + 034 93 248 32 31

e-mail: Agelabert@hospitaldelmar.cat

Recibido: 3 – II – 2015

Aceptado: 16 – IV – 2015

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.30.02.48

Resumen

Hem efectuat una revisió per avaluar l'estat del art sobre els càncers de pròstata localitzats i de baix risc evolutiu. Aquest tipus de càncers han estat ben definits per la classificació d'Amico, en base a dades histològiques, clíniques i biològiques.

L'ús de la Ressonància Multiparamètrica ha ajudat a precisar el diagnòstic en aquest tipus de tumors, així com els nous coneixements de la biologia molecular, ja incorporats a la clínica diària.

La universalització de la prova de PSA de manera excessivament no controlada ha suposat una migració en relació als casos diagnosticats cap a estadis cada vegada de menor risc evolutiu i precisament aquest aspecte ha obligat a redefinir noves estratègies terapèutiques en aquests pacients, els que moltes vegades son d'edats no senils.

Summary

The widespread use of prostate cancer screening has led to a stage migration resulting in an increase in the diagnosis of low-risk disease, which currently accounts for 40-50% of diagnosed forms.

Low-risk tumors are conventionally defined by the d'Amico classification. The use of multiparametric MRI helps to better characterize these tumors. The contribution of molecular biology remains to be determined in clinical practice.

New therapeutic strategies have been developed in order to minimize the risk of over treatment. Novel therapeutic options for low-risk disease are currently being evaluated. The new therapeutic strategies are evolving. They seek to reduce over treatment without compromising oncological success.

Valor de la detecció sistemàtica i precoç del càncer de pròstata

El Càncer de Pròstata (CaP) ha augmentat en els darrers decennis, amb una incidència majoritària a favor de càncers de baix risc i relacionat amb la difusió del diagnòstic precoç mitjançant les xifres de PSA. Aquestes progressives etapes de migració dels CaP cap a baix risc explica que actualment, entre el 40% - 50% dels càncers de pròstata diagnosticats pertanyen a aquest grup de la classificació d'Amico. Per aquest motiu la comprensió i la gestió d'aquest tipus de tumors han canviat significativament en els últims anys, el que justifica la revisió del estat del art.

Hem fet una revisió de la literatura indexada entre els anys 1995 i 2015 efectuada segons el mètode PRISMA (<http://www.prisma.statement.org>)

Definició de CaP de baix risc evolutiu (progressió i mortalitat) segons la classificació d'Amico:

- Baix risc: estadi T1c / T2a i PSA <10 ng / ml i Gleason ≤ 6
- Risc intermedi: estadi T2b ó PSA ≤ 10 ≤ 20 ng / m o Gleason 7
- Alt risc: estadi T2c / T3a ó PSA > 20 o Gleason > 7

El CaP és un problema de salut amb un pes específic important en les polítiques de salut pública dels països desenvolupats, perquè el nombre de morts per causa d'aquesta malaltia s'ha incrementat de forma important en la majoria de països occidentals en els últims 30-40 anys.

De forma global, als països occidentals es diagnostica en el 10% de barons CaP i és causa de mort en el 3-4%. Per contra alguns països del nord d'Europa com ara Suècia, és el càncer que provoca més mortalitat entre els pacients afectes de qualsevol tipus de neoplàsia, i la mortalitat té tendència a augmentar. Hem de diferenciar entre la prevalença i la mortalitat.

Aquestes dades obliguen a plantejar-se si el CaP des d'un punt de vista de salut pública, és o no mereixedor d'un programa de detecció precoç. Per respondre a aquesta pregunta a més cal aclarir una sèrie d'interrogants: si tots els pacients diagnosticats han de ser tractats, si podem tipificar determinats càncers de pròstata com a de baix risc, o si les darreres dues dècades s'ha practicat un sobre tractament que no està justificat per la supervivència global a la malaltia.

El grup de pacients de baix risc definits en la classificació d'Amico és heterogènia. S'ha d'identificar en aquest grup, els pacients per als que un tractament en realitat els suposa un sobre-tractament. El terme de càncer no significatiu (tumor <0,5 cc) fou emprat per primera vegada per Stamey el 1993, però fou Epstein, el 1994, qui definí el terme basant-se en factors predictius pre-terapèutics amb una precisió del 73%. En una revisió de la literatura, Ploussard va aportar la validació externa dels criteris de risc d'Epstein. El risc de no diagnosticar una malaltia agressiva es al voltant d'un 30%. Avui en dia, la contribució de la patologia, la biologia molecular i l'imatge permet fer aparèixer en el grup de baix risc, un nou grup de tumors de molt baix risc de progressió. Els pacients portadors de tals tumors són els millors candidats per la vigilància activa.

Fins a data d'avui, per fer un diagnòstic precoç, s'utilitza de forma combinada el tacte rectal i l'antigen prostàtic específic (PSA). Tot i que la superposició de valors de PSA en nombrosos casos, entre pacients que tenen un CaP i els que tenen un adenoma de pròstata (HBP), ha obligat a buscar diversos mètodes de perfeccionament de la valoració del PSA, per assegurar un diagnòstic més fiable del CaP.

En aquest sentit, Albertsen i cols. expliquen que la detecció selectiva del CaP no és justificable des d'un punt de vista de política sanitària. Segons aquest autor, les proves de detecció selectiva per aquest càncer no són apropiades ni rendibles, donat que aquest no constitueix un gravamen prou significatiu per a la salut. Si comparam el nombre de morts per CaP que es va produir a una mitjana d'edat de 77 anys, amb el que es van produir al 1990 per càncer de pulmó entre barons amb una mitjana d'edat de 69, o amb les dones que van morir el 1992 per càncer de mama a un promedi d'edat de 67 anys, podem concloure, que hi haurà molts barons que moriran de CaP, però que aquest procés motivarà un excés de mortalitat molt menor que altres malalties, com les cardiopaties o fins

i tot altres càncers. Per tant, si bé la detecció selectiva pot salvar vides, aquest procés haurà de competir amb altres malalties donat que l'assistència sanitària té unes limitacions econòmiques importants.

S'ha determinat que per a poder validar un programa de detecció selectiva s'han de complir cinc criteris importants:

- Que la malaltia en qüestió suposi un problema significatiu en l'àmbit de la salut pública.
- El procés o malaltia a estudiar s'ha de diagnosticar en una fase localitzada assintomàtica.
- Una prova de detecció selectiva ha de tenir uns índexs adequats de sensibilitat, especificitat i valor predictiu, a més de ser acceptable tant per l'explorador com pel pacient i tenir un cost i un risc baixos.
- Les possibilitats de curar-se, han de ser superiors en els pacients en qui el procés s'ha diagnosticat gràcies a la detecció selectiva.
- Que existeixi una milloria del pronòstic gràcies a les proves de detecció selectiva.

El mateix autor Alberstein destaca també, una sèrie de fets importants a l'hora de fer una rèplica a les característiques citades anteriorment. La introducció del PSA per la detecció del CaP, ha fet que es produís una incidència creixent d'aquesta malaltia en els últims anys, degut a la major indicació de l'ecografia transrectal i biòpsia prostàtica com a conseqüència de l'elevació del PSA.

Això ha implicat:

- La *sobre-detecció*, és a dir, els càncers no mortals que es descobreixen fortuïtament.
- La *sub-detecció*, càncers possiblement mortals que passen desapercebuts.

Així, dels càncers clínicament importants, del 15 al 20%, passen desapercebuts mitjançant la detecció amb PSA. I per altra banda, hi ha evidència que molts CaP tenen un creixement lent i que mai produiran morbiditat ni mortalitat (baix risc evolutiu). Des del punt de vista epidemiològic, s'ha descrit que entre un (30-40)% dels barons majors de 50 anys tenen alguna forma de CaP, però que només entre un (20-25)% d'aquests càncers poden tenir significació clínica.

Sobre la possibilitat de curar la malaltia quan es diagnostica mitjançant les proves de detecció selectiva, actualment està en debat, sobretot si el tractament enèrgic en contribueix a augmentar la supervivència global.

Per aquest motiu, tant les *guidelines* europees com les americanes, consideren que des del punt de vista de la societat, les millores que es poden aconseguir amb la detecció selectiva, "screening", són massa insegures per a poder justificar els costos substancials associats i les conseqüències negatives per a la salut.

El valor d'un *screening* per a qualsevol càncer es mesura de tres formes:

- Que millori la detecció precoç.
- Que augmenti la taxa de supervivència des del moment del diagnòstic.
- Que redueixi la taxa de mortalitat per la malaltia en qüestió.

Actualment, en el càncer de pròstata només es compleixen els dos primers requeriments, però no existeixen dades consistents sobre l'impacte de l'*screening* en la mortalitat d'aquest tipus de càncer.

Segons aquest autor, el PSA produeix un biaix per antelació. Si la taxa de supervivència es mesura des del moment del diagnòstic fins la mort del pacient, i detectam un càncer abans mitjançant el tacte rectal i el PSA, aleshores això donarà lloc a un increment de supervivència, en comparació amb el diagnòstic només amb tacte rectal. Normalment, els pacients diagnosticats per *screening* tenen més probabilitat de tenir estadis més baixos. Això implica una millora en la supervivència, però, no necessàriament, una millora en la mortalitat.

Els autors i estudis que estan a favor del *screening* poblacional prenen com a exemple, el fet que als països del nord d'Europa, on el CaP és tractat de forma habitual amb intencions no curatives i malgrat té una de les taxes de mortalitat de les més altes del món per aquest tipus de càncer.

Catalonia i cols. defensen que la major part dels CaP identificats com a resultat dels programes de detecció selectiva amb PSA no són clínicament insignificants, sinó que són clínicament importants i per tant requeriran tractament en algun moment, sempre i quan, es realitzin les proves d'*screening* en homes amb una expectativa de vida superior als 10 anys. Carter i cols., per altra banda, han calculat que els programes de detecció selectiva del CaP mitjançant PSA permeten detectar el càncer un promedi de 2,6 a 11,2 anys abans de la seva detecció amb mètodes tradicionals.

Des del punt de vista d'estudi de cost-efectivitat, el que es fa, és calcular el cost de cada any de vida guanyat per la prova de detecció selectiva. S'observa que si aquests costos es comparen amb els de cada any de vida guanyat per altres programes que en podríem dir clàssics de detecció selectiva de càncer, com el de mama, el cervical i el de colon, aquest anàlisi quantitatiu demostra favorablement que l'*screening* del CaP és una intervenció sanitària eficaç i amb una bona relació cost-eficàcia.

La utilització sistemàtica del PSA en els últims 10 anys en la detecció del CaP ha demostrat que l'*screening* inicial amb una combinació de tacte rectal i PSA total és efectiu per a la detecció del CaP òrgan-confinat histològicament significatiu.

Existeixen estudis representatius que posen en evidència que els CaP no palpables descoberts en base a l'elevació del PSA (T1c) són histològicament i clínicament significatius, i per tant, requereixen consideració terapèutica. En general, els CaP descoberts per una elevació del PSA, tenen una mitjana de volum tumoral d'entre 10 a 20 vegades superior als observats en sèries de CaP localitzats incidentalment per cistoprostatectomies o autòpsies. Alguns autors han comprovat que en les seves bases de dades que el 75 % de pacients afectats d'aquesta malaltia van morir de CaP durant els següents 10 anys de seguiment de l'estudi. Tota aquesta informació suggereix que els nivells elevats de PSA total detecten tumors biològicament importants, i hem d'interpretar que recolza la utilitat de l'*screening* del CaP.

En cas que acceptem l'*screening* com una eina eficaç, eficient, i amb una relació cost-benefici i cost-oportunitat correctes, s'escau preguntar: **a partir de quan s'ha de realitzar?** La resposta més lògica seria: als homes joves, els que tenen més probabilitat de beneficiar-se de l'*screening* donat que són ells qui tenen més probabilitat de tenir tumors òrgan-confinats i una major esperança de vida.

El que si que de moment està clar i cada vegada més consensuat és que l'*screening* del CaP detecta una malaltia clínicament significativa i potencialment curable, i que el tractament del CaP clínicament localitzat es pot realitzar amb una morbiditat acceptable. Malgrat tot, no és segur que això condueixi necessàriament a una reducció de la mortalitat per càncer.

Per contra un article del 2011 publicat al *New England Journal of Medicine* fa una reflexió en aquest sentit, sobre la necessitat i la idoneïtat d'un programa d'*screening* poblacional d'aquesta patologia. La primera observació que fa és que als USA, des de la introducció del PSA de manera sistemàtica, el risc de ser detectat per un CaP va passar de ser del 9% el 1985 al 16% el 2007. El següent punt que considera és que la majoria d'homes diagnosticats de CaP moren d'altres causes. Així doncs, el risc de morir per un càncer d'aquest tipus dins els 10 anys següents a la data del diagnòstic, va del 8% al 26% depenent del grau de diferenciació histològica del tumor, essent més favorable aquells casos amb un grau de diferenciació major. El risc de mort durant aquests anys de marge per qualsevol altra causa, sense tenir en consideració el grau del tumor, és del 60 %.

També als USA un article del Juliol del 2012, revisa l'eficàcia de la prostatectomia radical *versus* l'observació en el tractament d'aquest càncer quan és detectat precoçment, arribant a la conclusió que a 12 anys la supervivència és la mateixa. Per tant, manté l'interrogant sobre si és necessari un programa de detecció precoç.

Beneficis del screening:

Hi ha models matemàtics que estimen que d'un 40 a un 75% de la disminució de la mortalitat s'ha d'atribuir al PSA, malgrat haver-hi força estudis que no comparteixen aquestes conclusions. Un altre estudi a favor d'aquesta reducció de la mortalitat gràcies al PSA és l'ERSPC, on s'afirma que el PSA és realment el responsable d'una reducció de la mortalitat en el càncer de pròstata tot i que la considera moderada. Si ens endinsam, però, en aquest estudi, veurem que la diferència absoluta entre el grup *screening* i el grup control és només de 0,7 morts per 1000. Això implicaria que, per tal de poder prevenir una mort, hauríem de sotmetre al programa de detecció precoç, dues vegades al llarg de dos anys, a 1.410 homes, i que d'aquests, 48 haurien de ser detectats com a afectats de càncer de pròstata per tal de poder-ne evitar la mort. També cal dir, que dins d'aquest estudi, el grup Suec observa una reducció del 44 % del risc de mortalitat en el grup d'edat comprès entre els 50 i 64 anys, estudiats durant 14 anys. En aquest cas, per evitar una mort s'haurien de sotmetre a *screening* 293 pacients essent precis diagnosticar-ne 12.

Perjudicis del screening:

Altres models matemàtics, estimen que del 23 al 42% dels càncers de pròstata detectats gràcies al PSA estan sobre diagnosticats. El diagnòstic mitjançant la biòpsia i el tractament no estan exempts de possible iatrogènia, per tant, es pot plantejar la pregunta: **Per què cal diagnosticar si el tractament aporta molt poc, i a més, sotmet el pacient al risc d'una eventual iatrogènia i/o efectes secundaris del tractament establert?** Referent a aquesta qüestió, hi ha dos estudis prospectius randomitzats: un de l'*Scandinavian Prostate Cancer Group Study number 4*, que detecta una reducció del risc relatiu de morir del 50% per aquells pacients sotmesos a cirurgia, en contra d'aquells a qui se'ls realitza *watchful waiting* (esperar i veure). L'altre estudi, del *The Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (NCT00007644)*, no observa diferències entre el grup de pacients intervinguts i els pacients controlats amb seguiment després de 12 anys d'estudi.

Estat actual a nivell de recomanacions.

Les diferents guies clíniques de la AUA i la EAU actualment han canviat la filosofia de la recomanació. Han deixat d'aconsellar al pacient la utilització de l'*screening* del CaP per donar pas a la recomanació de fer-se un estudi amb PSA si és ell mateix qui ho demana, explicant-li detalladament els pros i els contres del diagnòstic i dels riscos d'un eventual tractament. **És a dir, deixen en mans del pacient el prendre la decisió.** Hi ha però, grups que fins i tot van més enllà, com el *U.S. Preventive Service Tasks Force* que fa una clara recomanació en contra de l'*screening* de PSA en aquells pacients asimptomàtics argumentant que els perjudicis son superiors als beneficis.

Avaluació per a una decisió terapèutica en el CaP de baix risc

La biologia tumoral ens ajuda a definir els tumors de baix risc evolutiu amb una aproximació cada dia més precisa. Les dues alteracions genòmiques més freqüents que es troben a nivell dels càncers primaris són els gens de fusió amb reordenaments d'ETS, (ERG i ETV1) (50% a 70%) i la pèrdua de la funció de PTEN. Els gens de fusió apareixen com events precoces a la tumorigènesi del CaP. L'ur contribució a la progressió cap el càncer avançat no està clara. Ha estat impossible fins a dia d'avui establir clarament subclasses moleculars de tumors de diferent pronòstic com s'ha aconseguit en els limfomes i el càncer de mama.

El PCA3 és un biomarcador urinari que ha esdevingut útil en pacients amb biòpsies negatives en la primera acció diagnòstica. Però mentre alguns estudis han mostrat una correlació de puntuació de PCA3 amb el volum tumoral i la presència de CaP significatiu, d'altres estudis no han confirmat aquesta correlació. Per tant sembla que l'interès del PCA3 està limitat en la predicció d'un càncer agressiu. Fins al moment no s'ha demostrat utilitat del PCA3 en programes vigilància activa. La combinació d'altres tests urinaris com TMPRSS2-ERG i PCA3 podria augmentar el rendiment per predir el risc de càncer i un càncer clínicament significatiu en biòpsies. S'han desenvolupat diverses plataformes genòmiques per intentar diferenciar tumors de baix risc i tumors amb un risc molt baix, però encara no són d'utilització a nivell assistencial.

Les tècniques d'imatge com la Ressonància Funcional Multiparamètrica (IRM) permeten l'obtenció d'un mapa del CaP a nivell de la glàndula, un meta-anàlisi va informar una sensibilitat del 75% (39-93)% i una especificitat del 91% (77-97)% per a la detecció de tumors de baix risc. La IRM permet la realització de biòpsies dirigides a les zones patològiques identificades. Aquestes biòpsies dirigides es poden realitzar utilitzant una difusió i reconstrucció d'imatge del sistema. L'absència de lesió identificable a la IRM va a favor d'un tumor de baix risc, per contra la presència de una lesió visible es correlaciona amb una puntuació de Gleason > 6. El rendiment de la IRM en aquesta població està correlacionada amb el volum i l'agressivitat tumoral. Lesions tumorals de volum inferior a 1 cc, la detecció es més fàcil pels tumors de Gleason 6 o menors que pels de Gleason ≥ 7. Per tumors de volum > 1 cc, el grau té poc impacte per la detecció tumoral. La IMR permet eliminar una lesió agressiva d'alt grau (> 5 cc i de Gleason ≥ 7) amb un valor predictiu negatiu del 98% i una sensibilitat del 93%. La IRM té un paper fonamental per l'avaluació dels pacients portadors de càncer de baix risc evolutiu, a fi de descartar una lesió agressiva significativa.

Estratègies terapèutiques actuals en assistència clínica

Diferents estratègies es manegen actualment en el CaP de baix risc de progressió. Cada vegada més les op-

cions terapèutiques es discuteixen amb el pacient, en la consulta i validades a nivell multidisciplinar.

Vigilància activa: consisteix en seleccionar pacients amb CaP clínicament localitzat amb baix risc de progressió i amb una esperança de vida (estimada per l'edat del pacient i les patologies associades) > a 10 anys. **La vigilància activa és una opció de tractament curatiu, ha de quedar clar.** Per això és important trobar un equilibri entre el tractament excessiu i la pèrdua d'oportunitat. La validesa d'aquest enfocament està confirmat per sèries prospectives. Els criteris de selecció varien d'unes sèries a d'altres es basen en l'anàlisi de les biòpsies successives i en general els pacients s'inclouen dins el grup de baix risc de la classificació d'Amico. L'identificació de criteris de selecció genòmica i/o mol·leculars està en marxa. La monitorització evolutiva permet confirmar la naturalesa latent del càncer. Les modalitats de control varien d'unes sèries a les altres.

Tractament focal: es una opció terapèutica actualment encara experimental i en fase d'investigació i en avaluació; descansa sobre tres conceptes:

- el 20% dels pacients amb CaP de baix risc aquesta és unilateral
- aquell tumor es els responsable únic de les metàstasis, contràriament als tumors secundaris
- tractant exclusivament la zona del càncer es respecta la part normal de la glàndula i es disminueix la morbiditat

Tractament mèdic: El tractament mèdic del CaP de baix risc ha estat poc estudiat. La seva indicació s'utilitza en dues estratègies: la prevenció de la progressió i l'optimització en la selecció de pacients candidats a la vigilància activa. Actualment l'estratègia de tractament mèdic no ha estat validada pel tractament del CaP de baix risc, ni en monoteràpia ni en associació.

Hem de continuar per tractar del càncer de baix risc?

Una part significativa del CaP de baix risc van associats a una baixa probabilitat de desenvolupar metàstasis, per tant és legítim preguntar-se si aquests tumors han de ser tractats de forma habitual.

Dos tipus d'estudis ajuden a respondre aquesta pregunta: estudis longitudinals de pacients sota vigilància (poc informatius a causa d'un seguiment massa curt) i estudis que comparen la monitorització d'un tractament clàssic. Tots dos tipus d'estudis inclouen poblacions diferents.

Tres elements de resposta.

a) L'estudi escandinau conclou que hi ha una reducció de la mortalitat a 10 anys depenent de les característiques del CaP; es del 17,2% neta pels tumors d'alt risc, però limitada a 4,5% pels tumors de baix risc;

b) Un estudi retrospectiu comparant l'abstenció-vigilància al tractament d'entrada (prostatectomia radical o radioteràpia) s'ha publicat a partir de la base de dades americana del Medicare. Aquest estudi no permet concloure eficàcia amb la vigilància activa pels tumors de baix risc i particularment als pacients joves;

c) els resultats del assaig PIVOT, publicats recentment, intantava respondre a aquesta qüestió, i conclou que l'aparició de metàstasis era significativament més freqüent en el grup de vigilància (10,6% versus 4,7%), el que suposa un major risc de mortalitat a més llarg terme; però l'estudi PIVOT no presenta suficient força estadística per permetre una conclusió definitiva.

Tractament diferit: Si l'eficàcia d'una vigilància i seguiment a llarg termini pels tumors de baix risc no s'ha establert, hem d'acceptar que el tractament pot ser diferit. Varios estudis han demostrat que la prostatectomia realitzada als 6 ó 12 mesos o més després del diagnòstic de càncer de pròstata, va donar els mateixos resultats que si es realitza d'entrada.

Conclusió

L'enfocament del tractament del CaP de baix risc evolutiu ha canviat dràsticament en els últims anys. El benefici veritable dels tractaments clàssics per cirurgia o radioteràpia estan per aclarir. Actualment s'estan avaluant les noves opcions terapèutiques. Els resultats de l'estratègia de vigilància activa necessita ser validada a llarg termini. No obstant això, es reconeix que el tractament de vigilància activa no afecta el pronòstic cariològic. Le desafiament és la identificació de l'agressivitat del càncer en el moment del diagnòstic, i la capacitat de predir el risc de progressió individual. Els paràmetres clàssics convencionals (clínic, biològic i histològic) son insuficients a dia d'avui. La imatge per IRM permet caracteritzar millor els tumors, i els avenços en biologia molecular han de permetre predir més fàcilment el risc evolutiu de cada lesió, i per tant ajudar en l'elecció d'un tractament.

Bibliografia

- Ploussard G, Azancot V, Nicolaiew N, Xylinas E, Salomon L, Allory Y. The effect of prostate-specific antigen screening during the last decade: development of clinico-pathological variables independently of the biopsy core number. *BJU Int* 2010;106:1293-7.
- D'amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH, et al. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2003;21:2163-72.
- D'amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969-74.
- Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid HP. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993;71(3 Suppl.):933-8.
- Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of non-palpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994;271:368-74.
- Ploussard G, Epstein JI, Montironi R, Carroll PR, Wirth M, Grimm MO, et al. The contemporary concept of significant versus insignificant prostate cancer. *Eur Urol* 2011;60:291-303.
- Harnden P, Shelley MD, Clements H, Coles B, Tyndale-Biscoe RS, et al. The prognostic significance of perineural invasion in prostatic cancer biopsies: a systematic review. *Cancer* 2007;109(1):13-24.
- Loeb S, Epstein JI, Humphreys EB, Walsh PC. Does perineural invasion on prostate biopsy predict adverse prostatectomy outcomes? *BJU Int* 2010;105(11):1510-3.
- Brimo F, Vollmer RT, Corcos J, Kotar K, Bégin LR, Humphrey PA, et al. Prognostic value of various morphometric measurements of tumour extent in prostate needle core tissue. *Histopathology* 2008;53(2):177-83.
- Rubin MA, Maher CA, Chinnaiyan AM. Common gene rearrangements in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(27):3659-68.
- Carver BS, Tran J, Gopalan A, Chen Z, Shaikh S, Carracedo A, et al. Aberrant ERG expression cooperates with loss of PTEN to promote cancer progression in the prostate. *Nat Genet* 2009;41(5):619-24.
- Berger MF, Lawrence MS, Demichelis F, Drier Y, Cibulskis K, Siva-chenko AY, et al. The genomic complexity of primary human prostate cancer. *Nature* 2011;470(7333):214-20.
- van Poppel H, Haese A, Graefen M, de la Taille A, Irani J, de Reijke T, et al. The relationship between Prostate Cancer gene 3 (PCA3) and prostate cancer significance. *BJU Int* 2012;109(3):360-6.
- Ploussard G, Durand X, Xylinas E, Moutereau S, Radulescu C, Forgue A, et al. Prostate cancer antigen 3 score accurately predicts tumour volume and might help in selecting prostate cancer patients for active surveillance. *Eur Urol* 2011;59(3):422-9.
- Cornu JN, Cancel-Tassin G, Egrot C, Gaffory C, Haab F, Cussenot O. Urine TMPRSS2: ERG fusion transcript integrated with PCA3 score, genotyping, and biological features are correlated to the results of prostatic biopsies in men at risk of prostate cancer. *Prostate* 2013;73(3):242-9.
- Newcomb LF, Brooks JD, Carroll PR, Feng Z, Gleave ME, Nelson PS, et al. Canary prostate active surveillance study: design of a multi-institutional active surveillance cohort and biorepository. *Urology* 2010;75(2):407-13.
- Albertsen PC. Screening for prostate cancer is neither appropriate nor cost-effective. *Urol Clin North Am*. 1996 Nov;23(4):521-30.
- Hulka BS. Cancer screening. Degrees of proof and practical application. *Cancer*. 1988 Oct 15;62(8 Suppl):1776-80.
- Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL. Measurement of prostate-specific antigen in serum as screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*. 1991 Apr 25;324(17):1156-61.
- Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergström R, Holmberg L, Krusemo UB. High 10-year survival rate in patients with early, untreated prostatic cancer. *JAMA*. 1992 Apr 22-29;267(16):2191-6.
- Chodak GW. Questioning the value of screening for prostate cancer in asymptomatic men. *Urology*. 1993 Aug;42(2):116-8.
- Walsh PC. Prostate cancer kills: strategy to reduce deaths. *Urology*. 1994 Oct;44(4):463-6.
- Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA*. 1993 Aug 25;270(8):948-54.
- Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate diseases. *JAMA*. 1992 Apr 22-29;267(16):2215-20.
- Mettlin C, Lee F, Drago J, Murphy GP. Findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. *Cancer*. 1991 Jun 15;67(12):2949-58.
- Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessella RL, Lange PH. Screening for prostate carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol*. 1992 Mar;147(3 Pt 2):841-5.
- Labrie F, Dupont A, Suburu R, Cusan L, Tremblay M, Gomez JL, Emond J. Serum prostate specific antigen as pre-screening test for prostate cancer. *J Urol*. 1992 Mar;147(3 Pt 2):846-51.
- Guthman DA, Wilson TM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H, Oesterling JE. Biopsy-proved prostate cancer in 100 consecutive men with benign digital rectal examination and elevated serum prostate-specific antigen level: Prevalence and pathologic characteristics. *Urology*. 1993 Aug;42(2):150-4.
- Oesterling JE, Suman VJ, Zincke H, Bostwick DG. PSA-detected (clinical stage T1c or B0) prostate cancer: Pathologically significant tumors. *Urol Clin North Am*. 1993 Nov;20(4):687-93.
- Ohori M, Wheeler TM, Dunn JK, Stamey TA, Scardino PT. The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic test. *J Urol*. 1994 Nov;152(5 Pt 2):1714-20.
- Scaltsky R, Koch MO, Eckstein CW, Bicknell SL, Gray GF Jr, Smith JA Jr. Tumor volume and stage in carcinoma of the prostate detected by elevations in prostate specific antigen. *J Urol*. 1994 Jul;152(1):129-31.
- Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of non-palpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA*. 1994 Feb 2;271(5):368-74.
- Humphrey PA, Keetch DW, Smith DS, Shepherd DL, Catalona WJ. Prospective characterization of pathologic features of prostate carcinomas detected via serum prostate specific antigen-based screening. *J Urol*. 1996 Mar;155(3):816-20.

- Stormont TJ, Farrow GM, Myers RP, Blute ML, Zincke H, Wilson TM, Oesterling JE. Clinical stage B0 or T1c prostate cancer: non-palpable disease identified by elevated serum prostate-specific antigen concentration. *Urology*. 1993 Jan;41(1):3-8.
- Gann PJ, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA*. 1995 Jan 25;273(4):289-94.
- Seidman H, Mushinski MH, Gelb SK, Silverberg E. Probabilities of eventually developing or dying of cancer - United States, 1985. *CA Cancer J Clin*. 1985 Jan-Feb;35(1):36-56.
- Altekruze SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Ruhl J. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD. disponible a: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/
- Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, DiPaola RS, Barry MJ, Zietman A, O'Leary M, Walker-Corkery E, Yao SL. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA*. 2009 Sep 16;302(11):1202-9.
- Timothy J. Wilt, M.D., M.P.H., Michael K. Brawer, M.D., Karen M. Jones, M.S., Michael J. Barry, M.D., William J. Aronson, M.D., Steven Fox, M.D., M.P.H., Jeffrey R. Gingrich, M.D., John T. Wei, M.D., Patricia Gilhooly, M.D., B. Mayer Grob, M.D., Imad Nsouli, M.D., Padmini Iyer, M.D., Ruben Cartagena, M.D., Glenn Snider, M.D., Claus Roehrborn, M.D., Ph.D., Roohollah Sharifi, M.D., William Blank, M.D., Parikshit Pandya, M.D., Gerald L. Andriole, M.D., Daniel Culkin, M.D., and Thomas Wheeler, M.D. for the Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. *N Engl J Med*. 2012 Jul 19;367(3):203-13.
- Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Szabo A, Falcon S, Wegelin J, DiTommaso D, Karnofski K, Gulati R, Penson DF, Feuer E. Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline. *Cancer Causes Control*. 2008 Mar;19(2):175-81.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Määttänen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009 Mar 26;360(13):1320-8.
- Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Wever E, Gulati R, Feuer E, de Koning H. Lead time and over diagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Mar 18;101(6):374-83.
- Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, Shamlivan TA, Taylor BC, Kane RL. Comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med*. 2008 Mar 18;148(6):435-48.
- Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Häggman M, Andersson SO, Spångberg A, Busch C, Nordling S, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE, Norlén BJ; Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2002 Sep 12;347(11):781-9.
- Phillips C. Study questions benefit of surgery in some men with early-stage prostate cancer. In: *NCI cancer bulletin*. Vol. 8. No. 11. Bethesda, MD: National Cancer Institute, May 2011.
- Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation-statement. Disponible a: <http://www.uspreventiveserVICEStaskforce.org/draftrec3.htm>

ESTUDI DE CASOS

Varón de 70 años con infartos cerebrales múltiples y masa intracardiaca

Seventy years old male with multiple brain damage and intracardiac mass

Carmen Garcías de España¹, Elena Timoner Salvà², Trajche Ivanovski Ivanovski³, Manuel del Río Vizoso⁴, Cristina Gómez Bellvert², Inés Legarda Ramírez³

1. Servicios de Oncología 2. Anatomía Patológica 3. Neurología 4. Medicina Interna
Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca. Illes Balears

Correspondencia

Manuel del Río Vizoso
Unidad de Hospitalización a domicilio, Planta 0, modulo F.
Hospital Universitario Son Espases - Carretera de Valldemossa, 79
07010 - Palma de Mallorca

Recibido: 26 – III – 2015

Aceptado: 6 – V – 2015

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.30.02.55

Resumen

Se trata de un varón de 70 años, exfumador e hipertenso, que presentó una focalidad neurológica brusca, por la que es traído a Urgencias. Durante el ingreso presentó nuevos episodios de focalidades neurológicas en distintos territorios cerebrales. Se realizó una ecocardiografía transtorácica que mostró una masa auricular de 60x50 mm. Se trató con anticoagulación, presentando en días sucesivos un hematoma cerebral. En una TAC torácica presentaba, además, defectos de repleción en venas pulmonares. La evolución fue rápidamente fatal. El caso se presenta en el foro de las sesiones clínicopatológicas del hospital universitario Son Espases.

Palabras clave: focalidad neurológica, infarto cerebral, masa intracardiaca

Abstract

The case is that of a 70 years old male, ex-smoker, with history of hypertension, who was admitted to the emergency room, with a sudden focal neurological deficit. During hospitalization he suffered additional neurologic deficits. The patient subsequently undergoes a transthoracic echography which showed an 60x50 mm auricular mass. Thoracic CT scan demonstrates pulmonary veins repletion deficits. He died a few days after. The case is discussed in the context of a clinicopathological general session at Son Espases University Hospital.

Keywords: focal neurological deficit, brain stroke, intracardiac mass

Caso clínico

Varón de 70 años, ex-fumador, con antecedentes de hipertensión arterial recién diagnosticada, soplo cardíaco panfocal y claudicación intermitente no estudiados previamente. Su tratamiento habitual era candesartán y ácido acetilsalicílico.

Acudió a Urgencias por dificultad del habla y torpeza del brazo derecho, de instauración brusca y siete horas de evolución.

A su llegada se objetivó febrícula de 37,3 C°, soplo sistólico panfocal, con auscultación pulmonar y resto de exploración normal.

La exploración neurológica sugería afectación de arteria cerebral media derecha con puntuación total en la escala NIHSS de 7.

El estudio inicial en Urgencias incluyó analítica de sangre que mostró leve leucocitosis y plaquetopenia, con creatinina de 1,57mg/dl. El electrocardiograma, radiografía de tórax y Tomografía Computarizada (TC) craneal fueron normales.

Se desestimó tratamiento fibrinolítico por tiempo de evolución y el paciente ingresó en la Unidad de Ictus, donde en los primeros días presentó empeoramiento

clínico con confusión, disminución del nivel de consciencia y signos de afectación del tronco encefálico.

Se realizaron Resonancia Magnética Craneal donde se observaron múltiples lesiones isquémicas en diferentes territorios arteriales, y Ecocardiograma Transtorácico donde se identificó aurícula izquierda dilatada con imagen de masa auricular de 60mm x 50 mm con aspecto en racimo de uvas.

Ante los hallazgos se inició tratamiento anticoagulante pero el paciente empeoró nuevamente con mayor deterioro neurológico, fiebre, respiración dificultosa y deterioro de la función renal, por lo que se solicitó nuevo TC craneal urgente objetivando hematoma intraparenquimatoso parieto-occipital derecho y AngioTC pulmonar que mostraba la masa junto con defectos de repleción a nivel de las venas pulmonares y adenopatías subcarinal y paratraqueal baja izquierda.

Ante la mala evolución, se decidió, de acuerdo con la familia adoptar cuidados paliativos y al decimotercer día del ingreso el paciente fue *exitus*.

Discusión

En esencia, el caso clínico expuesto previamente es el de un varón de avanzada edad que debuta con infartos múltiples multiterritoriales sincrónicos, apreciándose en estudio de extensión una masa cardíaca y adenopatías mediastínicas.

Los accidentes cerebrovasculares son de origen isquémico en el 80% de los casos. El mecanismo fisiopatológico puede estar causado por una trombosis *in situ*, un embolismo arterioarterial o un embolismo de origen cardiogénico, como ocurre en nuestro caso. Se considera que entre el 15-20% de todos los accidentes cerebrovasculares isquémicos son de origen cardioembólico. La prevalencia de ictus embólicos de origen cardíaco puede alcanzar el 23-50%.¹ La patología cardíaca más frecuente asociada con embolismo cerebral es la fibrilación auricular no valvular (45%)².

Dentro del diagnóstico diferencial de un tumor cardíaco, cabe destacar dos grandes grupos:

Origen trombótico

Ante la presencia de una masa cardíaca debe descartarse siempre el origen trombótico, ya que es la etiología más frecuente³.

A diferencia de lo que ocurre en nuestro caso, los trombos normalmente se localizan en la orejuela izquierda y se asocian a fibrilación auricular. La imagen ecocardiográfica suele mostrar una masa móvil, lobulada, en ausencia de pedículo, pero con amplia base de implantación. La RM cardíaca ayuda a diferenciar entre el diagnóstico de trombo y tumor cardíaco^{4,5}.

La presencia de adenopatías mediastínicas aumentadas de tamaño, es otro dato que nos haría dudar de la etiología trombótica del tumor.

Origen tumoral

Los tumores cardíacos pueden causar clínica a través de: a) embolización (sistémica o pulmonar), b) obstrucción (valvular o intracavitaria), c) invasión de miocardio, ocasionando alteraciones en la contractilidad, arritmias, y/o derrame pericárdico, d) invasión pulmonar, ocasionando síntomas respiratorios, e) síndromes constitucionales.

En cualquier caso la clínica depende del lugar donde se localiza no de la histología del tumor⁶. Se dividen en tres grandes grupos según su histología:

Origen tumoral primario

Respecto a los tumores cardíacos primarios, su prevalencia es baja (20 casos por 100.000 habitantes).

Benignos

De todos ellos el más frecuente es el mixoma, que supone más de la mitad de los casos. Se presenta en el 75% de los casos en la aurícula izquierda, como en nuestro paciente y suele tener predilección por el sexo femenino. En cuanto a su morfología, suelen ser lobulados y presentar un pedículo de implantación^{7,8}. A diferencia de nuestro caso, el mixoma no se asocia a adenopatías mediastínicas ni presenta un crecimiento invasivo hacia las venas pulmonares.

Existen otros tumores benignos menos frecuentes como el fibroelastoma papilar, generalmente pequeños y localizados en la válvula mitral, o el rhabdomioma (típico de la infancia)⁵.

Malignos

Los tumores primarios cardíacos malignos son los menos frecuentes. La gran mayoría son sarcomas. El más frecuente de ellos es el angiosarcoma que, contrariamente a lo que ocurre en nuestro caso, suele afectar a la aurícula derecha. Suelen metastatizar a pulmón, ganglios linfáticos o hueso y, con frecuencia, el diagnóstico del sarcoma primario cardíaco se obtiene después de la biopsia de metástasis. En general son grandes y multilobulados y la TC y la RM muestran su invasión hacia mediastino, miocardio, pericardio o vasos adyacentes^{5,9}.

El osteosarcoma y el leiomioma son extremadamente infrecuentes y afectan a la aurícula izquierda.

En nuestro caso, la presencia de adenopatías mediastínicas y la invasión de estructuras vasculares podrían hacernos pensar en esta etiología como probable. Sin embargo, la baja prevalencia la convierte únicamente en posible.

Respecto al linfoma cardíaco, recalcar que es excepcional y se da en pacientes inmunodeprimidos⁵.

Origen tumoral maligno metastásico

Las metástasis cardíacas son entre 100 y 1.000 veces más frecuentes que los tumores primarios. Las masas metastásicas suelen ser pequeñas y múltiples, al contrario que ocurre en nuestro caso, aunque cierto es que se han descrito lesiones únicas. Si bien los síntomas cardíacos como arritmias o insuficiencia cardíaca pueden sobrevenir⁹, el diagnóstico suele ser incidental como ocurre en nuestro paciente.

En cuanto al origen del tumor primario, los más frecuentes, por localización y prevalencia, son pulmón y mama. Otros tumores como el linfoma o el melanoma maligno (con gran avidez por corazón) también pueden metastatizar en dicho lugar. En cualquier caso, son los tumores ubicados en mediastino los que con mayor frecuencia se implantan en regiones cardíacas.

Las vías de diseminación pueden ser: a) vía hematogénea que provoca implantes miocárdicos, b) diseminación linfática que tiende a originar metástasis pericárdicas, c) vía trasvenosa que consiste en que, a través de la vena cava inferior se alcanza la aurícula derecha (carcinoma hepatocelular) o a través de la vía cava superior (carcinoma pulmón) y de forma excepcional se ha descrito la progresión de un carcinoma bronquial a través de las venas pulmonares hacia cavidades izquierdas. Éste último, aunque muy infrecuente, se podría corresponder con lo que ocurre en nuestro caso⁵.

Por tanto, aunque las características morfológicas de la masa estudiada no son las más frecuentes, la presencia de adenopatías mediastínicas y la prevalencia de las masas cardíacas metastásicas, deben hacernos pensar en esta etiología como opción más probable, sin poder descartar las demás opciones anteriormente descritas.

En cuanto al origen del primario, dados los antecedentes tabáquicos del paciente y la localización de ganglios

patológicos, podríamos pensar que se trata de un tumor primario pulmonar.

Hallazgos autópsicos:

A la apertura de la cavidad craneal, leptomeninges opacificadas con ligero tinte hemorrágico. Cerebro de aspecto edematoso, de 1340 g de peso. En región parieto-occipital derecha, infarto hemorrágico de 4 cm con extensión hacia ventrículos laterales y dilatación del tercer ventrículo. Tras cortes seriados, múltiples lesiones hemorrágicas localizadas entre la sustancia gris y la blanca en diferentes áreas (**Imagen 1**).

El estudio histológico reveló la presencia de émbolos constituidos por fibrina, material necrótico y pequeños nidos de células de apariencia neoplásica de estirpe epitelial ocluyendo parcialmente la luz de vasos leptomeníngeos asociados a múltiples microinfartos hemorrágicos en el parénquima cerebral y cerebeloso (**Imagen 2**). Ateroesclerosis leve en polígono de Willis.

No se objetivó derrame pleural en cavidad torácica. El corazón pesaba 545g. A la apertura de cavidades, la aurícula izquierda se encontraba dilatada y ocupada por una masa no adherida, irregular, fibrosa, de aspecto necrótico, con algunas áreas blanquecinas sin apariencia mixoide y sin puntos de anclaje en la pared auricular (**Imagen 3**).

El estudio histológico reveló que dicho trombo estaba constituido por láminas de fibrina, restos celulares necróticos y nidos de células preservadas de aspecto neoplásico rodeadas de fibrina, cohesivas, con formación de queratina intra y extracelular en forma de perlas córneas y presencia de puentes intercelulares, características del epitelio escamoso y similares a las descritas en los vasos leptomeníngeos.

Se trató, por tanto, de un trombo de carcinoma escamoso bien diferenciado de origen desconocido intracardíaco, con numerosos émbolos tumorales (**Imagen 4**).

Imagen 1

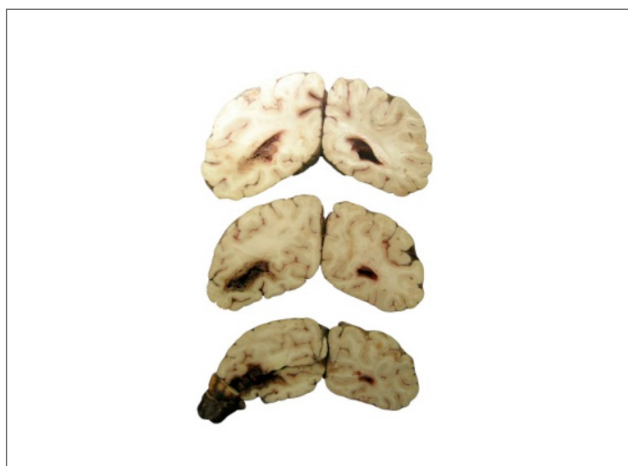


Imagen 2

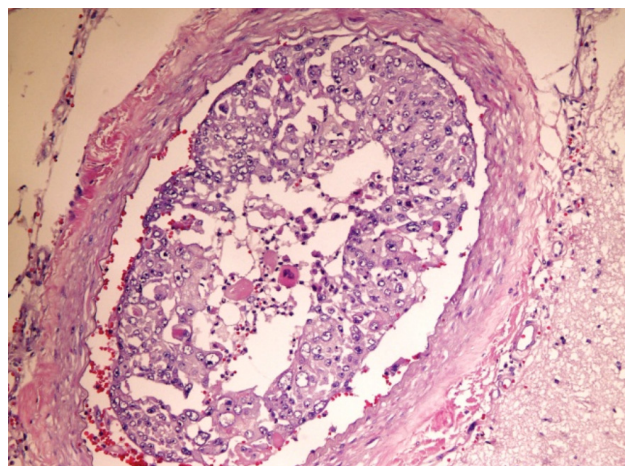


Imagen 3



Imagen 4

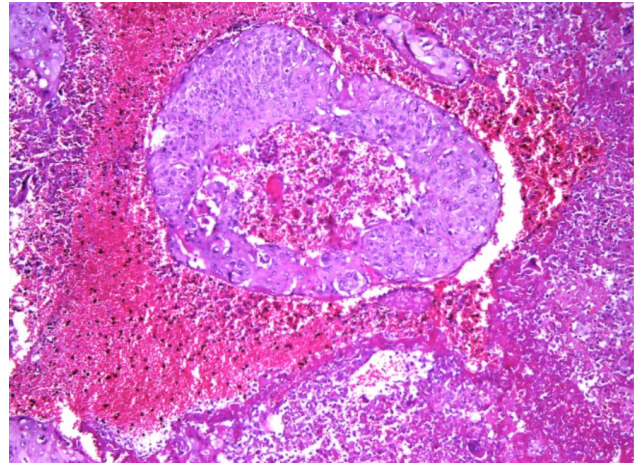


Imagen 5

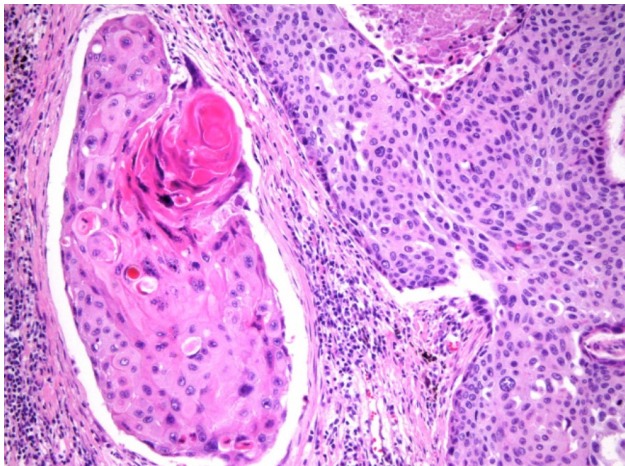


Imagen 6



Los pulmones pesaron más de lo normal (PD: 803g/PI: 800 g) y presentaban aspecto congestivo. No derrame pleural. LII de aspecto francamente hemorrágico. A la inspección, se objetivó un mazacote adenopático subcarinal de consistencia firme, dependiente del bronquio principal derecho, que medía 5 cm. Al corte, apariencia carnosa y aspecto tumoral. El estudio histológico reveló distorsión total de la arquitectura ganglionar con presencia de necrosis y numerosos nidos de células escamosas neoplásicas similares a las descritas en la masa intracardíaca y en los trombos tumorales de los vasos meníngeos (**Imagen 5**).

Dado el antecedente del hábito tabáquico, se realizó un estudio minucioso macroscópico de la vía aérea y de ambos pulmones, ante la sospecha de una neoplasia de probable origen pulmonar.

Tras fijación y estudio seriado del parénquima, se localizó un nódulo tumoral hilar, solitario, de coloración blan-

quecina y de consistencia sólida, de bordes irregulares, de 1,5 cm de tamaño, adyacente al bronquio principal derecho (**Imagen 6**) con pequeñas lesiones blanquecinas irregulares en la mucosa bronquial próxima al tumor.

El estudio microscópico mostró un carcinoma escamoso queratinizante bien diferenciado, de localización central, con invasión de ganglios hiliares y subcarínicos (nivel 7). El estudio seriado de la vía aérea confirmó el origen broncogénico de la neoplasia por la presencia de áreas de metaplasia escamosa bronquial con displasia y carcinoma in situ.

Se identificaron innumerables imágenes de invasión vascular y linfangitis carcinomatosa (signo de mal pronóstico). Otros hallazgos fueron: edema, formación de membranas hialinas y hemorragia alveolar franca en LII. En el resto de órganos presentaba tromboembolismos tumorales múltiples con infartos isquémicos en bazo, riñones, páncreas, hígado e intestino, además del SNC.

Diagnósticos

1. Carcinoma escamoso de pulmón derecho bien diferenciado, de 1,5 cm, de localización hilar, con metástasis a ganglios linfáticos en distintos niveles, gran invasión vascular y linfática y formación de gran trombo tumoral en aurícula izquierda.

2. Tromboembolismo tumoral múltiple, con infartos isquémicos en SNC, corazón, bazo, riñón, hígado e intestino.

ESTADÍO PATOLÓGICO:pT1a,N2,M1b.

3. SDRA

4. Otros hallazgos: tumor del estroma gastrointestinal (GIST) subseroso incidental.

Conclusiones

Hemos presentado el caso de un paciente que debutó con embolismos arteriales tumorales en múltiples localizaciones como primera manifestación clínica de un carcinoma escamoso de pulmón.

Lo excepcional de este caso reside en la presencia, en un mismo paciente, de varios eventos isquémicos clínicamente relevantes secundarios a embolismos tumorales arteriales como modo de presentación clínica y debut de la enfermedad, hecho extremadamente infrecuente según bibliografía consultada^{10, 11}. Estos embolismos se originaron por el desprendimiento espontáneo del tejido tumoral desde una vena pulmonar invadida.

Los embolismos tumorales arteriales de relevancia clínica son eventos sumamente raros. Debemos considerar esta posibilidad en pacientes con sospecha de enfermedad neoplásica avanzada y clínica isquémica.

Bibliografía

1. Arturo Evangelista Masip, Ángel María Alonso Gómez, Rafael Martín Durán, Mar Moreno Yagüela, José María Oliver Ruiz, Luis Rodríguez Padial et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en ecocardiografía. *Rev Esp Cardiol*. 2000; 53: 663-683.
2. Dean G. Karalis, Krishnaswamy Chandrasekaran, Mark F. Victor et al. Recognition and Embolic Potential of Intraaortic Atherosclerotic Debris. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 17: 73-78.
3. J. C. Gallego Beuth, I. Sánchez Lite, B. Toribio Calvo, A. Revilla Orodea, I. Muñoz Colindres, J. Galvan Fernandez; Valladolid/ES. Lesiones tumorales y pseudotumorales cardíacas: Hallazgos en TC y RM. En: SERAM 2014. Oviedo, Asturias, S-0949.
4. Brown AS, Why H, Monaghan MJ. Value of multiplane transoesophageal echocardiography in recurrent atrial myxoma. *Br Heart J*. 1994; 71(6):540.
5. Miquel Gomeza, Pedro Arguisb, Manel Solec. Mujer de 49 años con una masa cardíaca. *Med Clin (Barc)*. 2006; 127(8):306-312.
6. Vander Salm TJ. Unusual primary tumors of the heart. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2000; 12 (2):89-100.
7. Reynen K, Kockeritz U, Strasser RH. Metastases to the heart. *Ann Oncol*.2004; 15:375-381.
8. Araoz P, Mulvagh S, Tazelaar H, Julsrud P, Breen J. CT and MR imaging of benign primary cardiac neoplasm with echocardiographic correlation. *Radiographics*. 2000; 20:1303-1319.
9. Patel SD, Peterson A, Bartczak A, Lee S, Chojnowski S, Gajewski P. Primary cardiac angiosarcoma - a review. *Med Sci Monit*. 2014; 20:103-109.
10. F.R. Pampín-Huerta, M. Mourelo-Fariña, L.M. Chinchilla-Tábora. Embolismos tumorales arteriales espontáneos. *Rev Clin Esp*.2012;212 (6):e43-5
11. D.S. Starr,G.M. Lawrie,G.C. Morris Jr. Unusual presentation of bronchogenic carcinoma: case report and review of the literature. *Cancer* 1981; 47: 398-401

TARJETA EXCLUSIVE

Disfruta de las ventajas de la primera tarjeta "Etiqueta Negra".



Te presentamos la nueva tarjeta **Exclusive de Banca March**, una tarjeta diseñada especialmente para nuestros clientes más exclusivos.

Disfruta de un excepcional abanico de servicios y descuentos exclusivos: servicio de reservas, descuentos en spas, balnearios y campos de golf, plan de protección de tarjetas y de teléfono móvil, seguro de asistencia en viajes con las coberturas más amplias del mercado, seguro de accidentes de 1 millón de euros y un largo etcétera, que sitúan al más alto nivel a la tarjeta Exclusive y a su titular.

Infórmate en nuestras oficinas, en www.bancamarch.es o llamando al teléfono **901 111 000**

Más de **80 años** a tu servicio | **TRADICIÓN DE FUTURO**

 **BANCA MARCH**



www.ramib.org

Junta Directiva de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears

President	Macià Tomàs Salvà
Vicepresident	Fèlix Grases Freixedas
Secretari General	Antonio Cañellas Trobat
Vicesecretari	Josep F. Forteza Albertí
Tresorer	Joan Besalduch Vidal
Bibliotecari	Ferran Tolosa Cabani

Acadèmics d'honor

2003 -	Excm. Sr. Santiago Grisolia García, Premi Príncep d'Astúries
2007 -	Excm. Sr. Ciril Rozman, Premi Jaime I

Acadèmics numeraris

M.I. Sr. Miguel Munar Qués
M.I. Sra. Juana Ma Román Piñana
M.I. Sr. José Tomás Monserrat
M.I. Sr. Arnaldo Casellas Bernat
M.I. Sr. José Miró Nicolau
M.I. Sr. Bartolomé Anguera Sansó
M.I. Sr. Bartolomé Nadal Moncadas
M.I. Sr. Alfonso Ballesteros Fernández
M.I. Sr. Francesc Bujosa Homar
M.I. Sr. Ferran Tolosa Cabani
Excm. Sr. Macià Tomàs Salvà
M.I. Sr. Alvaro Agustí García-Navarro
M.I. Sra. Juana Ma Sureda Trujillo
M.I. Sr. Juan Buades Reinés
M.I. Sr. José L. Olea Vallejo
M.I. Sr. Pere Riutord Sbert
M.I. Sr. Joan Besalduch Vidal
M.I. Sr. Fèlix Grases Freixedas
M.I. Sr. Antonio Cañellas Trobat
M.I. Sra. Marta Couce Matovelle
M.I. Sr. Josep F. Forteza Albertí
M.I. Sr. Jordi Ibáñez Juvé
M.I. Sr. Joan March Noguera
M.I. Sr. A. Arturo López González

Protectors de la Reial Acadèmia

Banca March
Col·legi Oficial de Metges de les Illes Balears
ASISA

Benefactors de la Reial Acadèmia

D. Manuel Cifré Ramos
Consell de Mallorca
Salut i Força

Patrocinadors de la Reial Acadèmia

Clinica Rotger
Fundación MAPFRE
Médicos Rosselló
TIRME
USP. Clínica Palmaplanas

MEDICINA · BALEAR

PUBLICACIÓ DE LA REIAL ACADEMIA DE MEDICINA DE LES ILLES BALEARS

www.medicinabaleaer.org