

REVISTA ESPAÑOLA DE INVESTIGACIONES QUIRÚRGICAS

Spanish Journal Surgical Research



Span. J. Surg. Res.

Vol. XI

Num. 3

Año 2008

Incluida en el Índice Médico Español (IME), Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS) y el Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal (Latindex)

EDITORIAL

99 EL FUNDAMENTALISMO Y EL RELATIVISMO EN MEDICINA

Prof. C. Vaquero

TRABAJOS ORIGINALES

101 EFECTO DEL CLORHIDRATO DE MIANSERINA SOBRE PREPARACIONES DE ÓRGANO AISLADO DE COBAYA Y DE RATA "IN VITRO".

Treceño Lobato C, Morán Benito A, Velasco Martín A

104 EFECTO DE LA ADICIÓN DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES ADULTAS OBTENIDAS DE GRASA A UNA SUTURA MENISCAL EN ZONA BLANCA-BLANCA. UN ESTUDIO EXPERIMENTAL EN CONEJOS.

Comellas Melero N, Díaz-Heredia J

110 EFECTO DE AMOXAPINA EN PREPARACIONES DE ÓRGANO AISLADO DE COBAYA Y DE RATA "IN VITRO".

Barbosa López C, Velasco Martín A

113 EFECTOS DE CITALOPRAM, REBOXETINA Y NEFAZODONA SOBRE DIVERSAS PREPARACIONES DE ÓRGANO AISLADO DE COBAYA Y DE RATA "IN VITRO".

Velasco A, Alamo C, Pachón JJ, Barcenilla A, Redondo P, Imaz E

117 INVAGINACIÓN ILEOCÓLICA EN EL ADULTO ¿ES SEGURO DESINVAGINAR ANTES DE RESECAR?

Pastor E, Turienzo A, González-Ganso A, Fernández-Fueyo J, Simó V, Diago MV, De Francisco T

119 TRATAMIENTO ENDOLUMINAL DE PSEUDOANEURISMA DE AORTA TORÁCICA TRAS CIRUGÍA ABIERTA DE COARTACIÓN

Miñano A, Jiménez R, Bercial J, Seminario I, De España F, González MA, Bernabeu F, San Segundo E, Gayá F, Morant F

REVISIÓN Y PUESTA AL DÍA

123 UTILIDAD Y PAUTAS DE SEGUIMIENTO DE LA REVASCULARIZACIÓN DE MIEMBROS INFERIORES: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

Salvador R, Del Blanco I, San Norberto EM, Brizuela JA, Mengíbar L, Revilla A, González-Fajardo JA, Gutiérrez V, Carrera S, Vaquero C

ARTÍCULOS ESPECIALES

127 LOS TRASPLANTES DEL MITO A LA ACTUALIDAD (I)

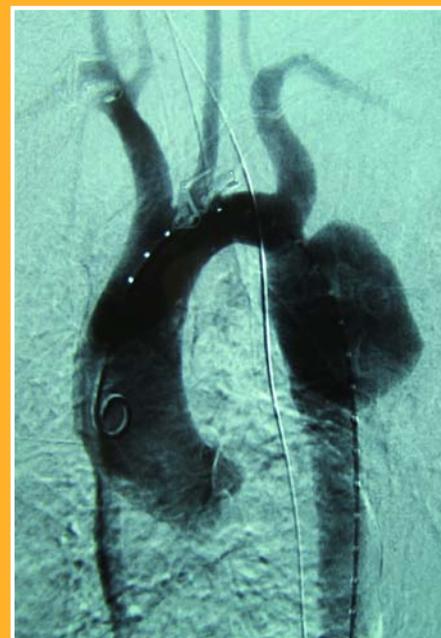
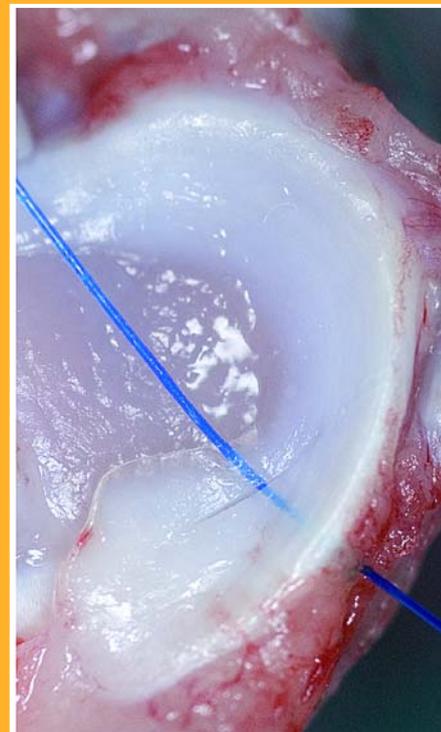
del Castillo-Olivares J L

130 LOS TRASPLANTES DEL MITO A LA ACTUALIDAD (II)

del Castillo-Olivares J L

NOTICIAS

133 CONVOCATORIA DEL PREMIO DIONISIO DAZA 2008.



REVISTA ESPAÑOLA DE INVESTIGACIONES QUIRÚRGICAS

Spanish Journal of Surgical Research



Revista Internacional dedicada a aspectos clínicos, experimentales y básicos de la cirugía.
International journal dedicated to clinics, experimental and basics aspects of the surgery:

Incluida en el Índice Médico Español (IME), Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS) y el Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal (Latindex).

Director

Carlos Vaquero Puerta

Comité Editorial

Maria Ángeles Aller Reyero (Madrid) • Jaime Arias Pérez (Madrid) • Albert Claude Benahamou (París. Francia) • Xavier Barral (St Etienne. France) • Patrice Bergeron (Marsella. Francia) • Ramón Berguer (Detroit. USA) • Edwin G. Beven (Cleveland USA) • Cesar Casado Pérez (Madrid) • Jesús Culebras Fernández (León) • José Luís Del Castillo Olivares Ramos (Madrid) • Dante U. Castro (Lima. Perú) • José Antonio De Pedro Moro (Salamanca) • Américo Dinis da Gama (Lisboa. Portugal) • Bo Eklöf (Helsingborg. Suecia) • Ignacio Escotto Sánchez (Ciudad de Méjico. Méjico) • José Fernández e Fernández (Lisboa. Portugal) • José Fernández Montequín (La Habana. Cuba) • Diego Garcés (Francia) • Giovanni García (Medellín. Colombia) • Ignacio García-Alonso Montoya (Bilbao) • Luís García Sancho Martín (Madrid) • Luís García Sancho Téllez (Madrid) • Chris Gibbons (Londres. Gran Bretaña) • Armando Fajarrota (Lisboa. Portugal) • Manuel Gómez Fleitas (Santander) • Carlos R. Gracia (Pleasanton. USA) • Alejandro Hernández Seara (La Habana. Cuba) • Víctor H Jaramillo (Quito. Ecuador) • Ulrike Knauder (Viena. Austria) • Albrecht Krämer Schumacher (Santiago de Chile. Chile) • Nicos Labropoulos (Illinois. USA) • Alejandro Latorre (Bucaramanga. Colombia) • Abraham Lechter (Bogota. Colombia) • Francisco Lozano Sánchez (Salamanca) • Michael L Marín (New York. USA) • Bernardo Martínez (Toledo. USA) • Rafael Martínez Sanz (Sta Cruz de Tenerife) • Jaime Méndez Martín (Bilbao) • Renato Mertens Martín (Santiago de Chile. Chile) • Frans L. Moll (Utrecht. Holanda) • Wesley S. Moore (Los Angeles. USA) • Marcelo Páramo (Ciudad de Méjico. Méjico) • Juan Carlos Parodi (Miami. USA) • Luis Queral (Baltimore. USA) • José Manuel Revuelta Soba (Santander) • José Antonio Rodríguez Montes (Madrid) • Franz F. Rojas Torrejón (La Paz. Bolivia) • Eugenio Rosset (Clemont Frerrant. Francia) • Eduardo Ros Díe (Granada) • Hazin J. Safi Houston. USA) • José Salas (Guayaquil. Ecuador) • Luís Sánchez (St Louis. USA) • Reinhard Scharrer-Palmer (Ulm. Alemania) • Carmine Sessa (Francia) • Gregorio Sicard (St Louis. USA) • Francesco Spinelli (Messina. Italia) • Francisco Valdés Echenique (Santiago de Chile) • Roberto Varnagy (Caracas. Venezuela) • Fernando Vega Rasgado (Matanzas. Méjico) • Jaime H Vélez (Calí. Colombia)

Redactor Jefe

Carlos Vaquero Puerta

Consejo de Redacción

Angel Álvarez-Barcia

Sara González-Calvo Baeza

Luis Miguel Redondo González

M^a Victoria Diago Santamaría

Vicente Gutiérrez Alonso

Alberto Verrier Hernández

REVISTA ESPAÑOLA DE INVESTIGACIONES QUIRURGICAS
Spanish Journal of Surgical Research

Prof. Carlos Vaquero Puerta[®]

Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina

Avda. Ramón y Cajal s/n • 47005 Valladolid (ESPAÑA)

Tel. y Fax.: (983) 42 30 94 • e-mail: cvaquero@med.uva.es

Edita y Distribuye:

arké 144 sl



Apto. Correos 36.358

Tel.: (91) 35 998 66

Publicidad:

Diseño y Producción:

28080 Madrid

e-mail: rev.seiq@arke144.com

Amalia Camacho

Tel.: (91) 35 998 66

Magdalena Arance; Miguel Castelo

Amalia Camacho

Autorización del Ministerio de Sanidad y Consumo S.V.R.

Depósito Legal: 48166-1998

ISSN: 1139-8264

EDITORIAL

- 99 **EL FUNDAMENTALISMO Y EL RELATIVISMO EN MEDICINA**
Prof. C. Vaquero

TRABAJOS ORIGINALES

- 101 **EFFECTO DEL CLORHIDRATO DE MIANSERINA SOBRE PREPARACIONES DE ÓRGANO AISLADO DE COBAYA Y DE RATA "IN VITRO".**
Treceño Lobato C, Morán Benito A, Velasco Martín A
- 104 **EFFECTO DE LA ADICIÓN DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES ADULTAS OBTENIDAS DE GRASA A UNA SUTURA MENISCAL EN ZONA BLANCA-BLANCA. UN ESTUDIO EXPERIMENTAL EN CONEJOS.**
Comellas Melero N, Díaz-Heredía J
- 110 **EFFECTO DE AMOXAPINA EN PREPARACIONES DE ÓRGANO AISLADO DE COBAYA Y DE RATA "IN VITRO".**
Barbosa López C, Velasco Martín A
- 113 **EFFECTOS DE CITALOPRAM, REBOXETINA Y NEFAZODONA SOBRE DIVERSAS PREPARACIONES DE ÓRGANO AISLADO DE COBAYA Y DE RATA "IN VITRO".**
Velasco A, Alamo C, Pachón JJ, Barcenilla A, Redondo P, Imaz E
- 117 **INVAGINACIÓN ILEOCÓLICA EN EL ADULTO ¿ES SEGURO DESINVAGINAR ANTES DE RESECAR?**
Pastor E, Turienzo A, González-Ganso A, Fernández-Fueyo J, Simó V, Diago MV, De Francisco T
- 119 **TRATAMIENTO ENDOLUMINAL DE PSEUDOANEURISMA DE AORTA TORÁCICA TRAS CIRUGÍA ABIERTA DE COARTACIÓN**
Miñano A, Jiménez R, Bercial J, Seminario I, De España F, González MA, Bernabeu F, San Segundo E, Gayá F, Morant F

REVISIÓN Y PUESTA AL DÍA

- 123 **UTILIDAD Y PAUTAS DE SEGUIMIENTO DE LA REVASCULARIZACIÓN DE MIEMBROS INFERIORES: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**
Salvador R, Del Blanco I, San Norberto EM, Brizuela JA, Mengíbar L, Revilla A, González-Fajardo JA, Gutiérrez V, Carrera S, Vaquero C

ARTÍCULOS ESPECIALES

- 127 **LOS TRASPLANTES DEL MITO A LA ACTUALIDAD (I)**
del Castillo-Olivares J L
- 130 **LOS TRASPLANTES DEL MITO A LA ACTUALIDAD (II)**
del Castillo-Olivares J L

NOTICIAS

- 133 **CONVOCATORIA DEL PREMIO DIONISIO DAZA 2008.**

EL FUNDAMENTALISMO Y EL RELATIVISMO EN MEDICINA

Parece ser que la denominada medicina basada en la evidencia, se admite como el método de actuación óptimo para la actuación ante el paciente. Ya hemos comentado y desde este foro, que este término y concepto "moderno", que no lo es tanto, no es más que la actuación soportada en la aportación de referencias de la experiencia en base a la constatación científica de los hechos evidenciados científicamente en los distintos campos del conocimiento.

Sin embargo el comportamiento o actitud filosófica a la hora de enfocar o tratar al paciente, en muchos profesionales de la medicina y especial la cirugía, se aparta del seguimiento de unos conceptos lógicos y coherentes, aplicando otros, a veces de forma apasionada, que se cimentan en condicionamientos de heterodoxia fundamentalista en base a seguir tradiciones, conceptos e incluso de situaciones de falta de conocimiento o habilidades para aplicar unas técnicas más modernas, pero que el profesional no ha adquirido o no se ha preparado adecuadamente para realizarlas. Es relativamente frecuente encontrar profesionales de la cirugía que desprecian los nuevos procedimientos en base a que apartan de los antiguos principios quirúrgicos, de abrir, reseca, recomponer y cerrar, y donde la agresividad o valor del cirujano se consideraban valores a apreciar, aunque este tipo de comportamiento se hubiera demostrado que no era el mejor para solucionar el problema del paciente, que guste o no, es la esencia de la actividad del médico.

Frente a este comportamiento basado en el fundamentalismo sin base científica, nos encontramos otro que podríamos llamar relativismo, mas adaptado a la situación del paciente, los medios disponibles o la propia experiencia del propio profesional que tiene que atender al enfermo y que se basa en aplicar lo mejor en base a lo disponible y circunstancias que envuelven la situación del enfermo. Sabemos que es diferente el tipo de medicina o cirugía que se puede aplicar en los diferentes continentes, diferentes países e incluso distintos hospitales aunque sean de un área geográfica próxima y semejante nivel sanitario. Hay que considerar que siempre hay que presuponer que los individuos, los médicos y por extensión los cirujanos, realizan su actividad de acuerdo al principio de aplicar lo que es más adecuado para el paciente. El problema posteriormente se centra en la falta de objetividad que existe en la aplicación de los recursos o los medios y por supuesto de los principios filosóficos que soportan la actividad del médico.

Mantener principios rígidos, representa fundamentalismos, que no son nada aconsejables en ningún campo de la vida y totalmente rechazable a nivel de la Medicina.

PROF. CARLOS VAQUERO
Director de la REIQ

La **Revista Española de Investigaciones Quirúrgicas**, es un órgano de difusión científico en el campo de la investigación en medicina y quirúrgica en particular. Su publicación es trimestral, pudiendo aparecer números extraordinarios si las circunstancias así lo aconsejaran.

La **Revista Española de Investigaciones Quirúrgicas** publica indistintamente en castellano o inglés, trabajos originales relacionados con la investigación en general y quirúrgica en particular, tanto en las facetas experimental como clínica. La dirección y redacción de la Revista puede considerar la publicación de otro tipo de trabajos, tales como editoriales, actualizaciones, revisión de temas, casos clínicos, cartas o director, etc.

Los trabajos remitidos a la revista deberán ser enviados en soporte informático, escrito en procesador de texto Word con una extensión no superior a quince páginas escritas a doble espacio en lo que se refiere al texto, correspondiendo al resumen, introducción, material y métodos, resultados, discusión y bibliografía. El resto de apartados como el título, título abreviado, autores, centro de realización del trabajo y dirección para correspondencia se agruparan en una página aparte como portada. La redacción del trabajo, tanto si se realiza en castellano como inglés, deberá ser correcta tanto desde el punto de vista lingüístico como científico.

La presentación de los trabajos se ajustará a la normativa de Vancouver, teniendo por lo tanto los siguientes apartados: Título, ítem abreviado, autores, centro de realización del trabajo, dirección para correspondencia, Resumen, palabras clave, Introducción, Material y Métodos, Resultados, Discusión y Bibliografía. A estos habría que añadir las Tablas y Figuras.

Título: con una extensión de 10 a 12 palabras tiene que expresar el contenido del trabajo. El título debe ser expresado en castellano e inglés.

Título abreviado: es el título expresado en tres o cuatro palabras.

Autores: figurarán un máximo de seis y se reflejarán con un sólo apellido y la inicial o iniciales del nombre. Se podrá expresar con asterisco el cargo o puesto desempeñado en la institución de trabajo.

Centro de trabajo: reflejando el departamento, el centro o institución y la ciudad.

Dirección para correspondencia: las señas del autor al que le dirigirá la correspondencia reflejando todos los datos para evitar su extravío. Se recomienda no poner direcciones particulares.

Resumen: resumen del trabajo incluyendo el contenido de los apartados introducción, material y métodos, resultados y conclusiones con una extensión máxima de 250 palabras. Este apartado deberá ser enviado en castellano e inglés.

Palabras clave: en número de 2 a 6, deber reflejar la temática del trabajo. Deberán también remitirse en castellano y en inglés. Se adaptarán a las manejadas por el Index Medicus.

Introducción: deberá introducir al tema del trabajo. Este apartado podrá soportar su contenido en citas bibliográficas a las que se citará mediante un número en superíndice por orden de aparición. Podrá incluirse en el mismo el planteamiento del problema y los objetivos del trabajo.

Material y método: se expresará el material empleado y la metodología seguida obviando la descripción de técnicas habituales o muy conocidas. Es posible soportar su descripción en citas bibliográficas.

Resultados: es la descripción de los resultados obtenidos. Se expresarán de forma sencilla sin justificaciones ni consideraciones. Es posible soportar los mismos en tablas y figuras.

Discusión: apartado en el que se discuten los resultados obtenidos, justificando los mismos o comparándolos con los de otros autores. En el tienen cabida las interpretaciones de los resultados. Se soportará el contenido en citas bibliográficas con la misma sistemática y criterio que el expresado en la introducción.

Bibliografía: se colocará numerada por orden de aparición en el texto. La secuencia de cada cita será la de los autores que se presentaran con un solo apellido seguido de las iniciales del nombre y separados por una coma. A continuación el título del trabajo. La abreviatura de la Revista. El volumen, número, primera hoja y última del artículo y el año de publicación. La cita de libros se realizará con los apellidos del autor o autores seguidos de la inicial del nombre, título del libro, editorial, páginas, ciudad de edición y año de publicación.

Las **Tablas** son conjuntos de datos numéricos ordenados con números romanos correlativos a la aparición en el texto y que llevarán un pie de tabla explicativo del contenido con una extensión máxima de 15 palabras.

En el epígrafe de **Figuras** se incluirán todo tipo de representación gráfica, los grabados, las fotografías, los dibujos, los esquemas etc. Se expresarán como Figura numerados con números arábigos correlativos a la aparición en el texto. Cada figura tendrá un pie explicativo breve con una extensión máxima de 15 palabras.

En número máximo de tablas y figuras que podrán ser publicados en cada trabajo serán diez.

Los trabajos podrán ser enviados, preferentemente por correo electrónico, a la dirección de E-mail: cvaquero@med.uva.es y si se hace por vía postal a la Redacción de la Revista, dirigidos al **Prof. Carlos Vaquero**. Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Avda. Ramón y Cajal s/n. 47005 Valladolid.

Todos los trabajos pasarán a miembros del Comité Editorial y de Redacción, que valorarán la pertinencia o no de la publicación de los mismos o realizarán las oportunas consideraciones para modificar el trabajo.

Los trabajos enviados a la revista deberán acompañarse de una declaración firmada por parte de todos los autores aceptando la autoría y el carácter de original e inédito del mismo, además de no haber sido enviado simultáneamente a otra revista para la consideración de su publicación. A la vez es necesaria por parte del primer firmante de una declaración de que se ha respetado la Declaración de Helsinki si es un trabajo realizado en seres humanos o la Directiva Europea y Legislación Española al respecto, si se ha realizado en experimentación animal.



EFFECTO DEL CLORHIDRATO DE MIANSERINA SOBRE PREPARACIONES DE ÓRGANO AISLADO DE COBAYA Y DE RATA "IN VITRO".

EFFECTS OF MIANSERIN HYDROCHLORIDE ON ISOLATED ORGAN PREPARATIONS OF GUINEA-PIG AND RAT "IN VITRO"

Treceño Lobato C*, Morán Benito A**, Velasco Martín A*

* Departamento de Farmacología de la Universidad de Valladolid e Instituto de Neurociencias de Castilla y León (INCYL)

** Departamento de Fisiología y Farmacología de la Universidad de Salamanca

PALABRAS-CLAVE

Rata. Cobaya. Ileo. Deferente. Utero. Neurotransmisores. Mianserina.

KEY-WORDS

Rat. Guinea-Pig. Ileum. Rat Vas Deferens. Uterus. Neurotransmitters. Mianserin.

Correspondencia:

DR. ALFONSO VELASCO MARTÍN,
Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina,
Universidad de Valladolid,
Avd^a Ramón y Cajal n° 7,
47005, Valladolid (España)

RESUMEN

OBJETIVO. Estudiar las modificaciones inducidas por Mianserina en las respuestas del ileon aislado de cobaya a acetilcolina e histamina, conducto deferente de rata a noradrenalina y útero aislado de rata a histamina. **MATERIAL Y MÉTODOS.** Se utilizó ileon aislado de cobaya incubado en solución de Tyrode, conducto deferente de rata incubado en solución de Krebs-Henseleit y útero aislado de rata incubado en solución de Jalón. Se realizaron curvas dosis-efecto a acetilcolina, histamina y noradrenalina en ausencia y en presencia de mianserina y se calculó el pA_2 . **RESULTADOS.** La mianserina se comporta como antagonista de los neurotransmisores estudiados. **Conclusión:** La mianserina se comporta como fármaco escasamente estabilizador inespecífico de membrana.

ABSTRACT

OBJECTIVE. Study the modifications produced by mianserin in the responses of isolated guinea-pig to acetylcholine and histamine, rat vas deferens to noradrenaline and rat uterus to histamine. **MATERIAL AND METHODS.** Guinea-Pig ileum incubated in Tyrode solution were used. Dose-effect curves to acetylcholine and histamine were made in absence and in the presence of mianserin. Rat vas deferens incubated in Krebs-Henseleit solution were used. Dose-effect curves to noradrenaline were made in absence and in the presence of mianserin. Uterus of rat incubated in Jalón solution were used. Dose-effect curves to histamine were made in absence and in the presence of mianserin, pA_2 was calculated. **RESULTS.** Mianserin behave as antagonist of acetylcholine, histamine and noradrenaline. **Conclusions:** Mianserin acts as few unspecific membrane stabilizer.

INTRODUCCIÓN

La mianserina es un fármaco antidepresivo tetracíclico atípico que no bloquea la recaptación de monoaminas. Ejerce efectos antagonistas sobre adrenoceptores alfa-1 y alfa-2, receptores triptaminérgicos e histaminoceptores H-1. Tiene muy escaso efecto anticolinérgico y no inhibe la enzima monoamino-oxidasa (MAO) ⁽¹⁻⁶⁾.

En este trabajo se va a analizar la acción de la mianserina sobre los efectos inducidos por diversos neurotransmisores (acetilcolina, histamina, y noradrenalina) sobre ileon aisla-

do de cobaya, conducto deferente y útero aislado de rata. En este trabajo se ha querido completar el perfil farmacodinámico de la mianserina con objeto de explicar las reacciones adversas y las aplicaciones terapéuticas de esta sustancia.

MATERIAL Y MÉTODOS

ÍLEON AISLADO DE COBAYA

El ileon aislado de cobaya fue obtenido a partir de cobayas macho de 300-500 gramos de peso y la preparación se

montó de acuerdo con el proceder de Edinburgh Staff (7) y Alvarez y col (8). El medio de incubación fue solución de Tyrode aireada con carbógeno (5% de dióxido de carbono y 95% de oxígeno). Se realizaron curvas dosis-efecto a acetilcolina e histamina en ausencia y en presencia de mianserina.

CONDUCTO DEFERENTE AISLADO DE RATA

El conducto deferente se obtuvo a partir de ratas macho Wistar con un peso medio comprendido entre 150-200 gramos. Cada conducto deferente fue montado en una copa de órganos conteniendo solución de Krebs-Henseleit aireada con carbógeno (9). Se realizó una serie adicional de experimentos añadiendo al medio de incubación: cocaína (10 micromolar), 17 beta estradiol (10 micromolar) y propranolol (1 micromolar) para bloquear la recaptación neuronal, extraneuronal y la liberación presináptica de catecolaminas mediada por adrenoceptores beta presinápticos (10). Se realizaron curvas dosis-efecto a noradrenalina en ausencia y en presencia de mianserina.

ÚTERO AISLADO DE RATA

Los cuernos uterinos se obtuvieron de ratas Wistar, vírgenes, con un peso medio comprendido entre 150-200 gramos de acuerdo con el proceder de Alvarez y col (8) y Daly y col (11). Los animales fueron tratados con benzoato de estradiol (0.5 mg/kg de peso por vía subcutánea) 24 horas antes de los experimentos. Cada cuerno uterino fue montado en una copa de órganos aislados incubados en solución de Jalón (12). Se realizaron curvas dosis-efecto a histamina en ausencia y en presencia de mianserina.

FÁRMACOS UTILIZADOS

Se empleó benzoato de estradiol (Schering A.G. Berlín, Alemania), clorhidrato de acetilcolina (Merck Darmstadt, Alemania), diclorhidrato de histamina (Merck Darmstadt, Alemania), bitartrato de noradrenalina (Sigma St Louis, USA), clorhidrato de cocaína (Uquifa Barcelona, España), 17-beta estradiol (Sigma St Louis, USA), clorhidrato de propranolol (ICI-FARMA, Pontevedra, España) y clorhidrato de mianserina (Organon Madrid, España).

CÁLCULOS

Se calculó el valor de pA_2 (valores medio \pm E.S.M.) de acuerdo con el proceder de Arunlakshana y Schild (13).

RESULTADOS

En la preparación de conducto deferente aislado de rata incubado en solución de Krebs-Henseleit, el clorhidrato de mianserina a bajas concentraciones (0.01 micromolar) desplaza la curva dosis-efecto a noradrenalina hacia la izquierda, mientras que a concentraciones más elevadas (comprendidas entre 0.1 y 10 micromolar) la curva dosis-efecto a noradrenalina se desplaza hacia la derecha, pero de forma dosis-independiente, lo que no permite el cálculo del pA_2 . Cuando al medio de incubación se añade cocaína, 17-beta estradiol y propranolol (10) a las concentraciones de 0.1 y 1 micromolar desplaza la curva dosis-efecto a noradrenalina hacia la derecha. La pendiente de la recta de Schild es de -0.63, significativamente diferente de -1, el valor de pA_2 es de 6.86 ± 0.34 , siendo el antagonismo de tipo no competitivo.

En la preparación de útero aislado de cobaya el clorhidrato de mianserina se comporta como antagonista competitivo de la acetilcolina, siendo la pendiente de la recta de Schild de

-1.04 y el valor de pA_2 de 5.41 ± 0.16 , el valor de pA_{10} es de 4.46, siendo la diferencia entre pA_2 y pA_{10} de 0.95, por lo que se trata de un antagonismo competitivo puro. El clorhidrato de mianserina se comporta como antagonista competitivo de la histamina en la misma preparación, cuando el medio de incubación es solución de Tyrode, conteniendo atropina y hexametonio para anular las influencias colinérgicas muscarínicas y nicotínicas. La pendiente de la recta de Schild es de -1, el valor de pA_2 es de 9.69 ± 0.23 , el valor de pA_{10} es de 8.75 y la diferencia entre pA_2 y pA_{10} es de 0.95, por lo que se trata de un antagonismo competitivo puro.

Sobre la preparación de útero aislado de rata incubado en solución de Jalón y depolarizado con potasio, el clorhidrato de mianserina se comporta como antagonista competitivo de la histamina, siendo la pendiente de la recta de Schild de -1.04, el valor de pA_2 es de 7.52 ± 0.07 , el valor de pA_{10} es de 6.60 y la diferencia entre pA_2 - pA_{10} es de 0.92 por lo que se trata de un antagonismo competitivo puro.

DISCUSIÓN

El clorhidrato de mianserina es un antidepresivo tetracíclico atípico que apenas bloquea la recaptación neuronal de monoaminas, pero bloquea adrenoceptores alfa-2 presinápticos, tiene una zona manejable más amplia que la de los fármacos antidepresivos tricíclicos típicos y produce menores efectos de tipo anticolinérgico (2-5).

El clorhidrato de mianserina se comporta como antagonista competitivo puro de la histamina en la preparación de útero aislado de cobaya incubado en solución de Tyrode conteniendo atropina y hexametonio para evitar influencias colinérgicas muscarínicas y nicotínicas (7,8). Es de destacar la gran potencia antihistamínica del clorhidrato de mianserina que fue diseñado inicialmente como antihistamínico H-1 antes de describirse su efecto antidepresivo, por ello el clorhidrato de mianserina tiene un notable efecto sedante (2,14-16). El clorhidrato de mianserina se comporta también como antihistamínico H-2 en la preparación de útero aislado de rata incubado en solución de Jalón y depolarizada con potasio (8,11). La acción antihistamínica del clorhidrato de mianserina explica los efectos sedantes, ansiolíticos, el aumento de apetito y el incremento de peso corporal, así como la interacción con otros fármacos depresores del Sistema Nervioso Central (2,16).

El clorhidrato de mianserina a diferencia de otros fármacos antidepresivos estudiados en nuestro laboratorio, presenta muy escaso efecto estabilizador inespecífico de membrana careciendo de efectos cardiotoxicos a dosis terapéuticas (2,14-16).

BIBLIOGRAFÍA

1. Tremblay P, Blier P. Catecholaminergic strategies for the treatment of major depression. *Curr Drug Targets*, 2006, 7: 149-58
2. Velasco A. Psicofarmacología III: Fármacos antidepresivos y antimaníacos, en *Farmacología Fundamental dirigida por A Velasco y col.*, páginas 283-287, McGraw-Hill/Interamericana, Madrid, 2003.
3. Carvajal A, González JI, Velasco A. Comparación de mianserina y yohimbina sobre receptores alfa-2 presinápticos. *Arch de Farmacol Toxicol* 1983; 9: 21-8.

4. Carvajal A, González JL, Velasco A. Estudio comparativo del efecto anticolinérgico de imipramina y mianserina en plexo mientérico, músculo longitudinal estimulado eléctricamente. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1982; 10: 339-42.
5. Álvarez FJ, González JL, Velasco A. Análisis de la acción anticolinérgica de nuevos antidepresivos tricíclicos y atípicos: mianserina, maprotilina, nomifensina y viloxacina. *Arch Fac Med Madrid* 1981; 40: 25-32.
6. Álvarez FJ, Carvajal A, Casas M^{ta}, Velasco A. Action anticholinergique des neuroleptiques et antidepresseurs sur l'ileon de cobaye. Comparaison avec l'atropine et la pirenzepine. *J Pharmacol (Paris)*, 1984; 14: 177-84.
7. Edinburgh Staff of University: Experiments with intestinal smooth muscle, in "Pharmacological Experiments on isolated preparations" 2nd. Edition 1970, ES Livingstone, pages 58-87.
8. Álvarez FJ, Velasco A, Palomares JL. Blockade of muscarinic and Histamine-H-1 receptors Antidepressants, *Pharmacology* 1988; 37: 225-31.
9. Kitchen I. Textbook of "in vitro". *Practical Pharmacology*, Blackwell Sci Publications, Oxford, 1984.
10. Orallo F, Fontenla JA, Cadavid M^{ta}. Efectos de hidralazina sobre las contracciones inducidas por noradrenalina, dopamina y cloruro de calcio en conducto deferente aislado de rata. *Rev Farm Clin Exp*, 1987; 4: 49-55.
11. Daly MJ, Humphray JM, Stables R. Some "in vivo" and "in vitro" actions of new antihistamine H-2 receptor antagonist, ranitidine. *Br J Pharmacol*, 1981; 72: 49-54.
12. Jalón PD, Bayo JM^a, Jalón MG. Sensible y nuevo método de valoración de adrenalina en útero aislado de rata. *Farmacoter act*, 1946; 3: 313-8.
13. Arunlakshana O, Schild HO. Some quantitative uses of Drug antagonisms. *Br J Pharmacol*, 1949; 14: 45-57.
14. Hall H, Ogren S. Effects of Antidepressant Drugs on Histamine H-1 receptors in the brain. *Life Sciences*, 1984; 34: 597-602.
15. Hoffmeister F, Stille G. (Editors): *Psychotropic Agents: Antipsychotics and Antidepressants*. *Hand Exp Pharm*, 55/I, 1980.
16. Pelta R, Vivas E.: *Reacciones adversas medicamentosas*. Díaz de Santos SA, Madrid, 1992.



EFFECTO DE LA ADICIÓN DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES ADULTAS OBTENIDAS DE GRASA A UNA SUTURA MENISCAL EN ZONA BLANCA-BLANCA. UN ESTUDIO EXPERIMENTAL EN CONEJOS.

EFFECT OF THE ADDITION OF ADULT MESENCHYMAL STEM CELLS OBTAINED FROM FAT TO A MENISCAL SUTURE IN THE WHITE-WHITE ZONE. AN EXPERIMENTAL STUDY IN RABBITS.

Comellas Melero N*, Díaz-Heredía J**

*Facultativo Especialista de Área. Servicio de Cirugía Plástica Reparadora y Estética.

**Facultativo Especialista de Área. Departamento de Traumatología.

Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

PALABRAS CLAVE:

menisco interno, sutura meniscal, célula madre mesenquimal, grasa, conejo.

KEY WORDS:

Medial meniscos, meniscal suture, mesenchymal stem cell, fat, rabbit.

Correspondencia:

Dra Nerea Comellas Melero.
C/ Don Ramón de la Cruz n°24 3ºdcha
28001 Madrid
nereacomellas@hotmail.com

RESUMEN

El uso de células madre mesenquimales obtenidas de grasa (CMM) puede aumentar las posibilidades de éxito de la sutura meniscal. Se colocaron 105 CMM en una lesión longitudinal de 5mm en la zona avascular del menisco interno de 12 conejos y se suturó con un punto simple. Se usaron las rodillas contralaterales sin CMM como controles. Los animales se sacrificaron a las 12 semanas y se examinaron los meniscos. En los 12 meniscos con CMM aparecieron cicatrizaciones parciales en tres y completas en tres. En los 12 controles hubo cicatrización parcial en uno y ninguna completa. El análisis microscópico identificó fibrocartilago meniscal en buen estado en las zonas cicatriciales.

ABSTRACT

The use of mesenchymal stem cells derived from fat (MSC) can increase the success rate of meniscal suture. 105 MSC were placed in a longitudinal lesion at the avascular zone of the medial menisci of 12 rabbits that was sutured with a single stitch. The contralateral knee was used as control without MSC. The animals were sacrificed after 12 weeks and the menisci were examined. In the 12 menisci treated with MSC, partial healing was observed in three and complete healing in another three. In the 12 controls there was partial healing in one and no complete healings. Microscopical analysis identified well formed meniscal fibrocartilage in the healed zones.

INTRODUCCIÓN

El menisco es una parte esencial de la rodilla y es vital para su correcta función biomecánica. Tiene importancia reconocida en la transmisión de cargas, la conservación del cartilago articular y en la estabilidad de la rodilla. Las lesiones meniscales son una causa común de disfunción de rodilla, sobre todo en pacientes jóvenes y activos, y el tratamiento artroscópico estas lesiones se ha convertido en uno de los procedimientos quirúrgicos más frecuentes. Aunque la resección meniscal es

un procedimiento sencillo y con buenos resultados a corto plazo la resección de parte o todo el menisco tiene efectos secundarios indeseables a medio y largo plazo con aparición de cambios degenerativos en la articulación⁽¹⁻³⁾.

La sutura meniscal se presenta como una opción a tener siempre en cuenta cuando el cirujano se enfrenta a una lesión meniscal. Sin embargo, el éxito de la sutura viene condicionado, además de por otros factores, por circunstancias biológicas locales del menisco, de manera que las lesiones que se produ-

cen en el área central del menisco, que es avascular, tienen un pronóstico mucho peor si se suturan⁽⁴⁾.

Las células madre se presentan como una alternativa de futuro en la regeneración celular y tisular. Las células madre mesenquimales adultas (CMM) se pueden obtener fácilmente de la grasa o la médula ósea y se han demostrado eficaces en la regeneración de defectos cutáneos y óseos en humanos⁽⁵⁻⁷⁾ así como de otros muchos tejidos en animales^(8,9).

El objetivo de este estudio es determinar si la adición de CMM en la zona de una lesión meniscal en la zona avascular del cuerno anterior del menisco de conejo en el momento de la sutura tiene algún efecto en la curación de esa lesión.

MATERIAL Y MÉTODOS

El experimento se llevó a cabo en 12 conejos de Nueva Zelanda hembra con un peso de 3 a 3,5 kg. Las células madre mesenquimales se obtuvieron del tejido adiposo de la región inguinal de tres conejos de la misma raza y estirpe que los utilizados en el estudio. Las muestras de tejido adiposo se dividen en pequeños fragmentos, y se digieren con colagenasa tipo I (Gibco BRL, Paisley, Escocia, Reino Unido) durante 30 minutos a 37°. Los adipocitos maduros son descartados mediante centrifugación (300 g, 5 minutos). Las células mononucleares de baja densidad son aisladas mediante la centrifugación (670 g, 30 minutos) en gradiente de densidad con Ficoll-paque (Amersham Biosciences, Uppsala, Sweden), y cultivadas en un incubador a 37° en aire húmedo con 5% CO₂ con medio Dulbecco modificado Eagle (Gibco BRL, Paisley, Scotland, UK), el cual contiene 10% suero fetal bovino (Gibco BRL, Paisley, Scotland, UK), y 0,1% antibiótico-antimicótico (Gibco BRL, Paisley, Scotland, UK). El medio es cambiado para eliminar las células no adherentes a las 24 h tras el sembrado, y cada cuatro días. Para los subcultivos las células se despegan con 0,05% de tripsina (Sigma, Saint Louis, Missouri, USA) en solución Hanks Balanced Solution (HBBS) (Sigma, Saint Louis, Missouri, USA) cuando alcanzan el 80-90% de confluencia. Las células utilizadas correspondieron siempre al tercer subcultivo. En el último cultivo las CMM son marcadas con bromodeoxiuridina (BrdU) (Sigma, Saint Louis, Missouri, USA), un análogo de la timidina que se incorpora al ADN.

Los animales se anestesian con Propofol (Dipriván®) al 1% con una dosis de inducción de 30 mg por vía intravenosa y dosis de mantenimiento de 1,5-3 mg/minuto. Se administra también profilaxis antibiótica y analgesia para el postoperatorio. En cada animal se usó de forma aleatoria una rodilla como control y otra para el tratamiento. Se preparan ambas rodillas mediante afeitado y lavado con solución antiséptica. Con el animal en decúbito supino se inocula 1 ml de bupivacaína al 1% subcutánea en la vía de abordaje. Se realiza una incisión en línea media de la rodilla desde polo superior de rótula hasta inserción tibial del tendón rotuliano. Se identifica la cápsula articular y se realiza un artrotomía a nivel para-rotuliano medial desde 5 mm proximal a polo superior de rótula hasta la meseta tibial medial; a continuación se subluxa la rótula. De esta manera se obtiene una visión adecuada del cuerno anterior del menisco interno, y controlando su posición se amplía la artrotomía transversalmente hacia medial sobre el cóndilo femoral hasta el ligamento colateral medial que se conserva. Con una leve tracción anterior se expone el cuerno anterior sin llegar a luxar el menisco (Figura 1). Con un bisturí microquirúrgico se realiza una incisión de 5 mm de largo, paralela al

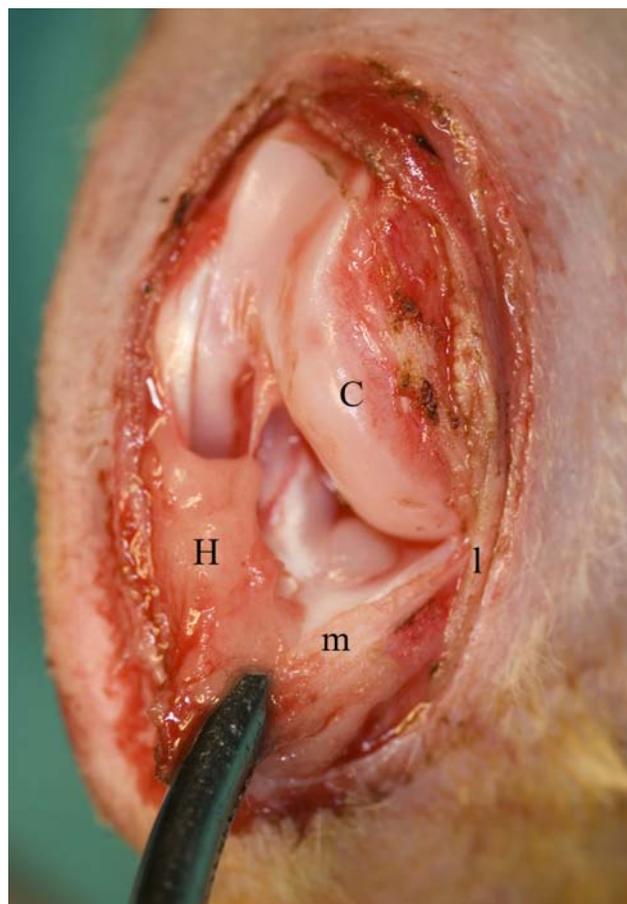


Figura 1.- Vía de abordaje y exposición del menisco interno del conejo: se aprecia el cóndilo femoral medial (C), el ligamento colateral medial (l), la grasa de Hoffa (H) y el cuerno anterior del menisco medial (m) traccionado con una pinza para una buena exposición.

borde libre del menisco y situada en la unión del cuerpo con el cuerno anterior y en la zona avascular entre el tercio medio y tercio central del menisco (Figura 2). Se sutura la lesión con un punto vertical de Prolene 6/0 colocado en el medio de la lesión y desde el muro meniscal hasta 1,5 mm del borde interno de la lesión. En la rodilla control se instila en la lesión 50 µl de solución de Matrigel® en fase gel y a continuación se anuda el punto con 5 nudos simples alternos. En el grupo con CMM se instila en la lesión 50 µl de la solución de Matrigel® en fase gel con 105 CMM, y a continuación se anuda el punto. Se reduce la rótula y la artrotomía se cierra con puntos sueltos de Vicryl 4/0. La piel se cierra con sutura intradérmica de Vicryl rapid 5/0. Se aplica solución antiséptica yodada en la herida.

Los animales se mantuvieron en sus jaulas individuales sin restricción para el movimiento de las extremidades durante 12 semanas. Fueron sacrificados mediante una inyección intravenosa de 60 mg de Propofol. Se realizó una artrotomía trasversal subpatelar y se extrajeron ambos meniscos internos completos con 3 a 5 mm de tejido parameniscal.

Los meniscos fueron analizados con lupa de 10 aumentos por ambas caras. Se anotó la presencia y estado de la sutura

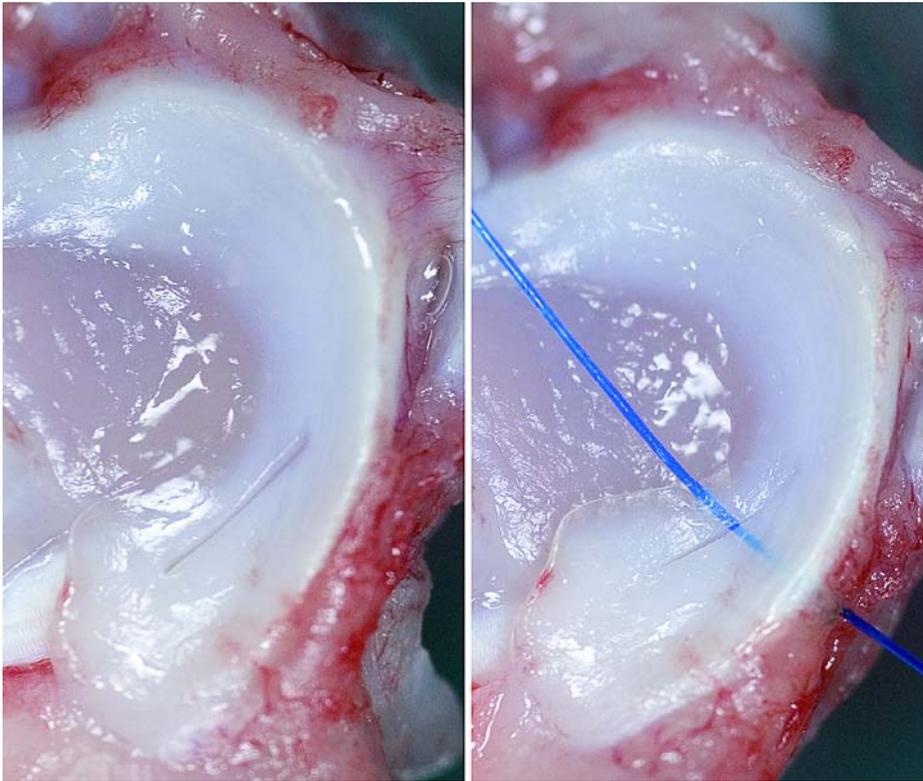


Figura 2.- Lesión meniscal y sutura de la lesión. La lesión se extiende 5 mm, es paralela al borde libre del menisco y se realiza en la unión del tercio medio y tercio central del menisco (A). Se sutura con un solo punto simple de Prolene 6/0 colocado en el centro de la lesión (B); se da desde el muro meniscal hasta 1,5 mm del borde interno de la lesión y se anuda lateralmente.

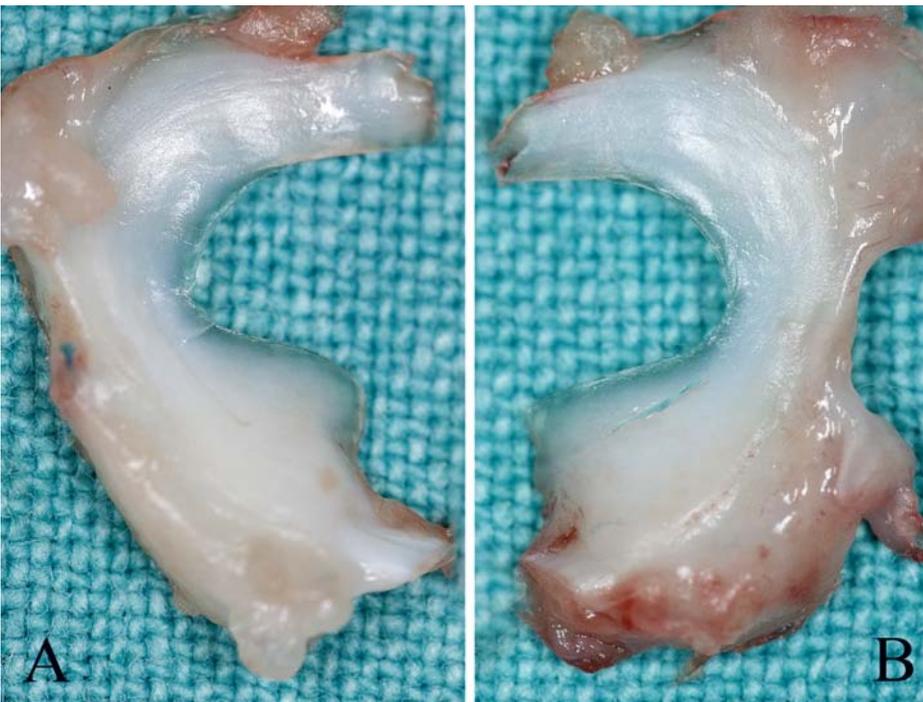


Figura 3.- Análisis macroscópico de los resultados en los meniscos de uno de los animales (el inicio y final de la lesión se marcan con sendas flechas). En el menisco A (tratado con CMM) se aprecia una curación casi completa de la lesión mientras que se observa que la lesión del menisco B (del grupo control) no está reparada claramente en su parte más anterior (marcada entre las flechas). Las suturas se han retirado.

meniscal así como el aspecto de la lesión, incluyendo cada caso en una de las siguientes categorías:

- **Curación completa:** no se aprecia la presencia de lesión en la zona o se aprecia continuidad del tejido meniscal a lo largo de toda la lesión y en profundidad pero se puede identificar la zona de lesión
- **Curación parcial:** se aprecia continuidad del tejido meniscal a lo largo de toda la lesión pero hay zonas donde la reparación no se extiende a todo el grosor de la lesión
- **No curación:** se aprecia discontinuidad del tejido meniscal en alguna zona con comunicación de la cara tibial con la femoral.

Tras el análisis macroscópico se fijaron los meniscos en formaldehído (solución A DiaPath®) durante 15 días, y se decalcificaron con ácido hidroclicórico y E.D.T.A (solución B DiaPath®) durante 3 semanas. Se incluyeron en parafina y se realizaron cortes de 5-10 µm en el plano coronal del menisco perpendicularmente a la lesión. Se realizaron tinciones con Hematoxilina-Eosina y Tricrómico de Masson, y una inmunodetección con anticuerpos anti-BrdU mediante técnicas inmunohistoquímicas para la localización de las células implantadas en los cortes histológicos. Se analizaron las muestras bajo el microscopio a 20x y 100x.

RESULTADOS

El análisis con lente de aumento a 10x permitió apreciar, en el grupo de meniscos tratados con CMM, curaciones completas en 3 meniscos (Figura 3), curaciones parciales en 3 y no curaciones en 6 meniscos. En el grupo control no se apreciaron curaciones completas en ningún menisco, se apreció una curación parcial y no hubo reparación ninguna en 11 meniscos.

El estudio de la zona de la lesión en los meniscos con algún grado de curación con microscopía óptica con tinciones de Hematoxilina-Eosina y Tricrómico de Masson permitió apreciar que las características histológicas de la zona cicatricial eran distintas en el grupo control y en el grupo tratado con CMM, observándose en este segundo grupo una celularidad y arquitectura fibrilar muy similar a la del menisco sano, mientras que en el grupo control se apreciaban zonas de cicatriz fibrosa (Figura 4A y 4B).

La tinción de las muestras con anticuerpos anti-BrdU permitió apreciar, en el grupo tratado con CMM, células condrofibroblásticas con reacción nuclear positiva para BrdU (Figura 4C).

DISCUSIÓN

La necesidad de conservar la mayor parte posible de tejido meniscal funcional en la cirugía de las lesiones meniscales es una regla esencial de esta cirugía sobretodo cuando se trata de pacientes jóvenes. La resección meniscal tiene efectos deletéreos evidentes en la función a largo plazo de la rodilla; esto es cierto cuando esta resección es extensa⁽¹⁰⁻¹³⁾ y cuando es más limitada^(1-3,14). Pese a esto, las técnicas actuales de sutura meniscal se encuentran con limitaciones relacionadas con las características mecánicas y bioquímicas del menisco; de manera que las lesiones que se producen en la zona avascular del menisco presentan tasas de curación con las técnicas actuales de en torno al 20-30%⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. Pese a que existen maneras de mejorar el entorno bioquímico de la sutura como las perforaciones en el menisco hasta la zona vascular^(19,20), el uso de colgajos sinoviales⁽²¹⁻²³⁾, las perforaciones óseas⁽²⁴⁾ o el aporte de coágulos de fibrina⁽²⁵⁻²⁷⁾ o factores de crecimiento⁽²⁸⁾, éstas se muestran insuficientes. Existe pues la necesidad de diseñar estrategias biológicas que mejoren las expectativas de las suturas meniscales en zona avascular.

Se eligió un modelo experimental en conejo ya que, pese a que ningún modelo animal es idéntico al menisco humano, no existen diferencias significativas en la estructura y las propiedades del menisco humano y el del conejo⁽²⁹⁾. Además distintos autores han demostrado la validez de modelos experimentales de sutura meniscal en conejos⁽³⁰⁻³³⁾.

El campo de la investigación con células madre abarca un grupo muy grande de estirpes celulares distintas. Aunque la investigación con células madre de origen embrionario o fetal es prometedora por la impresionante capacidad de diferenciación de éstas, se ve condicionada por dificultades técnicas en su obtención y dificultades éticas en su uso. El uso de células madre adultas no lleva asociado estos dilemas éticos y su

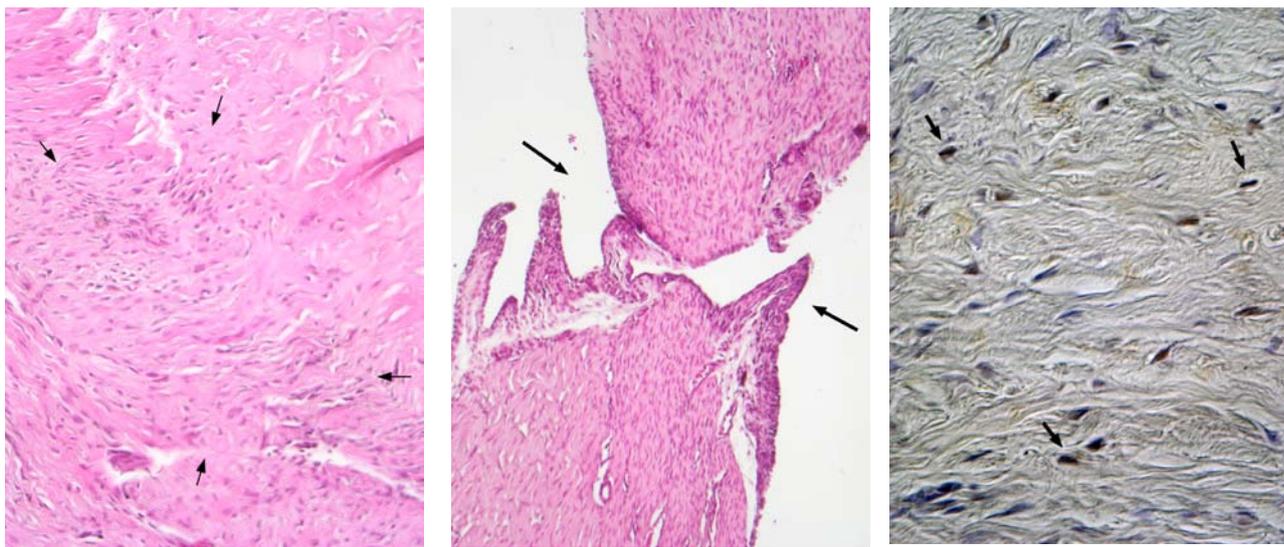


Figura 4.- Análisis microscópico de las muestras. El estudio a 20 aumentos con hematoxilina-Eosina de un corte coronal de uno de los meniscos tratados con CMM (A) permite apreciar que el area donde se localizaba la lesión (marcada entre las cuatro flechas grandes) está ocupada por tejido meniscal aparentemente sano con una celularidad casi normal. El estudio con hematoxilina-Eosina de un corte coronal de uno de los meniscos control (B) permite apreciar la discontinuidad del área donde de la lesión (marcada con dos flechas grandes) estando los bordes ocupados por tejido fibroso cicatricial. El estudio a 40 aumentos de la muestra A con inmunohistoquímica (C) permite observar abundante captación en distintas células (marcadas con flechas).

obtención es fácil, ya que se encuentran presentes en casi todos los tejidos^(7,8). En particular las CMM son fáciles de extraer tanto de la médula ósea como de la grasa, siendo esta última opción muy adecuada ya que, en general, la grasa es muy accesible lo que permite la obtención de cantidad suficiente de células con facilidad, teniendo éstas además buena viabilidad y^(9,34).

Las CMM obtenidas de grasa han demostrado ser al menos tan versátiles y útiles como las obtenidas de médula ósea⁽⁹⁾ y se han utilizado ampliamente en terapéutica de regeneración tisular⁽³⁵⁻³⁷⁾. Lo que es más importante, algunos estudios se han realizado en humanos de manera que las posibilidades de trasladar a la práctica clínica cualquier hallazgo experimental están muy facilitadas por la existencia de antecedentes y protocolos para uso humano. Por ejemplo, García Olmo y col.⁽⁵⁾ han demostrado la utilidad de las CMM de origen adiposo en la curación de fistulas en la enfermedad de Crohn. Las CMM se ha usado también con éxito en humanos en la reparación de hueso⁽⁶⁾ y tejido cardíaco^(38,39).

La lesión meniscal que se trató en este estudio está diseñada para minimizar la capacidad de regeneración intrínseca del tejido meniscal. El menisco interno tiene menor capacidad de regeneración⁽⁴⁰⁾ y el cuerno anterior es menos susceptible a la curación⁽⁴⁰⁾. Además en la zona avascular confluyen una serie de circunstancias bioquímicas (menor respuesta intrínseca a las citoquinas, menor capacidad mitótica de las células y presencia de factores antiangiogénicos^(4,41,42) que, asociadas a la ausencia de aporte vascular, son responsables de la escasa tasa de éxitos de la sutura a ese nivel. De hecho, pese a presentarse algunos factores que favorecen la curación de lesiones como la producida aquí (lesión longitudinal de bordes limpios, reparación inmediata y adición de Matrigel® que tiene cierto efecto de pegamento biológico) en el presente estudio solo se apreciaron curaciones parciales en el 8,3% de los controles.

Las CMM fueron obtenidas de animales distintos a los usados en el estudio para minimizar la agresión quirúrgica sobre éstos. Esto no ocasionó problemas de respuesta inmune ya que los animales usados tienen un pool genético muy similar y a que las CMM son muy poco inmunogénicas al expresar pocos marcadores de superficie⁽⁸⁾. Una vez cultivadas las CMM fueron suspendidas en una solución de Matrigel® en fase sol que al calentarse a 37° se gelifica, estado en el que su consistencia y adhesividad le hacen ideal para administrarlo localmente en la zona de la lesión. Aunque el propio Matrigel® tiene pequeñas cantidades de factores de crecimiento, la sustancia se usó en dosis idénticas en las lesiones del grupo control.

Los resultados obtenidos aquí con tasas de curación completa del 25% y parcial del 25% se comparan favorablemente a los obtenidos por otros autores. Jitsuiki y col⁽²²⁾ en un estudio experimental con conejos en los que intentó potenciar el éxito de una sutura meniscal interponiendo tejido sinovial, obtuvo resultados malos con ausencia de consolidaciones totales pero un alto índice de consolidaciones parciales. Sonoda y col⁽⁴³⁾ utilizaron ácido hialurónico como potenciador de la sutura y no obtuvieron curaciones completas y solo un 25% de consolidaciones parciales. Port y col⁽⁴⁴⁾ en un estudio en cabras suplementando la sutura con CMM de médula ósea y coágulo de fibrina obtuvo resultados similares a los obtenidos aquí obteniendo algún grado de curación en el 50% de los casos.

La presencia de células en el menisco curado con marcación nuclear positiva para BrdU es un indicador fiable de que

las CMM proliferaron localmente y se diferenciaron a tipos celulares compatibles con el tejido receptor y que se imbricaron exitosamente en éste.

El mecanismo de acción por el que las CMM favorecen la curación del menisco no puede desprenderse directamente de este estudio, pero, en base a lo observado en otros estudios, puede aventurarse un mecanismo de acción doble: por una parte las CMM implantadas en un entorno de lesión celular proliferan y se diferencian a los tipos celulares locales, en este caso fibrocondrocitos, en el contexto del proceso de cicatrización local participando de forma directa en la reparación de la lesión. Por otra parte, las CMM secretan distintos factores de crecimiento que tiene acción paracrina, estimulando la proliferación celular, la vascularización y acelerando el proceso de cicatrización normal. En este experimento hay un porcentaje de lesiones sobre las que las CMM no parecen tener efecto. Esto puede atribuirse tanto a una falta de adhesión local precoz de las CMM, que quedan suspendidas en el líquido articular siendo inefectivas, como a la posible resistencia del tejido meniscal a la actuación de las CMM.

CONCLUSIONES

El uso de CMM derivadas de grasa tiene un efecto positivo en la curación de lesiones pequeñas en el cuerno anterior del menisco interno del conejo. La tasa de éxito de la sutura primaria fue mayor cuando se añadieron 105 CMM; las características del tejido cicatricial fueron más parecidas al menisco normal y las CMM se diferenciaron a fibrocondrocitos localmente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rangger C, Klestil T, Gloetzer W, Kemmler G, Benedetto K P. Osteoarthritis After Arthroscopic Partial Meniscectomy. *Am J Sports Med* 1995;23(2):240-4.
2. Rockborn P, Messner K. Long Term Results of Meniscus Repair and Meniscectomy: a 13 Year Functional and Radiographic Follow Up Study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2000; 8:2-10.
3. Hoser C, Fink C, Brown C, Reichkender M. Long Term Results of Arthroscopic Partial Lateral Meniscectomy in Knees Without Associated Damage. *J Bone Joint Surg (B)* 2001; 83(4): 513-6.
4. Kobayashi K. Regional Differences in the Healing Potential of the Meniscus. *Knee* 2004;11:271-8.
5. García-Olmo D, García-Arranz D, Herreros D, Pascual I, Peiro C, Rodríguez-Montes J A. A Phase I Clinical Trial of the Treatment of Crohn's Fistula by Adipose Mesenchymal Stem Cell Transplantation. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(7): 1416-23.
6. Lendeckel S, Jodicke A, Christophis P y col. Autologous Stem Cells (Adipose) and Fibrin Glue Used to Treat Widespread Traumatic Calvarial Defects: Case Report. *J Craniomaxillofac Surg* 2004; 32(6):370-3.
7. Lee FH, Hui JHP. The Potential of Stem Cells in Orthopaedic Surgery. *J Bone Joint Surg (B)* 2006;88 (7): 841-51.
8. Caplan A. Stem and Progenitor Cells. *Mesenchymal Stem Cells and Gene Therapy. Clin Orthop* 2000; 379S:67-70.
9. Strem BM, Hicok KC, Zhu y col. Multipotential Differentiation of Adipose Tissue-Derived Stem Cells. *Keio J Med* 2005; 54(3):132-41.

10. Fairbank TJ. *Knee Joint Changes After Meniscectomy. J Bone Joint Surg (B)* 1948;30(4):664-70.
11. McGinty JB, Geuss LF, Marvin RA. *Partial o Total Meniscectomy. J Bone Joint Surg (A)* 1977;59:763-6.
12. Cox JS, Cordell LD. *The Degenerative Effects of Medial Meniscus Tears in Dogs' Knees. Clin Orthop* 1977;125:236-42.
13. Arnoczky SP, McDevitt CA. *The meniscus: structure, function, repair and replacement. Buckwalter JA, Einhorn TA, and Simon SR. American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2nd ed 2000. p.545.*
14. Baratz ME, Fu FH, Mengato R. *Meniscal Tears: The Effect of Meniscectomy and of the Repair on Intraarticular Contact Areas and Stress in the Human Knee. The American Journal of Sports Medicine* 1986;14:270-5.
15. Rubman MH, Noyes FR, Barber-Westin SD. *Arthroscopic Repair of Meniscal Tears That Extend into De Avascular Zone. Am J Sports Med* 1998;26(1):87-95.
16. Okuda K, Ochi M, Shu N, Uchio Y. *Meniscal Rasping for Repair of Menical Tear in the Avascular Zone. Arthroscopy* 1999;15(3):281-6.
17. Noyes FR, Barber-Westin SD. *Arthroscopic Repair of Meniscus Tears Extending into the Avascular Zone With or Without Anterior Cruciate Ligament Reconstruction in Patients 40 Years of Age and Older. Arthroscopy* 2000; 16(8): 822-9.
18. Papachristou G, Efstathopoulos N, Plessas S, Levidiotis C, y col. *Isolated Meniscal Repair in the Avascular Area. Acta Orthop Bel* 2003; 69(4):341-5.
19. Zhongnan Z, Kaiyuan T, Yinkan X, Wenming Z y col. *Treatment of Longitudinal Injuries in Avascular Area of Meniscus in Dogs by Trephination. Arthroscopy* 1988; 4(3):151-9.
20. Zhongnan Z, Arnold JA, Williams T, McCann B. *Repairs by Trphination and Suturing of Longitudinal Injuries in the Avascular Area of the Meniscus in Goat. Am J Sports Med* 1995; 23(1):35-41.
21. Cisa J, Basora J, Madarnas P, Ghibely A, Navarro-Quilis A. *Meniscal Repair by Synovial Flap Transfer.Healing of the Avascular Zone in Rabbits. Acta Orthop Scand* 1995; 66(1): 38-40.
22. Jitsuiki J, Ochi M, Ikuta Y. *Meniscal Repair Enhanced by an Interpositional Free Synovial Autograft: an Experimental Study in Rabbits. Arthroscopy* 1994;10(6):659-66.
23. Shirakura K, Nijima M, Kobuna Y, Kizuki S. *Free Synovium Promotes Meniscal Healing:Synovium, Muscle and Synthetic Mesh Compared in Dogs. Acta Orthop Scand* 1997; 68(1): 51-4.
24. Freedman KB, Nho SJ, Cole B J. *Marrow Stimulating Technique to Augment Meniscus Repair. Arthroscopy* 2003; 19(7): 794-8.
25. Arnoczky SP, Warren RF, Spivak JM. *Meniscal Repair Using an Exogenous Fibrin Clot. An Experimental Study in Dogs. J Bone Joint Surg (A)* 1988;70:1209-17.
26. Henning, C E, Lynch, M A, Yearout, P T, y col. *Athrosopic Meniscal Repair Using an Exogenous Fibrin Clot. Clin Orthop* 1990;252:64-72.
27. Ishimura, M., Ohgushi, H., Habata, T., y col, Y. *Arthroscopic Meniscal Repair Using Fibrin Glue. Part I: Experimental Study. Arthroscopy* 1997;13(5):551-7.
28. Hashimoto J, Kurosaka M, Yoshiya S, Hirohata K. *Meniscal Repair Using Fibrin Sealant and Endothelial Cell Growth Factor. An Experimental Study in Dogs. Am J Sports Med* 1992;20(5):537-41.
29. Sweigart MA, Zhu CF, Burt DM, y col. *Intraspecies and Interspecies Comparison of the Compressive Properties of the Medial Meniscus. Ann Biomed Eng* 2004;32(11):1569-79.
30. Huang TL, Lin GT, O'Connor S, y col. *Healing Potential of Experimental Meniscal Tears in the Rabbit. Clin Orthop* 1991;267:299-305.
31. Roeddecker K, Nagelschmidt M, Koebke J, Guensche, K. *Meniscal Healing:a Histological Study in Rabbits. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1993;1:28-33.
32. Suzuki Y, Takeuchi N, Sagehashi Y, Yamaguchi T, y col. H. *Effects of Hyaluronic Acid on Meniscal Injury in Rabbits. Arch Orthop Trauma Surg* 1998;117:303-6.
33. Guisasola I, Vaquero J, Forriol F. *Knee Immobilization on Meniscal Healing After Suture. Clin Orthop* 2002; 395: 227-33.
34. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, y col. *Multilineage Cells From Human Adipose Tissue: Implications for Cell-Based Therapies. Tissue Eng* 2001;7(2):211-28.
35. Barrilleaux B, Phinney D G, Prockop DJ, O'Connor KC. *Review: Ex Vivo Engineering of Living Tissues With Adult Stem Cells. Tissue Eng* 2006;12(11):3007-19.
36. Kimelman N, Pelled G, Helm GA, y col. *Review: Gene- and Stem Cell-Based Therapeutics for Bone Regeneration and Repair. Tissue Eng* 2007;13(6):1135-50.
37. Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA. *Adipose-Derived Stem Cells for Regenerative Medicine. Circ Res* 11-5-2007; 100(9): 1249-60.
38. Britten MB, Abolmaali ND, Assmus B, y col. M. *Infarct Remodeling After Intracoronary Progenitor Cell Treatment in Patients With Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI): Mechanistic Insights From Serial Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. Circulation* 4-11-2003;108(18):2212-8.
39. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, y col. *Intracoronary Bone Marrow-Derived Progenitor Cells in Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med* 21-9-2006; 355(12):1210-21.
40. Horibe S, Shino K, Nakata K, y col. *Second-Look Arthroscopy After Meniscal Repair. J Bone Joint Surg (B)* 1995; 77B(2): 245-9.
41. Becker R, Pufe T, Kulow S, y col. *Expression of Vascular Endothelial Growth Factor During Healing of the Meniscus in a Rabbit Model. J Bone Joint Surg (B)* 2004; 86(7): 1082-7.
42. Petersen W, Pufe T, Stärke C, y col. *Locally Applied Angiogenic Factors - a New Therapeutic Tool for Meniscal Repair. Ann Anat* 2005;187:509-19.
43. Sonoda M, Harwood FL, Amiel ME, y col. *The Effects of Hyaluronan on Tissue Healing After Meniscus Injury and Repair in a Rabbit Model. Am J Sports Med* 2000;28(1):90-7.
44. Port J, Jackson DW, Lee TQ, Simon TM. *Meniscal Repair Supplemented With Exogenous Fibrin Clot and Autogenous Cultured Marrow Cells in the Goat Model. Am J Sports Med* 1996;24(4):547-55.



EFECTO DE AMOXAPINA EN PREPARACIONES DE ÓRGANO AISLADO DE COBAYA Y DE RATA "IN VITRO".

EFFECT OF AMOXAPINE ON SEVERAL PREPARATIONS OF ISOLATED GUINEA-PIG AND RAT ORGAN "IN VITRO"

Barbosa López C, Velasco Martín A

Departamento de Farmacología de la Universidad de Valladolid e
Instituto de Neurociencias de Castilla y León (INCYL)

PALABRAS CLAVE

Rata. Cobaya. Ileo. Deferente. Utero. Neurotransmisores. Amoxapina.

KEY-WORDS

Rat. Guinea-pig. Ileum. Rat Vas Deferens. Uterus. Neurotransmitters. Amoxapine.

Correspondencia:

DR. ALFONSO VELASCO MARTÍN
Departamento de Farmacología,
Facultad de Medicina,
Universidad de Valladolid
Avd^a Ramón y Cajal n° 7
47005, Valladolid

RESUMEN

OBJETIVO. Estudiar las modificaciones inducidas por amoxapina en las respuestas del íleon aislado de cobaya a acetilcolina e histamina, conducto deferente de rata a noradrenalina y dopamina y útero aislado de rata a histamina. **MATERIAL Y MÉTODOS.** Se utilizó íleon aislado de cobaya incubado en solución de Tyrode, conducto deferente de rata incubado en solución de Krebs-Henseleit y útero aislado de rata incubado en solución de Jalón. Se realizaron curvas dosis-efecto a acetilcolina, histamina, noradrenalina y dopamina en ausencia y en presencia de amoxapina y se calcularon los valores de pA_2 y $pD'2$. **RESULTADOS.** La amoxapina se comporta como antagonista de los neurotransmisores estudiados. **CONCLUSIONES.** La amoxapina se comporta como estabilizador inespecífico de membrana.

ABSTRACT

OBJECTIVE. Study the modifications produced by amoxapine in the responses of isolated guinea-pig to acetylcholine and histamine, rat vas deferens to noradrenaline and dopamine and rat uterus to histamine. **MATERIAL AND METHODS.** Guinea-pig incubated in Tyrode solution were used. Dose-effect curves to acetylcholine and histamine were made in absence and in the presence of amoxapine. Rat vas deferens incubated in Krebs-Henseleit solution were used. Dose-effect to noradrenaline and dopamine were made in the absence and in the presence of amoxapine. Uterus of rat incubated in Jalón solution were used. Dose-effect curves to histamine were made in the absence and in the presence of amoxapine. pA_2 and $pD'2$ were calculated. **RESULTS.** Amoxapine behave as antagonist of acetylcholine, histamine and dopamine. **CONCLUSIONS.** Amoxapine acts as unspecific membrane stabilizer.

INTRODUCCIÓN

La amoxapina es un fármaco antidepressivo tricíclico, metabolito N-demetilado del neuroléptico loxapina, interfiere la recaptación neuronal de noradrenalina, sin apenas afectar a la de indolaminas. La amoxapina presenta menor actividad anticolinérgica que la imipramina a nivel del Sistema Nervioso Central, presenta ligero efecto neuroléptico y es menos sedante que la amitriptilina⁽¹⁻⁴⁾.

En este trabajo se va a analizar la acción de la amoxapina sobre los efectos inducidos por diversos neurotransmisores (acetilcolina, histamina, noradrenalina y dopamina) sobre íleon aislado de cobaya, conducto deferente y útero aislado de rata. En este trabajo se ha querido completar el perfil farmacodinámico de la amoxapina con objeto de explicar las reacciones adversas y las aplicaciones terapéuticas de esta sustancia.

MATERIAL Y MÉTODOS

ILEON AISLADO DE COBAYA

El íleon aislado de cobaya fue obtenido a partir de cobayas macho de 300-500 gramos de peso y la preparación se montó de acuerdo con el proceder de Edinburgh Staff⁽⁵⁾ y Alvarez y col.⁽⁶⁾ El medio de incubación fue solución de Tyrode aireada con carbógeno (5% de dióxido de carbono y 95% de oxígeno). Se realizaron curvas dosis-efecto a acetilcolina e histamina en ausencia y en presencia de amoxapina.

CONDUCTO DEFERENTE AISLADO DE RATA

El conducto deferente se obtuvo a partir de ratas macho Wistar con un peso medio comprendido entre 150-200 gramos. Cada conducto deferente fue montado en una copa de órganos conteniendo solución de Krebs-Henseleit aireada con carbógeno⁽⁷⁾. Se realizó una serie adicional de experimentos añadiendo al medio de incubación: cocaína (10 micromolar), 17 beta estradiol (10 micromolar) y clorhidrato de propranolol (1 micromolar) para bloquear la recaptación neuronal y extraneuronal de catecolaminas y su liberación a cargo de adrenoceptores beta presinápticos⁽⁸⁾. Se realizaron curvas dosis-efecto a noradrenalina y dopamina en ausencia y en presencia de amoxapina.

ÚTERO AISLADO DE RATA

Los cuernos uterinos se obtuvieron de ratas Wistar, vírgenes con un peso medio comprendido entre 150-200 gramos de acuerdo con el proceder de Daly y col.⁽⁹⁾ Los animales fueron tratados con benzoato de estradiol (0.5 mg/kg de peso por vía subcutánea) 24 horas antes de los experimentos. Cada cuerno uterino fue montado en una copa de órganos aislados incubados en solución de Jalón⁽¹⁰⁾. Se realizaron curvas dosis-efecto a histamina en ausencia y en presencia de amoxapina.

FÁRMACOS UTILIZADOS

Se empleó benzoato de estradiol (Schering AG Berlín, Alemania), clorhidrato de acetilcolina (Merck Darmstadt, Alemania), diclorhidrato de histamina (Merck Darmstadt, Alemania), sulfato de atropina (Merck Darmstadt, Alemania), bromuro de hexametonio (Sigma St. Louis, USA), bitartrato de noradrenalina (Sigma St. Louis, USA), clorhidrato de dopamina (Sigma St. Louis, USA), clorhidrato de cocaína (Uquifa Barcelona, España), 17-beta estradiol (Sigma St. Louis, USA), clorhidrato de propranolol (ICI-Farma Pontevedra España) y amoxapina (Wyeth-Pharma, USA).

CÁLCULOS

Se calcularon los valores de pA_2 y pD'_2 de acuerdo con el proceder de Arunlakshana y Schild⁽¹¹⁾ y Litchfield y Wilcoxon⁽¹²⁾.

RESULTADOS

Sobre la preparación de conducto deferente aislado de rata, la amoxapina a las concentraciones 0.1 y 1 micromolar desplaza hacia la izquierda la curva dosis-efecto a noradrenalina cuando el medio de incubación es solución de Krebs-Henseleit, cuando al medio de incubación se añade: cocaína, 17-beta estradiol y propranolol, la curva dosis-efecto a noradrenalina se desplaza hacia la derecha, pero de forma dosis-independiente, de forma que no permite calcular los valores

de pA_2 y pD'_2 . La amoxapina disminuye la respuesta máxima a la dopamina en forma dosis-dependiente cuando el medio de incubación es solución de Krebs-Henseleit, siendo el valor de pD'_2 de 5.04 ± 0.22 ; cuando el medio de incubación contiene: cocaína, 17 beta estradiol y propranolol, la amoxapina disminuye la respuesta máxima a la dopamina de forma dosis-independiente, lo que no permite calcular ni el pA_2 ni el pD'_2 .

Sobre la preparación de íleon aislado de cobaya la amoxapina se comporta como antagonista no competitivo de la acetilcolina. La pendiente de la recta de Schild es de -1.28 ± 0.16 para 6 experimentos; el valor de pA_2 es de 5.81 ± 0.08 y el valor de pD'_2 es de 4.15 ± 0.23 . La amoxapina se comporta como antagonismo no competitivo de la histamina en la preparación de íleon aislado de cobaya incubado en solución de Tyrode conteniendo atropina y hexametonio para bloquear las influencias colinérgicas muscarínicas y nicotínicas. La pendiente de la recta de Schild es de -1.63 ± 0.18 para 6 experimentos. El valor de pA_2 es de 7.51 ± 0.10 , el valor de pA_{10} es de 6.92, la diferencia entre pA_2 y pA_{10} es de 0.58 significativamente diferente de 0.95. El valor de pD'_2 es de 7.03 ± 0.24 .

Sobre la preparación de útero aislado de rata, la amoxapina se comporta como antagonista competitivo de la histamina. El valor de la pendiente de la recta de Schild es de 0.94 ± 0.12 para 6 experimentos. El valor de pA_2 es de 6.57 ± 0.08 , el valor de pA_{10} es de 5.56 y la diferencia entre pA_2 y p_{10} es de 1.01, valor próximo a 0.95.

DISCUSIÓN

La amoxapina es un fármaco antidepresivo tricíclico, derivado de la dibenzooxapina, metabolito activo del neuroléptico loxapina, es menos anticolinérgico que los antidepresivos tricíclicos más clásicos y su período de latencia parece ser menor. Como posee cierto efecto antidopaminérgico, puede provocar trastornos extrapiramidales e incremento de la secreción de prolactina. Su cadena lateral es de tipo piperacínico que le confiere características de amina secundaria, lo que explica que interfiera con la recaptación de catecolaminas, sin apenas afectar la de indolaminas^(13,14).

La amoxapina a concentraciones elevadas desplaza la curva dosis-efecto a noradrenalina hacia la izquierda en la preparación de conducto deferente aislado de rata incubado en solución de Krebs-Henseleit, porque bloquea la recaptación de noradrenalina en la terminación nerviosa adrenérgica; pero, cuando se bloquea la recaptación neuronal con cocaína, la recaptación extraneuronal con 17-beta estradiol y la liberación presináptica con propranolol, de acuerdo con el proceder de Orallo y col.⁽⁸⁾, la curva dosis-efecto a noradrenalina se desplaza hacia la derecha de forma dosis-independiente, por lo que no se puede calcular el valor de pA_2 ni el valor del pD'_2 .

La amoxapina se comporta como antagonista no competitivo de la dopamina, cuando el medio de incubación es solución de Krebs-Henseleit, pero cuando al medio de incubación se añade: cocaína, 17-beta estradiol y propranolol, la amoxapina disminuye el efecto máximo de la dopamina de forma dosis-independiente, lo que sugiere un efecto estabilizador inespecífico de membrana por parte de la amoxapina que presenta notable isosterismo con los antidepresivos tricíclicos clásicos^(15,16).

La amoxapina se comporta como antagonista no competitivo de la acetilcolina y de la histamina en la preparación de

ileon aislado de cobaya, es menos anticolinérgica que los anti-depresivos tricíclicos clásicos como la imipramina y la amitriptilina y produce menos sequedad de boca y taquicardia⁽¹⁵⁾. El débil efecto antihistamínico de la amoxapina hace que sea menos sedante que otros antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos como la imipramina, amitriptilina, mianserina, etc⁽¹⁵⁾.

La amoxapina se comporta como antagonista competitivo de la histamina en receptores H-2 en la preparación de útero aislado de rata depolarizado con potasio⁽⁹⁾. Este tipo de antagonismo se ha descrito con otros fármacos antidepresivos⁽⁶⁾.

La amoxapina se comporta como los fármacos antidepresivos tricíclicos clásicos y tiene efecto estabilizador inespecífico de membrana por bloquear canales de sodio y de calcio dependientes de voltaje, por lo que no se puede excluir cierta cardiotoxicidad^(15,17).

BIBLIOGRAFÍA

1. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics: Amoxapine*, 1981, 23: 8-9.
2. Costa E, Giorgio R: *Typical and atypical antidepressants. Clinical practice*, pages 121-124, Raven Press, New York, 1982.
3. Enna SJ, Malik JB, Richelson E (Editors): *Antidepressants behavioral and clinical perspectives*, pages 225-226, Raven Press, New York, 1981.
4. Greenblatt EN, Hardy RA, Kelly RG: *Amoxapine*, in Goldberg JF (Editor) "Pharmacological and Biochemical properties of Drug substances", pages 1-18, American Pharmaceutical Association, Washington DC 1979.
5. Edinburgh Staff of University: *Experiments with intestinal smooth muscle*, in "Pharmacological Experiments on isolated preparations", 2nd Edition, 1970 ES Livingstone pages 58-87.
6. Alvarez FJ, Velasco A, Palonares JL: *Blockade of muscarinic and Histamine- H-1 receptors by Antidepressants. Pharmacology* 1988; 37: 225-31.
7. Kitchen I: *Textbook of "in vitro" Practical Pharmacology*, Blackwell Sci Publications, Oxford, 1984.
8. Orallo F, Fontenla JA, Cadavid M^{II}: *Efectos de hidralazina sobre las contracciones inducidas por noradrenalina, dopamina y cloruro de calcio en conducto deferente aislado de rata. Rev Farm Clin Exp* 1987; 4: 49-55.
9. Daly MJ, Humphray JM, Stables R: *Some "in vivo" and "in vitro" actions of new Histamine H-2 receptor antagonist: ranitidine. Br J Pharmacol*, 1981; 72: 49-54.
10. Jalón PD, Bayo JM^a, Jalón MG: *Sensible y nuevo método de valoración de adrenalina en útero aislado de rata. Farmacoter Act*, 1946; 3: 313-8.
11. Arunlakshana O, Schild HO: *Some quantitative uses of Drug antagonisms. Br J Pharmacol*, 1959; 14: 45-7.
12. Litchfield JT, Wilcoxon FA: *A simplified method evaluating dose-effect experiments. J Pharmacol Exp Ther*, 1949; 96: 99-113.
13. Velasco A: *Amoxapina. Páginas de Farmacología*, 1990; 4:57-8.
14. Rudorfer MV, Potter WZ: *Antidepressants. A comparative review of clinical pharmacology and therapeutic uses of the newer versus older drugs. Drugs*, 1989; 37: 713-38.
15. Velasco A: *Psicofarmacología III: Antidepresivos y antimaníacos. En "Farmacología Fundamental"*, editado por A. Velasco y col, páginas 283-97, McGraw-Hill/Interamericana, Madrid, 2003.
16. Weatherall M: *Drugs and excitable cell membranes. En Recent Advances in Pharmacology*, Robson JM and Stacey RS (Editors), 4th Edition, pages 1-27, Churchill, London, 1968.
17. Pelta R, Vivas E: *Reacciones adversas medicamentosas: Valoración clínica. Díaz de Santos, SA Madrid*, 1992.



EFFECTOS DE CITALOPRAM, REBOXETINA Y NEFAZODONA SOBRE DIVERSAS PREPARACIONES DE ÓRGANO AISLADO DE COBAYA Y DE RATA "IN VITRO"

EFFECTS OF CITALOPRAM, REBOXETINE AND NEFAZODONE IN DIFFERENTS TISSUES FROM GUINEA-PIG AND RAT "IN VITRO"

Velasco A*, Alamo C**, Pachón JJ*, Barcenilla A*, Redondo P*, Imaz E*

* Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid.
Instituto de Neurociencias de Castilla y León (INCYL).

** Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá de Henares.

PALABRAS-CLAVE:

Rata. Cobaya. Ileo. Deferente. Útero. Neurotransmisores. Potasio. Oxitocina. Citalopram. Reboxetina. Nefazodona.

KEY-WORDS:

Rat. Guinea-Pig. Ileum. Rat Vas Deferens. Uterus. Neurotransmitters. Potassium. Oxytocin. Citalopram. Reboxetine. Nefazodone.

Correspondencia:

ALFONSO VELASCO MARTÍN
Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina
Avd^a Ramón y Cajal n° 7
47005, Valladolid, España

RESUMEN

El citalopram, la reboxetina y la nefazodona son fármacos antidepresivos que fundamentalmente inhiben la recaptación neuronal de serotonina, aunque se han descrito otras interacciones. Se estudian los efectos de citalopram, reboxetina y nefazodona sobre noradrenalina (NA), dopamina (DA) o potasio (K⁺) en conducto deferente de rata; histamina (H), acetilcolina (Ach), 4-aminopiridina (4-AP) y potasio en ileon aislado de cobaya y serotonina (5-HT), oxitocina y potasio en útero aislado de rata. Se utilizó solución de Krebs-Henseleit con o sin adición de cocaína, 17-beta estradiol y propranolol, para el conducto deferente aislado de rata, solución de Jalón para el útero de rata y solución de Tyrode para el ileon aislado de cobaya. Cuando fue posible se calcularon los valores de pD'_{50} .

CONCLUSIONES: El citalopram inhibe las contracciones inducidas por Ach ($pD'_{50} = 4.3 \pm 0.3$), H ($pD'_{50} = 5.3 \pm 0.4$), 4-AP ($pD'_{50} = 5.4 \pm 0.4$) y potasio ($pD'_{50} = 4.3 \pm 0.3$) en ileon aislado de cobaya; 5-HT ($pD'_{50} = 3.5 \pm 0.3$), oxitocina ($pD'_{50} = 4.8 \pm 0.3$) y potasio ($pD'_{50} = 4.2 \pm 0.3$) en útero de rata. La reboxetina inhibe las contracciones inducidas por 5-HT ($pD'_{50} = 5.1 \pm 0.4$), oxitocina ($pD'_{50} = 4.9 \pm 0.3$) y potasio ($pD'_{50} = 5.1 \pm 0.4$) en útero de rata y DA ($pD'_{50} = 4.6 \pm 0.4$) en conducto deferente aislado de rata. La nefazodona inhibe las contracciones inducidas por Ach ($pD'_{50} = 5.3 \pm 0.3$), H ($pD'_{50} = 5.3 \pm 0.4$), 4-AP ($pD'_{50} = 5.2 \pm 0.3$) y potasio ($pD'_{50} = 5.2 \pm 0.4$) en ileon aislado de cobaya; 5-HT ($pD'_{50} = 7.0 \pm 0.5$), oxitocina ($pD'_{50} = 5.2 \pm 0.4$) y potasio ($pD'_{50} = 5.2 \pm 0.4$) en útero de rata; NA ($pD'_{50} = 2.4 \pm 0.1$), DA ($pD'_{50} = 5.2 \pm 0.4$) y potasio ($pD'_{50} = 4.4 \pm 0.4$) en conducto deferente aislado de rata. Otras interacciones no son estadísticamente significativas.

ABSTRACT

Citalopram, reboxetine and nefazodone are antidepressants which mainly inhibit serotonin (5-HT) reuptake, other interactions have been described. Therefore, the effects of citalopram, reboxetine and nefazodone on noradrenaline (NA), dopamine (DA), or K⁺-contracted rat vas deferens have been studied. The effects on 5-HT, oxytocin and K⁺-induced contractions in rat uterus and those on histamine (H), acetylcholine (Ach), 4-aminopyridine (4-AP) and K⁺-contractions in guinea-pig ileum were also studied. Krebs-Henseleit solution with and without adding cocaine, 17 beta estradiol and propranolol was used for rat vas deferens tissues. Jalón solution for rat uterus and Tyrode solution for guinea-pig ileum. When possible pD'_{50} values were calculated.

CONCLUSIONS: Citalopram inhibited contractions induced by Ach ($pD'_{50} = 4.3 \pm 0.3$), H ($pD'_{50} = 5.3 \pm 0.4$), 4-AP ($pD'_{50} = 5.4 \pm 0.4$), and potassium ($pD'_{50} = 4.3 \pm 0.3$) in guinea-pig ileum; 5-HT ($pD'_{50} = 3.5 \pm 0.3$), oxytocin ($pD'_{50} = 4.8 \pm 0.3$) and potas-

sium ($pD'_{50} = 4.2 \pm 0.3$) in rat uterus. Reboxetine inhibited contractions induced by 5-HT ($pD'_{50} = 5.1 \pm 0.4$), oxytocin ($pD'_{50} = 4.9 \pm 0.3$) and potassium ($pD'_{50} = 5.1 \pm 0.4$) in rat uterus; DA ($pD'_{50} = 4.6 \pm 0.4$) in rat vas deferens. Nefazodone inhibited contractions induced by Ach ($pD'_{50} = 5.3 \pm 0.3$), H ($pD'_{50} = 5.3 \pm 0.4$), 4-AP ($pD'_{50} = 5.2 \pm 0.3$) and potassium ($pD'_{50} = 5.2 \pm 0.4$) in guinea-pig ileum; 5-HT ($pD'_{50} = 7.0 \pm 0.5$), oxytocin ($pD'_{50} = 5.2 \pm 0.4$), and potassium ($pD'_{50} = 5.2 \pm 0.4$) in rat uterus; NA ($pD'_{50} = 2.4 \pm 0.1$), DA ($pD'_{50} = 5.2 \pm 0.4$) and potassium ($pD'_{50} = 4.4 \pm 0.4$) in rat vas deferens. Other interactions were not statistically significant.

INTRODUCCIÓN

El citalopram, la reboxetina y la nefazodona son fármacos antidepressivos bloqueantes selectivos de la recaptación neuronal de serotonina, en especial el citalopram, que no bloquea la recaptación neuronal de noradrenalina y apenas posee efectos antimuscarínicos^(1,2), aunque se han descrito interacciones con otros neurotransmisores. La reboxetina es un análogo estructural de la viloxacina estudiada previamente en nuestro laboratorio⁽³⁾ y como esta sustancia inhibe la recaptación neuronal de noradrenalina, carece de afinidad por los receptores muscarínicos y tiene escasa afinidad por los adrenoceptores alfa-1^(4,5). La nefazodona es un análogo estructural de la trazodona, que ha sido estudiada en nuestro laboratorio⁽⁶⁾, la nefazodona es un inhibidor potente de la recaptación neuronal de serotonina, bloquea receptores 5-HT₂ y adrenoceptores alfa₂ e histaminoceptores H₁, posee efecto ansiolítico, pero ha sido retirada del mercado por su hepatotoxicidad⁽⁷⁻⁹⁾.

En este trabajo se van a analizar las interacciones de citalopram, reboxetina y nefazodona sobre los efectos inducidos por (diversos neurotransmisores (acetilcolina, histamina, serotonina noradrenalina y dopamina) sobre el ileon aislado de cobaya, conducto deferente y útero aislado de rata. En este trabajo se ha querido completar el perfil farmacodinámico de estas tres sustancias, con objeto de explicar las reacciones adversas y las aplicaciones terapéuticas de las mismas.

MATERIAL Y MÉTODOS

ILEON AISLADO DE COBAYA

El ileon aislado de cobaya fue obtenido a partir de cobayas machos de 300-500 gramos de peso y la preparación se montó de acuerdo con el proceder de Edinburgh Staff⁽¹⁰⁾ y Alvarez y col.⁽¹¹⁾ El medio de incubación fue solución de Tyrode aireada con carbógeno (5% de dióxido de carbono y 95% de oxígeno). Se realizaron curvas dosis-efecto a acetilcolina, histamina, cloruro de bario, cloruro de potasio y 4-aminopiridina en ausencia y en presencia de citalopram, reboxetina y nefazodona.

CONDUCTO DEFERENTE AISLADO DE RATA

El conducto deferente se obtuvo a partir de ratas macho Wistar con un peso medio comprendido entre 150-200 gramos; cada conducto deferente fue montado en una copa de órganos conteniendo solución de Krebs-Henseleit aireada con carbógeno⁽³⁾. Se realizó una serie adicional de experimentos añadiendo al medio de incubación: cocaína (10 micromolar), 17-beta estradiol (10 micromolar) y propranolol (1 micromolar) para bloquear la recaptación neuronal, extraneuronal y su liberación a cargo de adrenoceptores beta presinápticos⁽¹²⁾. Se realizaron curvas dosis-efecto a cloruro de potasio, noradrena-

lina y dopamina en ausencia y en presencia de citalopram, reboxetina y nefazodona.

ÚTERO AISLADO DE RATA

Los cuernos uterinos se obtuvieron de ratas Wistar, vírgenes, con un peso comprendido entre 150-200 gramos, se montaron de acuerdo con el proceder de Alvarez y col.⁽¹¹⁾ y Daly y col.⁽¹³⁾ Los animales fueron tratados con benzoato de estradiol (0.5 mg/kg de peso por vía subcutánea) 24 horas antes de los experimentos. Cada cuerno uterino fue montado en una copa de órganos aislados incubados en solución de Jalón⁽¹⁴⁾. Se realizaron curvas dosis-efecto a serotonina, histamina, cloruro de potasio y oxitocina en ausencia y en presencia de citalopram, reboxetina y nefazodona.

FÁRMACOS UTILIZADOS

Se empleó benzoato de estradiol (Schering A.G. Berlín, Alemania), clorhidrato de acetilcolina (Merck Darmstadt, Alemania), sulfato de atropina (Merck Darmstadt, Alemania), bromuro de hexametio (Sigma, St. Louis, USA), diclorhidrato de histamina (Merck Darmstadt, Alemania), cloruro de bario (Merck Darmstadt, Alemania), bitartrato de noradrenalina (Sigma St. Louis, USA), clorhidrato de dopamina (Sigma St. Louis, USA), 4-aminopiridina (Sigma St. Louis, USA), clorhidrato de serotonina (Sigma St. Louis, USA), clorhidrato de cocaína (Uquifa Barcelona, España), 17-beta estradiol (Sigma St. Louis, USA), clorhidrato de propranolol (ICI-Farma Pontevedra, España), oxitocina (Sandoz-Pharma Novartis Basilea, Suiza), clorhidrato de nefazodona (Bristol Mayers, USA), mesilato de reboxetina (Pharmazia & Upjohn, USA), bromhidrato de citalopram (Lünbeck España SA).

CÁLCULOS

Se calculó el valor de pD'_{50} (valores medios \pm E.S.M.) de acuerdo con el proceder de Velasco y col⁽³⁾.

RESULTADOS

El bromhidrato de citalopram a las concentraciones de 1 y 10 micromolar no modifica la curva dosis-efecto a noradrenalina y a dopamina en la preparación de conducto deferente aislado de rata cuando el medio de incubación es solución de Krebs-Henseleit; cuando el medio de incubación contiene: cocaína, 17-beta estradiol y propranolol a la concentración de 10 micromolar disminuye la respuesta máxima a noradrenalina y dopamina, pero de forma dosis-independiente. El bromhidrato de citalopram disminuye la contracción inducida por el ion potasio, siendo el valor de pD'_{50} de 5.17 ± 0.3 .

El bromhidrato de citalopram se comporta como antagonista no competitivo de la acetilcolina en la preparación de ileon aislado de cobaya siendo el valor de pD'_{50} de 4.24 ± 0.3 ,

también se comporta como antagonista no competitivo de histamina siendo el valor de pD'_2 de 5.26 ± 0.4 , de 4-aminopiridina con un valor de pD'_2 de 5.40 ± 0.4 y antagoniza la contracción inducida por el ion potasio siendo el valor de pD'_2 4.31 ± 0.3 . El bromhidrato de citalopram a las concentraciones de 1 y 10 micromolar desplaza hacia la izquierda la curva dosis-efecto al cloruro de bario.

El bromhidrato de citalopram se comporta como antagonista no competitivo de la serotonina en la preparación de útero aislado de rata, siendo el valor de pD'_2 de 3.73 ± 0.3 , del ion potasio siendo el valor de pD'_2 de 4.22 ± 0.3 y de la oxitocina con un valor de pD'_2 de 4.79 ± 0.3 .

El mesilato de reboxetina a las concentraciones ensayadas desplaza hacia la izquierda la curva dosis-efecto a noradrenalina en la preparación de conducto deferente aislado de rata cuando el medio de incubación es solución de Krebs-Henseleit, este desplazamiento se mantiene cuando al medio de incubación se añade: cocaína, 17 beta estradiol y propranolol. El mesilato de reboxetina disminuye de forma dosis-independiente la respuesta máxima a dopamina cuando el medio de incubación es solución de Krebs-Henseleit, cuando al medio de incubación se añade cocaína, 17 beta estradiol y propranolol, el mesilato de reboxetina se comporta como antagonista no competitivo de la dopamina, siendo el valor de pD'_2 de 4.60 ± 0.30 .

El mesilato de reboxetina a las concentraciones ensayadas desplaza hacia la izquierda la curva dosis-efecto a acetilcolina en la preparación de ileon aislado de cobaya. El mesilato de reboxetina a las concentraciones de 1 y 10 micromolar disminuye de forma dosis-independiente la respuesta máxima del ileon aislado de cobaya a la histamina y a la 4-aminopiridina. El mesilato de reboxetina a la concentración 1 micromolar desplaza hacia la izquierda la curva dosis-efecto al cloruro de bario.

Sobre útero aislado de rata el mesilato de reboxetina se comporta como antagonista no competitivo de la serotonina, siendo el valor de pD'_2 de 5.10 ± 0.40 , de la oxitocina siendo el valor de pD'_2 de 4.90 ± 0.30 y del ion potasio siendo el valor de pD'_2 de 5.10 ± 0.40 .

El clorhidrato de nefazodona se comporta como antagonista no competitivo de la acetilcolina en la preparación de ileon aislado de cobaya, siendo el valor de pD'_2 de 5.36 ± 0.48 , también se comporta como antagonista no competitivo de la histamina, siendo el valor de pD'_2 de 5.30 ± 0.56 , de 4-aminopiridina con un valor de pD'_2 de 5.15 ± 0.46 , de cloruro de bario con un valor de pD'_2 de 5.28 ± 0.34 y del ion potasio con un valor de pD'_2 de 5.25 ± 0.49 .

El clorhidrato de nefazodona se comporta como antagonista no competitivo de la serotonina en la preparación de útero aislado de rata, siendo el valor de pD'_2 de 6.96 ± 0.46 , del ion potasio con un valor de pD'_2 de 5.30 ± 0.57 y de oxitocina con un valor de pD'_2 de 5.18 ± 0.45 .

Sobre la preparación de conducto deferente aislado de rata, el clorhidrato de nefazodona se comporta como antagonista no competitivo de la noradrenalina cuando el medio de incubación es solución de Krebs-Henseleit, siendo el valor de pD'_2 de 4.42 ± 0.48 , cuando al medio de incubación se añade: cocaína, 17 beta estradiol y propranolol, el clorhidrato de nefazodona sigue siendo antagonista no competitivo de la noradrenalina con un valor de pD'_2 de 4.83 ± 0.39 . El clorhi-

drato de nefazodona se comporta como antagonista no competitivo de la dopamina cuando el medio de incubación es solución de Krebs-Henseleit con un valor de pD'_2 de 5.22 ± 0.59 y este antagonismo no competitivo se mantiene cuando se añade al medio de incubación: cocaína, 17 beta estradiol y propranolol, siendo el valor de pD'_2 de 4.88 ± 0.47 , también el clorhidrato de nefazodona se comporta como antagonista no competitivo del ion potasio con un valor de pD'_2 4.27 ± 0.51 .

DISCUSION DE LOS RESULTADOS

El bromhidrato de citalopram no modifica las curvas dosis-efecto a noradrenalina y dopamina en la preparación de conducto deferente aislado de rata incubado en solución de Krebs-Henseleit, porque no bloquea la recaptación neuronal de noradrenalina (1,2); sin embargo se comporta como antagonista no competitivo de acetilcolina, histamina y 4-aminopiridina en la preparación de ileon aislado de cobaya, aunque estos valores de pD'_2 son bajos por lo que tienen muy escasa repercusión en la clínica (1,2,15). El bromhidrato de citalopram, aunque es bloqueante de la recaptación neuronal de serotonina, se comporta como antagonista no competitivo de la serotonina en la preparación de útero aislado de rata, si bien a concentraciones muy elevadas, aproximadamente las mismas a las que inhibe la contracción inducida por la serotonina y el ion potasio en la misma preparación, lo que habla a favor de un efecto estabilizador inespecífico de membrana (16), aunque no es cardiotoxico (15).

El mesilato de reboxetina es un análogo estructural de la viloxacina y de la venlafaxina, al igual que ellas potencia las respuestas del conducto deferente aislado de rata a la noradrenalina cuando el medio de incubación es solución de Krebs-Henseleit, porque bloquea su recaptación neuronal (3,4,5,17), sin embargo en el caso de la dopamina, no hay potenciación, sino un antagonismo no competitivo, aunque el valor de pD'_2 es muy bajo, lo que habla a favor de su inespecificidad (16).

El clorhidrato de nefazodona se comporta a elevadas concentraciones como antagonista no competitivo de acetilcolina, histamina, 4-aminopiridina, potasio, serotonina, oxitocina, noradrenalina y dopamina lo cual hace pensar también en un fármaco estabilizador inespecífico de membrana (15,16) y no es cardiotoxico debido a su inespecificidad, aunque recientemente se ha retirado del mercado farmacéutico por su hepatotoxicidad (9).

BIBLIOGRAFÍA

1. Milne RJ, Goa KL: Citalopram: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetics properties and therapeutic potential in depressive illness. *Drugs*, 1991, 41: 450-77.
2. Tan JY, Levin GM: Citalopram in the treatment of Depression and other potential uses in Psychiatry. *Pharmacotherapy*, 1999, 19: 675-89.
3. Velasco A, Hervás J, Carvajal A, Alamo C, Alvarez FJ: Effect of several antidepressants drugs on isolated rat vas deferens "in vitro". *Meth Find Exp Clin Pharmacol*, 1996, 18: 507-11.
4. Szabadi E, Bradshaw CM, Boston PF, Langley RW: The Human Pharmacology of Reboxetin. *Human Psychopharmacology*, 1998; 13: S3-S12.
5. Brunello N, Racagni G: Rationale for Development of Noradrenaline Reuptake Inhibitors. *Human Psychopharmacology*, 1998; 13: S13-S-9.

6. Velasco A, Barbosa C, Río MJ, Laudo C, Fernández de la Gándara F: Effects of trazodone hydrochloride on different "in vitro" isolated organ preparations of the guinea-pig and rat. *Med Sci Res*, 1999; 27: 545-7.
7. Kent JM, SNaRIs, NaSsAs, and NaRIs: New agents for the treatment of Depression. *Lancet*, 2000; 355: 911-8.
8. Pullar LA, Carney SL, Colvin EM et al.: LY367265, an inhibitor of the 5-tryptamine transporter and 5-hydroxytryptamine-2^a receptor antagonist: a comparison with the antidepressant nefazodone. *Eur J Pharmacol*, 2000; 407: 39-46.
9. Carvajal A, García del Pozo J, Velasco A, et al.: Hepatotoxicity Associated with the New Antidepressants. *J Clin Psychiatry*, 2002; 63: 165-7.
10. Edinburgh Staff of University: Experiments with intestinal smooth muscle in *Pharmacology Experiments on isolated preparations*, 2nd ES Livingstone, pages 58-87
11. Alvarez FJ, Velasco A, Palomares JL: Blockade of muscarinic and Histamine H-1 receptors by Antidepressants. *Pharmacology*, 1988; 37: 225-31.
12. Orallo F, Fontenla JA, Cadavid M^ªI: Efectos de hidralazina sobre las contracciones inducidas por noradrenalina, dopamina y cloruro de calcio en conducto deferente aislado de rata. *Rev Farm Clin Exp*, 1987; 4: 49-55.
13. Daly MJ, Humphray JM, Stables R: Some "in vivo" and "in vitro" actions of new histamine H-2 receptor antagonist: ranitidine. *Br J Pharmacol*, 1981; 72: 49-54.
14. Jalón PD, Bayo JM^a, Jalón MG: Sensible y nuevo método de valoración de adrenalina en útero aislado de rata. *Farmacoterap Act*, 1946; 3: 313-8.
15. Velasco A: Psicofarmacología III: Antidepresivos y Antimaníacos, en *Farmacología Fundamental*, coordinada por A Velasco y col., páginas 283-297, McGraw-Hill/Interamericana, Madrid, 2003.
16. Weatherall M: Drugs and excitable cell membranes. En *Recent Advances in Pharmacology*, Robson JM and Stacey, RS (Editors), pages 1-27, Churchill. London, 1968.
17. Velasco A, Arruza A, Maroto M et al.: Effect of venlafaxine hydrochloride in different preparations of isolated guinea-pig and rat organ tissues. *J Auton Pharmacol*, 1999; 18: 109-13.



INVAGINACIÓN ILEOCÓLICA EN EL ADULTO ¿ES SEGURO DESINVAGINAR ANTES DE RESECAR?

INTESTINAL INTUSSUSCEPTION IN ADULTS. IS SAFE THE OPTION OF PRIMARY REDUCTION BEFORE RESECTION?

Pastor E, Turienzo A, González-Ganso A, Fernández-Fueyo J, Simó V, Diago MV, De Francisco T

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital de León.

PALABRAS CLAVES

Intususcepción en adulto, invaginación intestinal, tumor miofibroblástico.

KEY WORDS

Adult intussusception, intestinal invagination, myofibroblastic tumor.

Correspondencia:

E. PASTOR TESO
Servicio de Cirugía General
y del Aparato Digestivo.
Hospital de León.
C/ Altos de Nava s/n. 24008-León.
e-mail: epastort@ono.com

RESUMEN

La invaginación intestinal es una patología frecuente en el niño pero muy infrecuente en el adulto. El mecanismo exacto que precipita la invaginación es todavía desconocido, aunque la mayoría de los casos en los adultos se deben a una tumoración que ejerce como cabeza de la misma. El tratamiento en éstos es siempre quirúrgico y la controversia radica en si se puede desinvaginar antes de la resección. Presentamos el caso de una invaginación ileocólica cuya causa desencadenante fue un tumor miofibroblástico inflamatorio.

ABSTRACT

Intestinal intussusception is a frequent pathology in children but very rare in adults. The exact mechanism that precipitates this pathology is yet unknown although in most cases in adults it is due to a neoplasm that acts as the lead point of the intussusception. Treatment in these cases is always surgical and controversy lies in the possibility of initial reduction followed by a more limited resection. We present the case of an ileocolic intussusception that was caused by a inflammatory myofibroblastic tumor.

INTRODUCCIÓN

El primer caso de intususcepción intestinal fue descrito por Barbette de Ámsterdam en 1674. John Hunter en 1789 la denominó "introsuscepcion" y presentó tres casos, uno en un niño de 9 meses y los otros dos probablemente en adultos, aunque no menciona la edad. Sir Jonathan Hutchinson fue el primero en operar con éxito un niño con intususcepción en 1871. La invaginación (intususcepción, indigitación) se define como la penetración de una porción de intestino en otra adyacente, generalmente inferior. Es una patología frecuente en el niño, siendo la segunda causa de urgencia abdominal después de la apendicitis. Sin embargo, es muy rara en el adulto, supone el 5% de las invaginaciones y el 1-5% de los casos de oclusión intestinal en éstos, predominando entre la quinta y séptima décadas de la vida¹⁻³.

El mecanismo exacto que precipita la invaginación es todavía desconocido, pero se cree que una lesión en la pared intestinal o una irritación en la luz de éste podría alterar el peristaltismo normal y ser capaz de iniciar una invaginación.

Mientras que en la edad pediátrica solamente se encuentra la causa en un 10% de los casos, en la mayoría de los adultos (90%) se debe a una lesión orgánica intraluminal de origen inflamatorio o, más frecuentemente, tumoral^{1,2}.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una invaginación ileocólica en una mujer de 28 años sin antecedentes medico-quirúrgicos de interés que acudió a urgencias por dolor abdominal. Refería dolor en epigastrio de tipo cólico junto con diarrea y vómitos de dos meses de evolución. En la exploración presentaba un abdomen ligeramente distendido con dolor difuso y sensación de ocupación en la fosa iliaca derecha. En la analítica solamente destacaba una ligera leucocitosis ($13,8 \times 10^9/L$) sin desviación izquierda. Se realizó una ecografía abdominal en la que se evidenció una imagen de invaginación intestinal en hemiabdomen derecho, con una cabeza de invaginación que correspondía a una masa de 5 cm. La TAC helicoidal confirmó la invaginación que condicionaba una obstrucción de intestino delga-



Figura 1.-
Invaginación ileocólica.

do y una mínima cantidad de líquido libre en el fondo de saco de Douglas, siendo el resto del colon normal. Se intervino de urgencia encontrando una invaginación ileocecal. Se realizó una desinvaginación parcial que incluía el segmento de colon y se reseccó la porción ileoileal invaginada en la que se palpaba una tumoración. La paciente evolucionó favorablemente. La anatomía patológica de la pieza quirúrgica fue informada como invaginación de un segmento de íleon de 40 cm que contenía una formación polipoidea de 4 x 5,5 cm. El estudio histológico e inmunohistoquímico diagnosticó un tumor miofibroblástico inflamatorio sin signos de malignidad.

DISCUSIÓN

Los tumores miofibroblásticos son muy infrecuentes en el adulto, especialmente en el tracto digestivo y generalmente son benignos. Tras la resección el pronóstico suele ser favorable. El estudio inmunohistoquímico se considera fundamental para la confirmación diagnóstica de estos tumores⁴.

La clínica de la invaginación intestinal varía considerablemente de unos pacientes a otros. La forma aguda ocurre aproximadamente en un 20% de los casos, presentando náuseas, vómitos y dolor abdominal. En la presentación subaguda o crónica aparecen dolor abdominal intermitente y vómitos. Otros síntomas son fiebre, estreñimiento, diarrea y distensión abdominal. Se puede palpar una masa entre un 24 y 42% de los pacientes^{1,2}.

Aunque distintas técnicas de imagen pueden ayudarnos a identificar la causa de la patología preoperatoriamente, en muchas ocasiones los pacientes son intervenidos con diagnóstico de oclusión intestinal y la intususcepción es un hallazgo intraoperatorio⁶. La radiografía del abdomen es la primera prueba que suele realizarse y habitualmente muestra imágenes de oclusión intestinal con dilatación de asas de intestino delgado, pilas de moneda y edema de pared. El enema con bario muestra defectos en forma de copa que corresponden a la cabeza de la invaginación. Con la ecografía a veces existen problemas para el diagnóstico debido a la interposición de gas, siendo habituales las imágenes de diana en visión transversal o de pseudoriñón en longitudinal. La TAC es la prueba más sensible^{3,5}. Puede encontrar una masa con áreas excéntricas de baja densidad y mostrar las relaciones de la masa con otros órganos, la naturaleza de ésta y el estadio en el caso de sospechar una neoplasia maligna como causa de la intususcepción. La colonoscopia puede ser útil en el diagnóstico de obstrucción subaguda o crónica del intestino grueso por invaginación, pero está dificultada la toma de biopsias o extirpación de pólipos por el alto riesgo de perforación debido a la isquemia que presentan los tejidos invaginados.

La mayoría de los autores están de acuerdo en que el tratamiento de la invaginación intestinal en el adulto es quirúrgico dada la alta probabilidad de que la causa sea una tumoración⁶. La controversia radica en si se puede desinvaginar el intestino antes de la resección o se debe hacer una resección en bloque para evitar una posible diseminación tumoral, la perforación durante la manipulación y los riesgos de realizar una anastomosis sobre una zona inflamada.

Cuando la cabeza de la invaginación está en el colon, la probabilidad de malignidad es del 50-69%, por lo que en estos casos no se recomienda la desinvaginación intraoperatoria. Por el contrario, si está en el intestino delgado la mayoría son lesiones benignas (74-83%)^{1-3,5,7}. La localización de la tumoración que inicia la invaginación (intestino delgado vs colon) fue un factor predictivo independiente de malignidad en un análisis multivariante³. En nuestra paciente, debido a la localización de la tumoración en el íleon y a que no existía inflamación importante ni adherencias, optamos por la desinvaginación, que se pudo realizar sin dificultad y nos permitió conservar mayor cantidad de intestino, incluida la válvula ileocecal.

Dada la escasa frecuencia de esta patología, se han reportado pocos casos de intervenciones por vía laparoscópica. El papel de este abordaje no está claramente definido. La oclusión intestinal, sobretodo si es completa, dificulta el acto quirúrgico. Por otra parte, la exploración laparoscópica permite, en ocasiones, establecer el diagnóstico en los casos en que no se había podido establecer preoperatoriamente. Teniendo en cuenta que la causa que produce la invaginación puede ser un cáncer, se deben extremar las medidas para evitar la diseminación (evitar la manipulación directa, extracción de la pieza quirúrgica en bolsa, etc.)^{8,9}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zubaidi A, Al-Saif F, Silverman R. Adult intussusception: a retrospective review. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1546-51.
2. Gegos DG, Sandor A, Modlin IM. The diagnosis and management of adult intussusception. *Am J Surg* 1997;173:88-94
3. Goh BK, Quah HM, Chow PK, Tan KY, Tay KH, Eu KW et al. Predictive factors of malignancy in adults with intussusception. *World J Surg* 2006;30:1300-1304.
4. Memba R, Lamas S, Ramos E, Climent MJ. Invaginación colocolica del adulto secundaria a tumor miofibroblástico inflamatorio. *Cir Esp* 2007;81:357-8.
5. Takeuchi K, Tsuzuki Y, Ando T, Sekihara M, Hara T, Kori T et al. The diagnosis and treatment of adult intussusception. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:18-21.
6. Azar T, Berger DL. Adult intussusception. *Ann Surg* 1997; 226:134-8.
7. Rivera R, Fernández N, Funez R, Medina F, Navarro E, Moreno P, et al. Invaginación ileoileal e ileocecal por lipomatosis intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26: 482-4.
8. Alonso V, Targarona EM, Bendahan GE, Kobus G, Moya I, Chericheti C, et al. Tratamiento endoscópico de la intususcepción de intestino delgado en adulto. *Cir Esp* 2003;74:46-9.
9. El-Sherif OF. Laparoscopy in the management of an adult case of small bowel intussusception. *Surg Laparos Endos* 1998; 8:21-5.



TRATAMIENTO ENDOLUMINAL DE PSEUDOANEURISMA DE AORTA TORÁCICA TRAS CIRUGÍA ABIERTA DE COARTACIÓN

ENDOLUMINAL REPAIR OF THORACIC AORTIC PSEUDOANEURYSM AFTER COARCTATION OPEN SURGERY

Miñano A*, Jiménez R*, Bercial J*, Seminario I*, De España F**, González MA*, Bernabeu F*, San Segundo E*, Gayá F*, Morant F*

* Servicio de Angiología y Cirugía Vascular.

** Unidad de Radiología Vascular e Intervencionista.

PALABRAS CLAVE:

Coartación aórtica. Fístula aortobronquial. Pseudoaneurisma de aorta torácica. Tratamiento endovascular.

KEY WORDS:

Aortic coarctation. Aortobronchial fistula. Thoracic aortic pseudoaneurysm. Endovascular repair.

Correspondencia:

DR. ALBERTO MIÑANO PÉREZ.
Unidad de Angiología y Cirugía Vascular.
Hospital General Universitario de Alicante.
C/ Pintor Baeza s/n 03013 Alicante.
E-mail: albertominyano a yahoo.es

RESUMEN

La formación de un pseudoaneurisma es una de las complicaciones tardías posibles y no infrecuentes de la reparación abierta de las coartaciones de aorta y que comporta una alta morbimortalidad. Presentamos un caso de pseudoaneurisma de aorta torácica con clínica de hemoptisis masiva que fue tratado con éxito mediante la implantación de una endoprótesis aórtica tipo Zenith TX2 (Cook). En la discusión se comentan los diversos factores predictores de la aparición de estos pseudoaneurismas, el seguimiento preciso para diagnosticarlos a tiempo y las posibilidades terapéuticas actuales a la hora de abordar esta grave complicación tardía.

SUMMARY

The pseudoaneurysm develop is a late complication of coarctation open repair and bear high morbidity and mortality. We show a thoracic aortic pseudoaneurysm case with massive hemoptysis treated with Zenith TX2 (Cook) stent-graft repair. We speak about predictors of this pseudoaneurysm formation, follow up and therapeutic possibilities for approach this problem.

INTRODUCCIÓN

La reparación con cirugía abierta ha sido durante muchos años la técnica de elección en el tratamiento de la coartación de aorta, pero a pesar de los excelentes resultados primarios, la prevalencia de pseudoaneurismas de aparición tardía han sido registrados entre el 11 y el 24% de los casos⁽¹⁾. Los pacientes que sufren esta complicación alcanzan tasas de mortalidad del 36% si ésta no es tratada, a causa de la ruptura del pseudoaneurisma a cavidad torácica o bien por hemoptisis masiva por fístula aorto-bronquial⁽²⁾.

CASO CLÍNICO

Mujer de 47 años con antecedentes de fumadora de paquete y medio al día, apendicectomía y colecistectomía en la juventud e intervenida 18 años antes de coartación aórtica postductal por cirugía abierta en nuestro centro (aortoplastia con parche de Dacron).

La paciente acude a su hospital comarcal tras sufrir episodio brusco de tos y hemoptisis que le despierta por la noche, acompañándose a los pocos minutos de disnea. En urgencias se objetiva una SatO₂ del 75% procediendo a la intubación orotraqueal de la paciente y ventilación mecánica. La Rx simple de tórax muestra un ensanchamiento inespecífico del mediastino superior (Fig. 1). A las dos horas de su estancia en UCI presenta hemoptisis brusca de 400 cc que se acompaña de desaturación y que se controla con aspiración, y nueva hemoptisis posterior con aspiración de 200 cc. Se realiza broncoscopia de urgencia en la que aparecen coágulos de fibrina y erosión en la pared posterior de la traquea, sin que se localice el punto sangrante.

Con estos hallazgos se remite a la paciente a la UCI de nuestro centro para realización de estudio arteriográfico y valoración por Cirugía Torácica y Vascular. Dicha aortografía muestra un pseudoaneurisma de gran tamaño en aorta torá-



Figura 1.- Rx simple de tórax: ensanchamiento de mediastino superior



Figura 3.- Control angiográfico intraoperatorio: exclusión del pseudoaneurisma y oclusión de subclavia izquierda.



Figura 2.- Aortografía: pseudoaneurisma de aorta torácica distal al origen de la arteria subclavia izquierda.

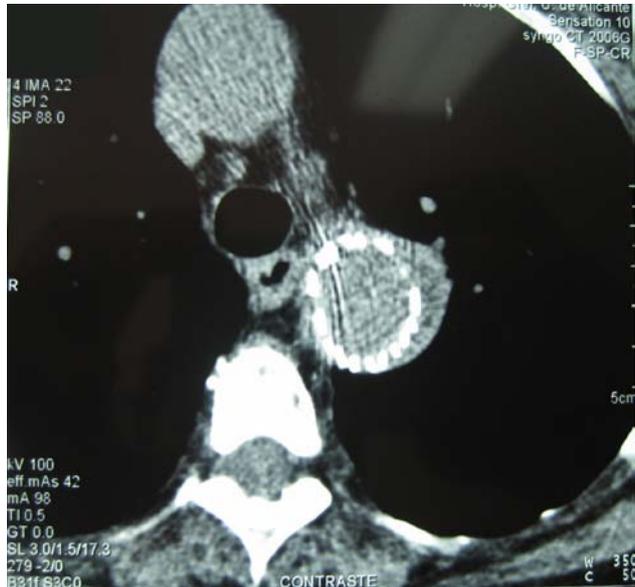


Figura 4.- CT de control anual: pseudoaneurisma reducido y excluido, con ausencia de fugas.

ca inmediatamente distal al origen de la subclavia izquierda sin visualización directa de fístula aorto-bronquial (Fig. 2).

Durante su estancia en UCI se consigue estabilizar hemodinámicamente a la paciente, no sufriendo nuevos episodios de hemoptisis y completando con CT el estudio para tratamiento endoluminal. Se realiza intervención quirúrgica con carácter preferente con colocación de endoprótesis tipo Zenith TX2 (Cook) de 11'5 x 2'2 cm en aorta torácica, con fijación proximal sobre origen de subclavia izquierda para exclusión del pseudoaneurisma. Dado el fino calibre de la arteria femoral común se utiliza como abordaje una vía retroperitoneal izquierda, realizando toda la instrumentación endovascular a través de la iliaca común del mismo lado. El resultado morfológico intraoperatorio es satisfactorio con exclusión

completa del pseudoaneurisma (Fig. 3). La evolución postoperatoria es favorable, manteniendo pulsos distales en miembros inferiores y buena evolución de heridas quirúrgicas. Permanece asintomática desde el punto de vista del miembro superior izquierdo, a pesar de no presentar pulsos palpables en dicha extremidad por la exclusión del origen de la arteria subclavia izquierda. El CT de control muestra exclusión del pseudoaneurisma sin complicaciones aparentes.

La paciente es seguida posteriormente en consultas externas, y en el último control, al año de la intervención, la paciente está asintomática, con parestesias ocasionales en miembro

superior izquierdo al realizar esfuerzos con dicha extremidad. En CT se aprecia exclusión del pseudoaneurisma, muy reducido de tamaño y con ausencia de fugas (Fig. 4).

DISCUSIÓN

La aparición de un pseudoaneurisma como complicación de la cirugía abierta de coartación aórtica depende en gran medida de la técnica utilizada. Se ha encontrado esta complicación en el 3% de los casos en que se realiza resección de la lesión y anastomosis directa termino-terminal, en el 6% de las reparaciones con prótesis recta, en el 14% de las angioplastias con parche y en el 17% de las angioplastias con flap de subclavia⁽²⁾. En los años noventa se publicaron estudios que mostraban una incidencia muy variable de pseudoaneurismas tras el tratamiento de la coartación con repetidas angioplastias con balón, oscilando entre el 0 y el 14%^(1,3,4).

La aparición de esta complicación depende también de la edad a la que es intervenido el paciente. El 72% de los pacientes que sufren la aparición del pseudoaneurisma han sido intervenidos después de los 13'5 años de edad, mientras que el 69% de los que no lo presentan fueron intervenidos a una edad más temprana⁽²⁾. El caso que exponemos conlleva estos dos principales factores de riesgo por haber sido intervenida de una aortoplastia con parche de Dacron a la edad de 29 años.

En cuanto a la clínica, la mayor parte de los pacientes descritos en la bibliografía fueron diagnosticados en el seguimiento evolutivo con CT cuando estaban asintomáticos⁽¹⁾. Cuando aparecen los síntomas, el más frecuente es el de la hemoptisis, pudiendo existir dolor torácico hasta en el 45% de los pacientes⁽⁵⁾. La hemoptisis está relacionada con la aparición de una fistula aortobronquial y suele darse en episodios autolimitados repetitivos, que van aumentando en cantidad hasta producirse una hemoptisis masiva⁽⁶⁾.

El diagnóstico de la fistula aortobronquial es difícil. El CT y la angiografía suelen identificar el pseudoaneurisma, pero generalmente no llegan a descubrir la fistula. Algunos autores han propuesto la angioresonancia como el método de imagen de elección para el diagnóstico de dicha fistula^(5,6).

Nuestra paciente no recibió seguimiento con técnicas de imagen después de la intervención primaria, pero la bibliografía recomienda firmemente el seguimiento regular con alguna de éstas técnicas (CT o Resonancia) de forma indefinida, para diagnosticar el eventual pseudoaneurisma antes de que éste llegue a producir clínica^(2,7). Esta recomendación se ve reforzada por el hecho de que uno de cada seis pacientes intervenidos de coartación de aorta va a desarrollar esta complicación.

En cuanto al tratamiento, a finales de los años 90 se comienzan a tratar algunos pacientes mediante la colocación de una endoprótesis aórtica con resultados esperanzadores^(8,9). Hasta entonces el tratamiento de elección lo constituía la cirugía abierta mediante toracotomía izquierda que comportaba una severa morbilidad derivada de la dificultosa disección inherente a la reintervención. Dicha mortalidad se sitúa en torno al 15'3% frente al 6'6% del tratamiento endovascular⁽¹⁰⁾. Los resultados a medio plazo de las endoprótesis colocadas en pacientes con esta complicación, son comparables a los encontrados en pacientes tratados con endoprótesis por aneurisma de aorta torácica, si bien las series son mas cor-

tas en número. De la misma forma que en éstas, se recomienda un seguimiento estricto, tanto clínico como radiológico mediante CT, de los pacientes tratados con endoprótesis para descartar la aparición de complicaciones como fugas o infección de la prótesis⁽¹⁰⁾.

En la mayor parte de los casos, el origen de la arteria subclavia izquierda ha de ser cubierto con la endoprótesis y, dependiendo de la dominancia vertebral y de los resultados del test de oclusión de la misma, se deberá realizar un procedimiento complementario de revascularización extraanatómica del miembro superior izquierdo mediante cirugía abierta (bypass carótido-subclavio). Hay que tener también en cuenta que los vasos ilíacos en estos pacientes suelen presentar un calibre reducido⁽¹⁾, lo que supone un desafío para la instrumentación endovascular a utilizar y en algunos casos, como el que exponemos, la necesidad de un abordaje más proximal a través de la íliaca primitiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kutty S, Greenberg R, Fletcher S, Svensson L, Latson L. Endovascular stent grafts for large thoracic aneurysms after coarctation repair. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 1332-8.
2. Von Kodolitsch Y, Aydin M, Koschyk D. Predictors of aneurysmal formation after surgical correction of aortic coarctation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 617-24.
3. Ovaert C, Benson LN, Nykaen D, Freedom RM. Transcatheter treatment of coarctation of the aorta: A review. *Pediatr Cardiol* 1998; 19: 27-44.
4. Mendelsohn AM, Lloyd TR, Crowley DC, Sandhu SK, Kocis KC, Beekman RH. Late follow-up of balloon angioplasty in children with a native coarctation of the aorta. *Am J Cardiol* 1994; 74: 696-700.
5. Hiep van Casteren SC, Westermann CJ, Hamerlijck RP, Cornelisen PH, Overtom TT. Aortobronchial fistula after correction of congenital cardiovascular abnormalities. *Eur Respir J* 1995; 8: 1796-8.
6. Algaba Calderón A, Jara Chinarro B, Abad Fernández A, Isidoro Navarrete O, Ramos Martos A, Juretschke Moragues MA. Hemoptisis recurrente secundaria a una fistula aortobronquial. *Arch Bronconeumol* 2005; 41(6): 352-4.
7. Knyshov GV, Sitar LL, Glagola MD, Atamanyuk MY. Aortic aneurysms at the site of the repair of coarctation of the aorta: a review of 48 patients. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 935-9.
8. Leobon B, Roux D, Mugnot A, Rousseau H, Cerene A, Glock Y. Endovascular treatment of thoracic aortic fistulas. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 247-9.
9. Thompson CS, Ramaiah VG, Rodriguez-López JA, Vranic M, Ravi R, DiMugno L. Endoluminal stent graft repair of aortobronchial fistulas. *J Vasc Surg* 2002; 35: 387-91.
10. Bockler D, Schumacher H, Schwarzbach M, Ockert S, Rotert H, Allenberg JR. Endoluminal stent-graft repair of aortobronchial fistulas: bridging or definitive long-term solution? *J Endovasc Ther* 2004; 11: 41-8.



UTILIDAD Y PAUTAS DE SEGUIMIENTO DE LA REVASCULARIZACIÓN DE MIEMBROS INFERIORES: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

UTILITY AND SURVEILLANCE PROTOCOL OF LOWER LIMBS REVASCULARIZATION: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW

Salvador R, Del Blanco I, San Norberto EM, Brizuela JA, Mengíbar L, Revilla A,
González-Fajardo JA, Gutiérrez V, Carrera S, Vaquero C

Servicio Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

PALABRAS CLAVE:

Seguimiento. Ecodoppler. By-pass. Vena. Miembros inferiores.

KEY WORDS:

Surveillance. Duplex ultrasound. Graft. Vein. Lower limbs.

Correspondencia:

ROBERTO SALVADOR CALVO
Servicio de Angiología y Cirugía Vascular
Hospital Clínico Universitario
Avda. Ramón y Cajal s/n
47005. Valladolid. España.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. Actualmente no existe unanimidad sobre las pautas de seguimiento de la revascularización de miembros inferiores; ni siquiera si ésta resulta útil a medio y largo plazo. La finalidad del trabajo es revisar la bibliografía científica para establecer un protocolo de seguimiento actualizado según las últimas publicaciones. **MATERIAL Y MÉTODOS.** Se utilizó la base bibliográfica de la National Library of Medicine (PubMed). El estudio se limitó a trabajos publicados en los últimos 10 años en inglés, español que dispusieran de abstract on-line. **RESULTADOS.** Con dichos parámetros de búsqueda aparecen 124 trabajos de los cuales, 22 de ellos hacen referencia directa o indirecta mientras que los 102 trabajos restantes fueron desechados por no ajustarse a la finalidad de la búsqueda. **CONCLUSIONES.** Aunque la tasa de amputaciones, permeabilidad y salvamentos a los 18 meses en los pacientes seguidos mediante eco-doppler no difiere significativamente de los pacientes que se incluyen dentro de programas de seguimiento clínico, un estudio ecográfico a las 6 semanas puede predecir la historia natural de un by-pass con vena y así establecer los pacientes que se beneficiarían del seguimiento ecográfico. De ésta forma se reducirían los costes asociados y la tasa de reintervenciones.

SUMMARY

INTRODUCTION. At the moment there is no unanimity on the rules of surveillance of the revascularization of lower limbs; not even if this is useful to half and long term. The purpose of the article is to revise the bibliography in order to establish a protocol of follow up modernized according to the last publications. **METHODS.** The bibliographical base of the National Library Medicine (PubMed) was used. The study was limited to papers published into 10 last years. **RESULTS.** With this parameters of search 124 entries appear of which, 22 of them makes direct or indirect reference to the purpose while the 102 remaining papers were discarded by not adjusting to the purpose of the search. **CONCLUSIONS.** Although the rate of amputations, patency and salvages at the 18 months in the followed patients by echo-doppler don't differ significantly of the patients that are included into programs of clinical follow up, a duplex scan sonography at the 6 weeks predicts the natural history of a vein graft and so establish the patients that would benefit from the surveillance by echo-doppler in order to decrease the associate costs and the rate of reinterventions.

INTRODUCCIÓN

Es muy frecuente en la bibliografía científica encontrar publicaciones sobre el seguimiento de la cirugía de revascularización de extremidades inferiores (EEII). Sin embargo no hay consenso en cuanto a las directrices para dicho seguimiento ni

siquiera si éste es beneficioso o no para el paciente a medio y largo plazo.

Disponemos de cuatro pilares clásicos:

- Historia clínica y la exploración de pulsos, son elementos imprescindibles en todo programa de seguimiento pero que no resultan útiles de forma aislada puesto que existe

Tabla I.

CRITERIOS PARA INJERTOS AUTÓLOGOS DE RIESGO

- VPS (velocidad pico sistólica) >150 cm/seg
- VPS < 45 cm/seg
- Cociente de VS a través de la estenosis >2
- VPS 150-170 implica estenosis > 50%
- VPS 180 o > implica estenosis 80% o mayor

un 34% de lesiones que cursan de forma silente y progresiva⁽¹⁾. Las recurrencias sintomáticas se suelen asociar a estenosis largas y lesiones distales⁽²⁾. Además la calidad de los pulsos no se altera ante estenosis significativas aisladas.

- Índice tobillo/brazo (ITB) o índice de Yao, es un parámetro ampliamente aceptado ya que es capaz de detectar estenosis del 50% o mayores cuando experimenta descensos de 0.15-0.20 o mayores⁽¹⁾. Presenta limitaciones como la detección de lesiones leves-moderadas, la calcinosis arterial, etc. El ITB postejercicio es una variante más sensible pero menos usada en la práctica clínica.
- Escáner duplex color de flujo⁽¹⁾, uniformemente aceptado por su sencillez y capacidad de detectar no sólo lesiones limitantes de flujo sino cualquier alteración en las otras opciones de revascularización. Los parámetros que se asocian habitualmente a los injertos de riesgo quedan reflejados en la **Tabla I**. A diferencia de los otros pilares éste permite detectar lesiones leves-moderadas (<50%).
- Arteriografía, es considerada como patrón oro o "gold standard". Presenta especial utilidad en segmentos suprainguinales⁽¹⁾. Sin embargo no es aceptable en un programa de seguimiento por su morbimortalidad y coste asociados. Se restringe su uso a confirmación de diagnóstico y planificación quirúrgica.
- Otras opciones son la angi resonancia magnética nuclear y la angiotomografía axial computarizada⁽³⁾, las cuales son poco utilizadas por el coste añadido que suponen para un programa de seguimiento.

Debemos analizar el seguimiento de los diferentes tipos de revascularización (by-pass con vena, con prótesis, angioplastia).

El by-pass infrainguinal con vena autóloga es un procedimiento establecido en la práctica clínica con evolución muy variable en el tratamiento de la isquemia crítica. La historia natural conlleva riesgo de estenosis y posterior trombosis de las cuales el 25-30% se diagnostican durante el primer año⁽⁴⁾.

Pueden deberse a errores técnicos, válvulas, anomalías previas de la vena o hiperplasia miointimal). Las oclusiones precoces del conducto en las primeras semanas suele deberse a trombosis aguda mientras que las tardías suelen ser debidas a estenosis del mismo.

Otro aspecto importante para establecer un programa de seguimiento es el coste-efectividad del mismo.

La finalidad de la revisión, por lo tanto, será exponer cuales son las novedades y aportaciones en el campo del seguimiento de la cirugía arterial de EEII. De esta forma poder establecer un protocolo de seguimiento de acuerdo a la bibliografía revisada.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el presente trabajo se realizó una revisión de la literatura científica de los últimos años que versa de forma directa o indirecta sobre el seguimiento de la cirugía arterial de miembros inferiores. Para ello se utilizó la base de datos de la National Library of Medicine (PubMed). El estudio se limitó a trabajos publicados en los últimos 10 años en inglés, español que dispusieran de abstract on-line. Las palabras clave introducidas para la búsqueda fueron *surveillance, vein graft y lower limbs*.

RESULTADOS

Con dichos parámetros de búsqueda aparecen 124 trabajos de los cuales, 22 de ellos hacen referencia directa o indirecta mientras que los 102 trabajos restantes fueron desechados por no ajustarse a la finalidad de la búsqueda. De los trabajos recogidos se analizaron detenidamente 14 de ellos, a los cuales se hace referencia en el artículo de acuerdo al orden de aparición.

DISCUSIÓN

1.- Seguimiento de by-pass infrainguinal con vena.

En este tipo de revascularización han sido dos los artículos más influyentes con importantes aportaciones. Son los trabajos de Davies et al. (2005) y de Mofidi et al. (2007). Ambos son ensayos randomizados y controlados.

En el estudio desarrollado por Davies et al.⁽⁴⁾, se mantiene el eco-doppler como diagnóstico no invasivo de elección conservado unos criterios similares a los citados en la **Tabla I**. Sin embargo especula sobre varios aspectos controvertidos para los que no propone soluciones como cuándo intervenir, tipo de reparación o la duración del seguimiento.

La principal aportación del estudio concluye que la tasa de amputaciones, permeabilidad y salvamento a los 18 meses no son diferentes en el grupo de pacientes seguidos mediante eco-doppler respecto a los realizaron seguimiento mediante la clínica e índices tobillo/brazo. No siquiera aporta beneficios en la calidad de vida del paciente. Sin embargo la tasa de reintervenciones fue sustancialmente mayor en el grupo seguido por eco-doppler.

En el trabajo de Mofidi et al.⁽⁵⁾ también se mantienen los criterios hemodinámicas para catalogar a un injerto en riesgo. Lo que sugiere este grupo es que los injertos que presentan alteraciones en el eco-doppler a las 6 semanas tras al intervención desarrollaban una mayor tasa de oclusión y reintervención respecto a las que no presentaban defectos en ese momento.

Mofidi et al. también detectaron como las estenosis intermedias pueden estabilizarse e incluso regresar en revisiones posteriores⁽⁵⁻⁷⁾.

De esta forma concluyen que un eco-doppler a las 6 semanas predice la historia natural^(5,8) del injerto y selecciona a aquellos que requieren continuar con el seguimiento. Si en esa exploración con eco-doppler no se objetivan alteraciones consideran suficiente continuar con un seguimiento clínico.

De acuerdo con el trabajo publicado en 2004 por Armstrong et al.⁽⁹⁾, cuando se utilizan venas de miembros

Tabla II.

CRITERIOS PARA INJERTOS PROTÉSICOS DE RIESGO

- VPS > 300 cms/seg.
- Ratio de VPS > 3.
- VPS < 45 cms/seg.
- Flujo monofásica a través del injerto.

superiores para revascularizar los inferiores, éstas son propensas a desarrollar estenosis y aneurismas fácilmente detectables mediante eco-doppler, obteniendo una permeabilidad de 91% a largo plazo.

Si nos atenemos a las recomendaciones recogidas en la TASC II ⁽¹⁰⁾, éstas establecen la necesidad de seguimiento clínico asociado al índice tobillo-brazo cada 6 meses durante al menos dos años. Su principal fuente para esta recomendación son las aportaciones de Davies et al. ya que aún no había sido publicado el trabajo de Mofidi et al.

2.- Seguimiento de by-pass con injerto protésico.

Cuando se utilizan injertos protésicos el seguimiento mediante eco-doppler no se acepta uniformemente ya que la calidad de la imagen y la fiabilidad de los diagnósticos no son óptimas. Los criterios para diagnosticar prótesis de riesgo son diferentes y se reflejan en la **Tabla II**.

En 2001, Calligaro et al. ⁽¹¹⁾ concluyeron que la utilidad del eco-doppler aumenta cuando la prótesis se utiliza para by-pass femorotibial y disminuye cuando es el sector poplíteo el que se revasculariza.

3.- Seguimiento de angioplastia con stent.

En este seguimiento podemos detectar reestenosis del 50% o mayores cuando el índice tobillo-brazo experimenta descensos importantes.

Sin embargo cuando se utiliza el eco-doppler es preciso valorar la velocidad pico sistólica en la porción proximal, media y distal al stent. En este caso se asociaría a reestenosis un ratio de 2-2.5 y pérdida de la inversión diastólica de la onda de flujo.

4.- Seguimiento de angioplastia sin stent.

Ascher et al. en 2007 ⁽¹²⁾, establecen que el volumen de flujo de arteria poplíteo es un buen predictor de trombosis tras este tipo de revascularización. De hecho recomiendan que si en el postoperatorio inmediato éste fuese inferior a 100 ml/min no se revierta el efecto de la heparina y se realicen compresiones intermitentes sobre el gastrocnemio.

5.- Seguimiento del sector aortoiliaco

El seguimiento de la revascularización en este sector presenta peculiaridades importantes (calcificación, gas intestinal, obesidad, etc). Para la valoración de arterias nativas se utilizan como parámetros el ratio de velocidad pico sistólica y las características de la onda de flujo en la arteria femoral común.

En el trabajo de Uberoi et al. publicado en 2002 ⁽¹³⁾ que versa sobre el seguimiento de stent en este sector, se establece la relación de la reducción del diámetro de flujo mayor del 50% con estenosis significativas. Establecen así mismo que asociación del ratio de velocidad pico sistólica con la medición directa de la luz del vaso presenta un sensibilidad de 100% y un especificidad del 93%.

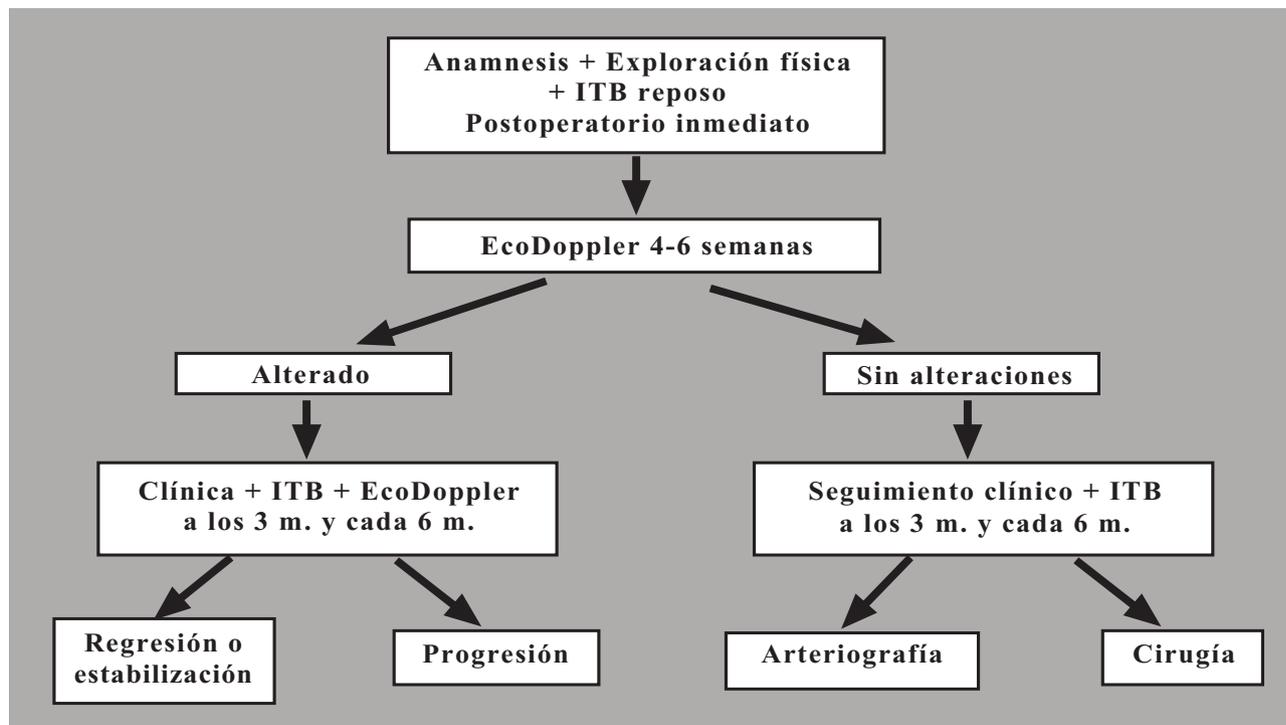


Figura 1.- Algoritmo

La valoración indirecta del sector se puede realizar mediante las características de la onda de flujo en la arteria femoral común. Estas deben ser en condiciones normales: trifásica o bifásica, ventana espectral nítida, ausencia de flujo diastólico final y velocidad pico sistólica inferior a 110-140.

Si la arteria femoral superficial fuese patológica se podría comportar como un factor de confusión.

CONCLUSIONES

La tasa de amputaciones, permeabilidad y salvamentos a los 18 meses en los pacientes seguidos mediante eco-doppler no difiere significativamente de los pacientes que se incluyen dentro de programas de seguimiento clínico mediante anamnesis, exploración física e índice tobillo/brazo. Sin embargo, un estudio ecográfico a las 6 semanas predice la historia natural de un by-pass con vena de forma que establece los pacientes que se beneficiarían del seguimiento ecográfico. Con esta estrategia se reducirían los costes asociados y la tasa de reintervenciones.

La mayoría de los autores acepta la utilidad del eco-doppler para el seguimiento de injertos venosos y reparación endovascular, mientras que para los injertos protésicos su utilidad resulta más controvertida.

Sólo se deberían plantearse el estudio arteriográfico y la opción quirúrgica en aquellas lesiones que experimentan una progresión en los sucesivos controles ecográficos⁽¹⁴⁾. Mientras que las lesiones que se estabilizan deberían ser reevaluadas periódicamente mediante la clínica, los pulsos periféricos y el ITB.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Transatlantic Inte-Society Consensus (TASC), Transatlantic Inte-Society Consensus Working group. Supplement to J Vasc Surg, Jan 2000.*
2. Landry GJ, Liem TK, Mitchell EL, Edwards JM, Moneta GL. "Factors affecting symptomatic vs asymptomatic vein graft stenoses in lower extremity bypass grafts". *Arch Surg* 2007 Sep; 142(9): 848-54.
3. Bertschinger K, Cassina PC, Debatin JF, Ruehm SG. "Surveillance of peripheral arterial bypass grafts with three-dimensional MR angiography: comparison with digital subtraction angiography". *AJR Am J Roentgenol* 2001 Jan; 176(1): 215-20.
4. Davies AH, Hawdon AJ, Sydes MR, Thompson SG; VGST Participants. "Is duplex surveillance of value after leg vein bypass grafting? Principal results of the Vein Graft Surveillance Randomised Trial (VGST)". *Circulation* 2005 Sep 27; 112(13):1985-91.
5. Mofidi R, Kelman J, Berry O, Bennett S, Murie JA, Dawson AR. "Significance of the early postoperative duplex result in infrainguinal vein bypass surveillance". *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 34(3):327-32.
6. Mills JL Sr. "Infrainguinal vein graft surveillance: how and when". *Semin Vasc Surg* 2001 Sep; 14(3):169-76.
7. Mills JL Sr; Wixon CL, James DC, Devine J, Westerband A, Hughes JD. "The natural history of intermediate and critical vein graft stenosis: recommendations for continued surveillance or repair". *J Vasc Surg* 2001; 33(2):273-80.
8. Carter A, Murphy MO, Halka AT, Turner NJ, Kirton JP, Murray D, Bodill H, Millar ML, Mason T, Smyth JV, Walker MG. "The natural history of stenoses within lower limb arterial bypass grafts using a graft surveillance program". *Ann Vasc Surg* 2007; 21(6):695-703.
9. Armstrong PA, Bandyk DF, Wilson JS, Shames ML, Johnson BL, Back MR. "Optimizing infrainguinal arm vein bypass patency with duplex ultrasound surveillance and endovascular therapy". *J Vasc Surg.* 2004; 40(4):724-31.
10. *Transatlantic Inte-Society Consensus II (TASC II), Transatlantic Inte-Society Consensus Working group. Eur J Vasc Endovasc Surg, Vol. 3. Supplement 1. 2007.*
11. Calligaro KD, Doerr K, McAfee-Bennett S, Krug R, Raviola CA, Dougherty MJ. "Should duplex ultrasonography be performed for surveillance of femoropopliteal and femorotibial arterial prosthetic bypasses?". *Ann Vasc Surg* 2001; 15(5):520-4.
12. Ascher E, Hingorani AP, Marks NA. "Popliteal artery volume flow measurement: a new and reliable predictor of early patency after infrainguinal balloon angioplasty and subintimal dissection". *J Vasc Surg* 2007; 45(1):17-23.
13. Uberoi R, Sarker B, Coleman J, Mudawi A, Ashour H. "Duplex follow-up of aorto-iliacs stents". *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23:331-5.
14. Müller-Hülsbeck S, Order BM, Jahnke T. "Interventions in infrainguinal bypass grafts". *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006; 29(1):17-28.
15. Fasih T, Rudol G, Ashour H, Mudawi A, Bhattacharya V. "Surveillance versus nonsurveillance for femoro-popliteal bypass grafts". *Angiology* 2004; 55(3):251-6.
16. Ferris BL, Mills JL Sr, Hughes JD, Durrani T, Knox R. "Is early postoperative duplex scan surveillance of leg bypass grafts clinically important?". *J Vasc Surg* 2003; 37(3):495-500.
17. Teo NB, Mamode N, Murtagh A, Breslin P, Pollock JG. "Effectiveness of surveillance of infrainguinal grafts". *Eur J Surg* 2001; 167(8):605-9.
18. Ihlberg LH, Mätzke S, Albäck NA, Roth WD, Sovijärvi AR, Lepäntalo M. "Transfer function index of pulse volume recordings: a new method for vein graft surveillance". *J Vasc Surg* 2001; 33(3):546-53.
19. Kirby PL, Brady AR, Thompson SG, Torgerson D, Davies AH. "The Vein Graft Surveillance Trial: rationale, design and methods. VGST participants". *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1999; 18(6):469-74.
20. Jong JM, Beach KW, Primozich JF, Bergelin RO, Caps M, Chan CH, Strandness DE Jr. "Vein graft surveillance with scanhead tracking duplex ultrasound imaging: a preliminary report". *Ultrasound Med Biol* 1998; 24(9):1313-24.
21. McCarthy MJ, Olojugba D, Loftus IM, Naylor AR, Bell PR, London NJ. "Lower limb surveillance following autologous vein bypass should be life long". *Br J Surg* 1998; 85(10):1369-72.
22. Ihlberg L, Luther M, Tierala E, Lepäntalo M. "The utility of duplex scanning in infrainguinal vein graft surveillance: results from a randomised controlled study". *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 16(1):19-27.



LOS TRASPLANTES DEL MITO A LA ACTUALIDAD (I)

del Castillo-Olivares J L

Profesor Emérito de Cirugía de la U.A.M.
Hospital Universitario Clínica Puerta de Hierro. Madrid.

Correspondencia:

JL DEL CASTILLO OLIVARES
casticrgh@castillo-olivaresjl.com

Los trasplantes de órganos constituyen un logro terapéutico, vinculado históricamente al propio desarrollo cultural de la Humanidad, y a su irrefrenable deseo de perpetuarse y de alcanzar el no morir. Al comenzar un nuevo milenio se hace necesario reflexionar sobre esta técnica, la de los trasplantes, surgida, al menos experimentalmente, en los albores del siglo XX. El trasplante de órganos vitales tiene una apretada historia. Hace solamente cinco décadas, médicos del Hospital Peter Bent Brigham de Boston realizaban el primer trasplante renal con éxito entre hermanos idénticos, es decir, sin barreras inmunológicas. Cinco años más tarde se realizaba entre hermanos no idénticos.

Estos dos últimos acontecimientos tienen especial importancia, si consideramos las barreras inmunológicas contra las que se realizaron, y sobre todo, lo poco que se sabía para tratar de evitarlas. La década de los sesenta marca el inicio de los trasplantes hepáticos y cardíacos; en 1967 se llevó a cabo con éxito el primer trasplante cardíaco, hecho que conmocionó al mundo. Al abordar el origen e historia de los trasplantes, desde una visión retrospectiva, se hace necesario examinar el papel que el trasplante de órganos ha representado en el desarrollo de la Medicina moderna y en la propia sociedad, basado ante todo en los principios de Hipócrates, padre de la Medicina. El imploró a los médicos seguir aquellos métodos que beneficiaran a los pacientes, y a impartir el arte de la enseñanza de ésta a los demás

Los trasplantes de órganos y tejidos se encuentran plenamente incluidos dentro del arsenal terapéutico actual, influyendo notablemente sobre áreas claramente diferenciadas:

- Sobre los pacientes.
- Sobre la Ciencia, contribuyendo al desarrollo de ésta, por su influencia sobre nuevas áreas del conocimiento.
- Sobre la propia sociedad, por sus implicaciones éticas, legales, sociales y económicas; y finalmente, por su influencia en el avance de la educación médica.

Los trasplantes han sido sometidos a debate y es universalmente aceptado por casi todas las culturas y confesiones

religiosas, aunque la discusión sobre la liberalización de los programas de trasplante todavía existe en el mundo y, por supuesto, nuestro país ha sido pionero en su desarrollo.

La técnica, la legislación y la sociedad han superado todas las dificultades inherentes a la realización de los trasplantes, respondiendo a preguntas como:

- ¿Tiene el médico el derecho moral de aceptar de un individuo sano un órgano que, obviamente hay que amputarle de su propio cuerpo, y darlo como regalo para prevenir la muerte de otro?.
- ¿Tiene el cirujano derecho a obtener un hígado, un corazón o un riñón de un cadáver con objeto de practicar lo que Elkindon, en 1964, llamó canibalismo, palabra muy usada durante la guerra de Corea, a un arte que consistía en construir nuevos coches con partes obtenidas de otros vehículos inútiles o usados?

Durante muchos años estas cuestiones han sido motivo de Simposios y discusión entre médicos, juristas y moralistas. A pesar de todos los esfuerzos desarrollados para realizar un análisis del problema, existen discusiones francas y conceptos muy individualistas, con opiniones para todos los gustos.

La tecnología de los trasplantes, en continua evolución, va a añadir innovaciones quiméricas impensables hace pocos años. La introducción a corto plazo de los xenoinjertos y el establecimiento de bancos de órganos animales, sin lugar a duda, va a dar respuesta a la creciente demanda de órganos; sin embargo, planteará cuestiones que conmocionen a nuestra sociedad, y para ello se hará necesaria una preparación ética, social y legislativa.

En la situación actual se hace necesario reflexionar sobre los logros obtenidos, el presente del trasplante y el futuro del mismo; una mejor tecnología y el desarrollo y aplicación de nuevas drogas ha producido un desequilibrio entre la oferta y la demanda. El número de donantes se ha incrementado significativamente en Europa, y especialmente en nuestro país, donde las donaciones han continuado creciendo, así como el número de trasplantes por millón, siendo esta última cifra casi



*Rinoplastia
realizada de
la piel del
brazo.
Gaspare
Tagliacozzi
(1546-1599).*

el doble de la europea, gracias a la Organización Nacional de Trasplantes (O.N.T.), y al esfuerzo de los profesionales sanitarios involucrados.

Origen de los trasplantes

Los relatos sobre el origen de los trasplantes de órganos han quedado plasmados en las antiguas tradiciones y manuscritos, en la propia mitología griega y en la formación de Quimeras. La Quimera era un monstruo que tenía la cabeza de león, el cuerpo de cabra y la cola de dragón, y que echaba fuego y llamas por la boca. Era hija de Tifón y de Echidna, que tuvieron además otros hijos, como el can Cerbero, la Hidra de Lerma, la Esfinge y el León de Nemea. Beloforonte combatió este monstruo y lo destruyó, trasplantando partes de animales al hombre como algo mágico.

La Leyenda Aurea

Los trasplantes, desde la antigua China y las antiguas tradiciones cristianas hasta la Era Moderna, han quedado reflejados en tablas, pinturas y relatos, como la tradicional Leyenda Aurea o milagro de San Cosme y San Damián. En ella se muestra cómo los Santos reemplazaron una pierna, extraída del cadáver de un hombre de color: "... El papa Félix, abuelo de San Gregorio, construyó en Roma una magnífica iglesia en honor de los santos Cosme y Damián. Un hombre encargado de la limpieza y vigilancia de este templo, cayó enfermo de cáncer que al cabo de cierto tiempo corroyó totalmente la carne de una de sus piernas. Cierta noche, mientras dormía, soñó que acudían a su lecho los santos Cosme y Damián provistos de medicinas y de los instrumentos necesarios para operarle; pero, antes de proceder, uno de ellos preguntó al otro: - ¿Donde podríamos encontrar carne sana y apta para colocarla en el lugar que va a quedar vacío al quitarle la podrida, que rodea los huesos de este hombre?. El otro contestó: -" Hoy mismo han enterrado a un moro en el cementerio de "San

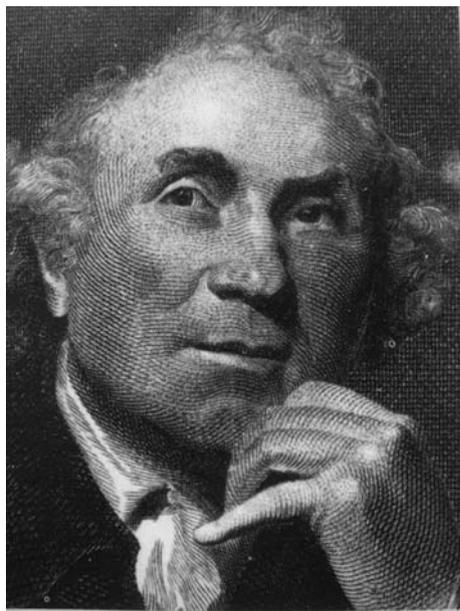
Pedro ad Vincula"; ve allí, extrae de una de las piernas del muerto la que le haga falta, y con ella supliremos la carroña que tenemos que extraerle a este enfermo". Uno de los santos fue al cementerio, pero, en vez de cortar al muerto la carne que pudiera necesitar, cortóle una de sus piernas y regresó con ella ...". Una versión hispana es el célebre Milagro de Calanda, atribuido a la Virgen del Pilar.

La historia y desarrollo de los trasplantes se encuentra vinculada a los primeros intentos reparadores que dieron origen a la Cirugía Plástica, reflejados en los trabajos de aquel cirujano de Bolonia, Gaspar Tagliacozzi (1545-1599). Este, en su libro *De Curtorum Chirurgia per Insitionem* (Cirugía de la Mutilación y del Injerto, 1596), describe la técnica del injerto de piel - colgajo de Tagliacozzi; con esta técnica reparaba la nariz a partir de la piel del antebrazo. Este método, según Brancas de Sicilia, tuvo su origen en los antiguos cirujanos plásticos de la India, descrito en los manuscritos de Sushruta, usando en muchos casos a esclavos jóvenes, como donantes. Es de destacar que Tagliacozzi nunca usó aloinjertos de piel, pues creía en el Poder y Fuerza del individuo, intuyendo lo que años después sería descrito y reconocido como fenómeno biológico de primera magnitud: "El rechazo". Este trabajo pionero de Tagliacozzi fue recogido, posteriormente, por John Hunter, que realizó injertos de piel, de testículo y de ovario; incluso llegó a establecer, por primera vez, el término Trasplante, proveniente de su uso en el reino vegetal. Los trabajos del cirujano de Bolonia, basados en las antiguas descripciones indias, renacieron durante la expansión del Imperio británico en el subcontinente asiático; un ejemplo es la no muy bien conocida historia de Sir Wiston Churchill, donando piel de su antebrazo a un hermano suyo, oficial herido durante la guerra del Sudán, en 1898. Él la describe y se encuentra referida en el libro de J. Marquis Convers.

Un acercamiento más científico a los trasplantes, fue el de Giuseppe Baronio (1759-1811), que realizó con éxito injertos de piel entre ovejas, según refiere Bert, en 1863. Quizás, uno de los primeros grupos de investigadores en este campo fue el de Paul Bert, discípulo de Claude Bernard; en su Tesis *De la Graffe Animale* (1878), traducida al inglés en 1943, revisó la literatura sobre experimentación animal, describiendo una serie de trabajos suyos en *The Siamese Grafts*. En 1869, relanza los injertos de piel, como médico interno en el Hospital Necker de París, describiendo ante la Sociedad Imperial, el éxito obtenido al cubrir superficies de granulación con epidermis. Otros autores de la época, Ollier en 1872 y Lawson en 1870, describen resultados parecidos. Los primeros trasplantadores de piel no distinguen, realmente, entre los injertos obtenidos de un mismo individuo de aquellos provenientes de otros (Reverdin, 1872). Se usaron aloinjertos y xenoinjertos por razones terapéuticas, durante finales del siglo pasado, sin que en muchos casos hayan sido publicados.

Etapas en el desarrollo de los Trasplantes

Desde un punto de vista didáctico podríamos dividir la historia de los trasplantes, en varias etapas bien definidas: Una primera, desde sus más ocultos orígenes, que roza la tradición, la fantasía y el relato literario, para entrar de lleno en la historia. Una segunda, la Era de los aloinjertos, que da lugar al desarrollo de la Ciencia inmunológica. En tercer lugar, la que podríamos llamar de desarrollo técnico médico-quirúrgico, otra de desarrollo farmacoterapéutico, con todas sus implicaciones, y finalmente, paralelas y complementarias a las anteriores, las que han supuesto un desarrollo legislativo y organi-



William Hunter, pionero experimental de los trasplantes.

zativo, basado en la convicción de los profesionales y de las fuerzas sociales sobre la importancia, bondad y ética del procedimiento, conduciendo a la sociedad y a la Administración a su aceptación, sin reservas, y a su inclusión dentro del arsenal terapéutico.

El trasplante de órganos ha sido potenciado con el desarrollo de nuevos materiales, Biomateriales, en un esfuerzo multidisciplinario que ha dado lugar a la puesta en marcha de Técnicas de Asistencia que podríamos llamar Pre-Trasplante; entre éstas cabe destacar, la Diálisis renal y la Asistencia Circulatoria, en los últimos tiempos. No debemos olvidar en esta evaluación histórica de los trasplantes el nacimiento de nuevas técnicas que incorporan los llamados Xenoinjertos, como alternativa, fruto del desarrollo de nuevas drogas Inmunosupresoras y de la posible manipulación genética, con el establecimiento de lo que podríamos llamar Quimeras de sangre y Bancos de órganos. En esta introducción a los trasplantes creo necesario definir los conceptos que vamos a manejar y que han evolucionado a través de los tiempos:

- Autógeno-Autólogo: Trasplante en el mismo individuo.
- Aloinjerto-homoinjerto: Entre individuos de la misma especie.
- Heterólogo-heteroinjerto-xenoinjerto: Entre sujetos de distinta especie.

La Era de los aloinjertos

Los trasplantes están vinculados o tienen su origen, en los primitivos injertos de piel como técnica reparadora. En los primeros tiempos, incluso cirujanos como Reverdin publicaron éxitos, no sólo con los aloinjertos sino también con los xenoinjertos. Esta denominada Era de los aloinjertos fue confusa, plagada de trabajos y publicaciones sobre intentos de trasplantar cualquier órgano, desde extractos de tiroides, el caso de Kocher premio Nobel, en 1909, hasta los intentos de Brown-Sequard tratando de rejuvenecer a individuos, injertando extractos de testículos de cobaya, constituyendo lo que se llamó a finales del XIX, la Organoterapia.

A principios del siglo XX, autores como G. Schone y Erich Lexer de Jena constataron que la no tolerancia de los aloinjertos era inevitable, e incluso el científico danés Hensen, sugirió que el rechazo era un hecho inmunológico.

Hacia la Era Moderna de los trasplantes.

Se caracteriza como el Perfeccionamiento de la técnica quirúrgica. La técnica del trasplante de órganos sólidos, tal y como la concebimos en la actualidad, ha sido consecuencia del desarrollo de hechos y hallazgos fundamentales, que incluyen: las suturas vasculares por Alexis Carrel, los grupos sanguíneos, por Carl Landsteiner, las bombas de perfusión y circulación extracorpórea, C. Lindbergh y Gibbon Jr., y el desarrollo de la Inmunología y del tipaje de tejidos, por P. Medawar, J. Dausset y Terasaki, las técnicas de asistencia renal, riñón artificial por W. Kolf, y circulatoria, y finalmente, el desarrollo de las drogas antirrechazo, dentro de un marco hospitalario, con el entusiasmo de excelentes profesionales de la Medicina y de la Cirugía.

Las suturas vasculares. Un hecho fundamental, fue el desarrollo de las suturas vasculares por Alexis Carrel, emigrante francés (1873-1944), que dió como resultado el poder realizar un trasplante cardíaco heterotópico, (fuera de su lugar fisiológico), al suturar los grandes vasos de un corazón donante, a la carótida y yugular del perro receptor; el corazón permaneció latiendo durante varias horas. Estos trabajos le valieron el Premio Nobel de Medicina en 1912. Alexis Carrel, continuó el trabajo que había iniciado en su laboratorio de Lyon, junto a C. Guthrie, en el laboratorio de fisiología Hull de la Universidad de Chicago; un método que tenía por objeto suturar los vasos sanguíneos, llegando a realizar una serie de extraordinarios experimentos para aquella época, el Trasplante de Organos.. Él continuó su trabajo en el Instituto Rockefeller, y fue capaz de describir la problemática surgida, desde el punto de vista biológico, sin llegar a establecer conclusiones, intuendo que algún día se podría llegar a realizar, como rutina, el trasplante de órganos.

BIBLIOGRAFÍA

Cuervas-Mons V, del Castillo-Olivares JL editores. Introducción al trasplante de órganos y tejidos. 2ª ed Arán ediciones, Madrid 1999.



LOS TRASPLANTES DEL MITO A LA ACTUALIDAD II

del Castillo-Olivares J L

Profesor Emérito de Cirugía de la U.A.M.
Hospital Universitario Clínica Puerta de Hierro. Madrid.

Correspondencia:
JL DEL CASTILLO OLIVARES
casticrgh@castillo-olivaresjl.com

El Trasplante Cardíaco.

Alexis Carrel (1873-1944), emigrante francés, continuó el trabajo que había iniciado en su laboratorio de Lyon, junto a C. Guthrie en el laboratorio de fisiología Hull de la Universidad de Chicago; un método que tenía por objeto suturar los vasos sanguíneos, llegando a realizar una serie de extraordinarios experimentos para aquella época, el Trasplante de Órganos. La finalidad de estos trabajos consistió en perfeccionar la técnica quirúrgica que dió como resultado el poder realizar un trasplante cardíaco heterotópico, al suturar los grandes vasos de un corazón donante a la carótida y yugular del perro receptor; el corazón permaneció latiendo durante varias horas, quedando reflejado en alguna comunicación de la época. La prensa de aquel entonces, como aquella que encabezaba la primera página de una importante revista, lo describía de la siguiente forma: ¿Puede el hombre derivar la sangre a otros órganos a voluntad?

El trasplante ortotópico cardíaco no podría haber realizado sin la contribución importantísima, y que en nuestra opinión hubiera merecido el galardón del Premio Nobel, del desarrollo de la Circulación Extracorpórea por Gibbon Jr., como soporte de la función cardiorrespiratoria. El origen de la investigación de esta técnica se remonta a la época de Alexis Carrel y Charles A. Lindberg, en 1927. Éste, tras su viaje trasatlántico en solitario, en el Spirit of St. Louis, (sufrió el secuestro de su hijo), encontró a su cuñada que había enfermado gravemente, debido a una cardiopatía valvular. El médico que la atendía le indicó que "...si existiera alguna técnica que permitiera visualizar la válvula enferma, podría ser corregida la función y producir la curación". Lindberg invirtió gran parte de su tiempo y dinero en el desarrollo de una bomba de rodillos y en un oxigenador, capaces de sustituir la función cardiorrespiratoria. No fue casualidad que entrara en contacto con el Dr. Alexis Carrel, con quien trabajó en el laboratorio de éste. La primitiva máquina de Circulación Extracorpórea o de perfusión de órganos quedó plasmada en una fotografía de la época en la revista Time. Con este aparato fueron capaces de perfundir órganos durante cuarenta días. Estos investigadores advirtieron la

gran dificultad que podría suponer el control de la hemorragia y de los fenómenos de coagulación, si se aplicara esta técnica. Independientemente. J. H. Gibbon desarrolló el Pump-Oxygenator o bomba corazón-pulmón, poco antes del comienzo de la Segunda Guerra Mundial. La década de los sesenta supuso el perfeccionamiento de las técnicas de circulación extracorpórea, que permitieron iniciar los programas de trasplante cardíaco ortotópico.

Hacia la terapia inmunosupresora

Sorprendentemente, en la historia de la humanidad los conflictos bélicos han contribuido, como único aspecto positivo, a aportar nuevos avances tecnológicos que han beneficiado finalmente a ésta. Así, la segunda guerra mundial introdujo nuevos problemas clínicos, quemaduras masivas y nuevas formas de fracaso renal, aportando conocimientos que aceleraron el entendimiento de las bases biológicas de los trasplantes y los primeros intentos terapéuticos, especialmente, sobre el riñón, incluyendo la diálisis renal, desarrollada por W. Kolff, y los injertos de piel. Como consecuencia de la contienda, se produjo la necesidad imperiosa de tratar las terribles quemaduras en manos y cara de los pilotos de caza británicos derribados, y de los fallos renales agudos producidos. El Medical Research Council (UK), realizó un gran esfuerzo investigador: el denominado "Crush síndrome", el equilibrio electrolítico y los antibióticos, que permitieron conocer más a fondo su fisiopatología, creándose la Unidad de quemados del Royal Infirmary de Glasgow.

Por aquellos días, un investigador, Peter B. Medawar, que había participado en los trabajos del Medical Research Council, sobre el efecto del ácido tánico en el tratamiento de las quemaduras, mostró un gran interés por los problemas de los injertos de piel como tratamiento de éstas. En un simple experimento, junto con Thomas Gibson, observó que un segundo injerto de piel de padre a hijo, que sufría quemaduras, era rechazado más rápidamente que el primero, publicando este trabajo en 1943, en el que describía la causa del rechazo como un mecanismo inmunológico inexplicable. Cuando

tomó posesión de su laboratorio en Oxford, repitió estas observaciones básicas en conejos, describiendo este fenómeno como mecanismo de Inmunidad adquirida activa. Posteriormente, en 1948, y fruto de un programa del Ministerio de Agricultura británico, pudo demostrar cómo en terneros idénticos no se producía rechazo cuando se les injertaba piel de uno a otro. Este trabajo lo repitió Medawar en ratones, encontrando que una inyección neonatal de tejido alógeno en un ratón recién nacido inducía cierta tolerancia y aceptación permanente de los injertos de piel.

Hacia la tipificación de tejidos.

A comienzos de los años sesenta se suceden una serie de hechos que van a revolucionar el mundo de los trasplantes. El primero de ellos fue la puesta a punto de la tipificación de tejidos, método que permitió seleccionar con cierta garantía al donante y al receptor. Carl Landsteiner había sugerido, en su lección como Premio Nóbel en 1931, la posibilidad de investigar en grupos de tejidos similares a los sanguíneos, que él había descrito anteriormente. Gorer, en Londres, obtuvo la primera evidencia en ratones de la existencia de un sistema llamado por Snell en los E.E.U.U., como de histocompatibilidad. Jean Dausset, en 1952, Premio Nóbel en 1980, Van Rood, Rose y Payne, independientemente, detectaron e identificaron anticuerpos en sueros de pacientes trasfundidos el primero, y en el de múltiples segundos, desarrollando Paul Terasaki, más tarde, los tests de identificación pertinentes, constituyendo la técnica denominada Tipaje de Tejidos.

El Tipaje de Tejidos en España.

El Dr. Miguel Kreisler, a principios de los años setenta, residente de Medicina en la Clínica Puerta de Hierro, después de una estancia en el laboratorio del Dr. Terasaki en U.S.A., aprendió la técnica del tipaje de tejidos. El trajo al incipiente laboratorio de Inmunología de la Clínica, los sueros que permitieron establecer esta técnica. Él, junto al nefrólogo Julio Botella, Jefe del Servicio de esta especialidad fundaron el Madrid Trasplante, al que se añadieron los hospitales de la Fundación Jiménez Díaz, La Paz y la Princesa de Madrid, así como el Clínico de Alicante. Posteriormente, el Madrid Trasplante se unió al France Transplant y de alguna forma, junto al S.I.A.T (Servicio de Información y Ayuda al trasplante, fundado por el Dr. Castillo-Olivares, con la colaboración de la Asamblea de Madrid de la Cruz Roja Española), fueron el origen de la Organización Nacional de Trasplantes (O.N.T). Los doctores Botella y Kreisler fallecieron hace pocos años, a una temprana edad. Nuestro reconocimiento para ellos.

El Trasplante cardíaco en el mundo.

La primera descripción de trasplante cardíaco ortotópico fue realizada por Goldberg en 1958. El primer trasplante cardíaco clínico fue realizado por C. Barnard, el 3 de diciembre de 1967, en el Grooter Schurr Hospital de Ciudad del Cabo. Cuando Barnard reanimó el corazón trasplantado gritó, en african, "Jesus, I dit gant werk!!!!, "Jesús ésto funciona". Este trasplante fue publicado en la Revista, "South African Medical Journal". Este hecho estimuló la realización de cerca de 100 trasplantes en todo el mundo, durante el año siguiente; uno



Figura 1.- Conferencia del doctor Alexis Carrel en el hospital Broca, en París en 1913.

de ellos en la Clínica La Paz de Madrid, sin éxito. En enero de 1968 se inició el programa clínico de la Universidad de Stanford, por los doctores Lower y Shunway, que en fueron pioneros en esta técnica. Barnard realizó su trasplante después de una estancia con estos cirujanos. Durante este año, el trasplante cardíaco clínico fue seguido de fracaso, llegándose a publicar en la revista "Life", un editorial titulado, "El trasplante cardíaco ha fracasado". Ellos potenciaron esta técnica que se creía abandonada por los fracasos del primer año y que ha continuado en activo desde entonces. El cirujano francés (el gran patrón) Charles Dubost, realizó con éxito un trasplante en aquel primer año, en un monje, que sobrevivió. Los fracasos iniciales del trasplante cardíaco se debieron a la falta de una técnica que permitiera realizar un diagnóstico preciso y temprano del rechazo. El grupo de Stanford, liderado por los doctores Shunway y Lower continuaron trabajando en este programa y aplicaron la técnica de la biopsia endomiocárdica. El doctor Philip Caves, en 1972, de origen galés y becado por la Universidad de Stanford, modificó e hizo flexible el biotomo de Konno-Sakakibara, y fue el introductor de la técnica de la biopsia endomiocárdica; ésta permite tomar muestras en la cavidad ventricular derecha a través de la vena yugular y diagnosticar tempranamente el rechazo. El instrumento de Caves-Schultz fue diseñado, especialmente, para introducirlo percutáneamente por vía endovenosa al ventrículo derecho. "Caves PK, et al: New instrument for transvenous cardiac biopsy. Am J Cardiol 33: 264-267, Feb 1974". Esta técnica, en agosto de 1972, fue introducida en el programa de trasplante cardíaco de la Universidad de Stanford, contribuyendo de una forma significativa, junto a las aportaciones de la Dra. Margaret Billingham, a la prevención temprana del rechazo. Ésta, del mismo grupo de la Universidad de Stanford, desarrolló la metodología y los conceptos histopatológicos capaces de diagnosticar de una forma temprana el rechazo del injerto. "Billingham ME: Some recent advances in cardiac pathology. Hum Pathol 10(4): 367-386 July 9, 1979".

La incorporación de la biopsia, así como el desarrollo de nuevas drogas inmunosupresoras, especialmente la Ciclosporina, supuso la reactivación de los programas de Trasplante cardíaco, en los comienzos de la década de los ochenta, que podríamos sin duda calificar como del boom de los trasplantes. La bondad de los resultados obtenidos sobrepasaron las expec-



Figura 2.- Norman Shumway, posiblemente el cirujano que más contribuyó al desarrollo del trasplante cardíaco.

tativas y fueron el motor que impulsó el desarrollo e incremento de otros, como los de córnea, hígado, renales y pancreas. Hoy día, el trasplante cardíaco es una técnica establecida, con sus indicaciones y contraindicaciones, creándose la International Society for Heart Transplantation, que tiene su revista especializada, Heart Transplantation, cuyo Presidente honorario fue Norman Shumway, en reconocimiento a su trabajo pionero.

En el año 1981, esta Sociedad estableció un Registro voluntario de datos de todos aquellos Centros que llevan a cabo programas de trasplante cardíaco en el mundo. Desde entonces, el Registro ha recibido información de trasplantes, al que han contribuido numerosas instituciones. El seguimiento ha sido completo para el 93% de enfermos trasplantados en los E.E.U.U., y del 86% para los realizados fuera de él, siendo la supervivencia de un 79,1% en el primer año, del 67,8% a los cinco años y del 55,8% a los 10 años. Posteriormente, se incluyeron en este Registro los trasplantes pulmonares y cardiopulmonares

Trasplante cardíaco heterotópico (TxCH)

“Losman JG, Barnard CN. Heterotopic heart transplantation: A valid alternative to orthotopic transplantation. Results, advantages, and disadvantages. J Surg Res 1982; 32: 297.

El trasplante cardíaco heterotópico (TxCH) consiste en la implantación del corazón donante en una localización o en una situación diferentes de la anatómica normal y, a diferen-

cia del trasplante cardíaco ortotópico, no lleva aparejada la extirpación del corazón del receptor. El TxCH ha sido una de las primeras técnicas que se pusieron en práctica experimentalmente en la cirugía de los trasplantes, y la primera en lo relativo a la cirugía del trasplante cardíaco realizada por Carrel y Guthrie. En la década de los cuarenta Demikhov, investigador ruso, escribió un libro que no llegó a Occidente hasta 1962, en el que describía la realización de 24 variantes anatómicas de TxCH intratorácico.

“Demikhov VP. Experimental transplantation of vital organs. (Haigh B, trans). Consultants Bureau. New York, 1962”. En 1964, Reemtsma describió la utilización del corazón trasplantado en situación heterotópica como un circuito en paralelo con el del receptor; estudios continuados por McGough, por Moore y Ross, realizando estos últimos estudios fisiológicos de la preparación. La experimentación realizada por Losman y Barnard en Ciudad del Cabo demostraron la eficacia hemodinámica del TxCH, en un modelo realizado en monos, trabajo que culminó con la aplicación clínica de la técnica en 1974; primero como método de asistencia ventricular izquierda y, posteriormente, como soporte biventricular, en todo equivalente, al trasplante cardíaco ortotópico. El TxCH en su modalidad de asistencia ventricular izquierda fue aplicado a dos pacientes: uno falleció transcurridos 4 meses de la cirugía por infección, pero el segundo permanecía vivo y con excelente calidad de vida 8 años después de la intervención. En el seguimiento de estos casos se describieron arritmias graves en el corazón del receptor, incluso fibrilación ventricular, durante las cuáles el corazón trasplantado fue capaz de mantener eficazmente la circulación. Con esta experiencia el grupo de Ciudad del Cabo consideró pertinente abordar la asistencia biventricular mediante el TxCH, técnica en la que han basado su programa de trasplantes, siendo los que han poseído una experiencia más dilatada con ella en todo el mundo; experiencia que incluye dos heteroinjertos, uno de mandril y el segundo de chimpancé. Desde los años 50, el TxCH en su modalidad de asistencia ventricular izquierda experimental ha demostrado ser un excelente instrumento para el estudio de todo tipo de problemas relacionados con el trasplante cardíaco en general: la inmunosupresión, técnicas de diagnóstico del rechazo, técnicas de protección y preservación miocárdicas, etc., así como para el estudio de la denervación cardíaca, fundamentalmente en sus aspectos electrofisiológico y farmacológico. El hecho de no precisar circulación extracorpórea para su realización determina que esta técnica sea sencilla y tenga un bajo coste, aspectos que la hacen muy interesante para aplicaciones experimentales.

BIBLIOGRAFÍA

Cuervas-Mons V, del Castillo-Olivares JL editores. Introducción al trasplante de órganos y tejidos. 2ª ed Arán ediciones, Madrid 1999.

CONVOCATORIA DEL PREMIO DIONISIO DAZA Y CHACÓN

Como reconocimiento al mejor trabajo publicado en la
**REVISTA ESPAÑOLA
DE INVESTIGACIONES QUIRÚRGICAS,**
en los números de la Revista correspondientes al
año 2008



Dionisio DAZA y CHACÓN, vallisoletano, cirujano y médico, adquirió fama internacional durante la peste de Augsburgo de 1546. Cirujano de Maximiliano, abuelo del emperador Carlos I, de la reina Doña Juana de Castilla, hija de los reyes Católicos y madre de Carlos I; ejerció también como médico de cámara del príncipe Don Carlos y de Don Juan de Austria.

El jurado estará formado por el Comité de Redacción de la Revista y su fallo será inapelable.

El documento acreditativo se hará llegar al primer firmante del trabajo galardonado



REVISTA ESPAÑOLA DE INVESTIGACIONES QUIRÚRGICAS

Spanish Journal Surgical Research

Incluida en el Índice Médico Español (IME), Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS) y el Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal (Latindex)

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN

FILIACIÓN

Apellidos: Nombre:

Domicilio C.P-Ciudad:

Telf.: Fax: e-mail:

Trabajo: Institución. Servicio/Dpto:

c/ C.P-Ciudad:

Telf.: Fax: e-mail:

IMPORTE DE LA SUSCRIPCIÓN ANUAL año 2008: Gratuita

Fecha

Firma

ENVIAR A:

Prof. Carlos Vaquero Puerta[©]

Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina

Avda. Ramón y Cajal s/n • 47005 Valladolid (ESPAÑA)

Tel. y Fax.: (983) 42 30 94 • e-mail: cvaquero@med.uva.es