revista de la REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

VOLUM 8 - N.º 3 - SETEMBRE / DESEMBRE 1993

NORMES PER A L'ADMISSIÓ DE TREBALLS

1) Els originals, mecanografiats a doble espai i sense esmenes, s'enviaran a la Redacció de la Revista per triplicat. Hi figuraran els noms i cognoms dels autors, el centre o lloc de treball i l'adreça postal pertinent.

2) Segons el contingut, els treballs admesos es publicaran en alguna de les seccions següents: Articles, Originals d'Investigació i Cartes al Director. En la secció d'Articles es publicaran les conferències magistrals o els treballs d'interès científic general. Originals d'Investigació són els treballs concrets, notables per llur interès i novetat. Cartes al Director són breus comunicacions científiques o primícies de resultats.

3) Els articles podran tenir una extensió màxima de 16 fulls DIN A-4, mecanografiats a doble espai, inclouran un resum en l'idioma original i la seva traducció a l'anglès. La bibliografia es citarà amb l'ordre següent: autor o autors (cognoms i inicials dels noms), títol del treball, nom de la revista, volum, pàgines inicial i final i l'any de publicació.

4) Els Originals d'Investigació estaran redactats en català o castellà, tindran una extensió màxima de 16 fulls DIN A-4, a doble espai, i comprendran els apartats següents: A) Introducció, B) Material i Mètodes, C) Resultats, D) Discussió i/o Conclusions. S'inclourà un resum en l'idioma original i la seva traducció a l'anglès.

5) Figures i Taules. S'admetran les necessàries però llur espai comptarà en el de la totalitat del treball. Els peus de figura s'escriuran apart, amb identificació ben clara.

6) Les paraules «clau» del títol, per a guiatge dels bancs de dades, es seleccionaran i constaran subratllades al final del text.

NORMAS PARA LA ADMISION DE TRABAJOS

1) Los originales, mecanografiados a dobles espacio y sin enmiendas, se remitirán a la Redacción de la Revista por triplicado. Deberán figurar los nombres y apellidos de los autores, el centro o lugar de trabajo y la dirección postal pertinente.

2) Según el contenido, los trabajos admitidos se ubicarán en alguna de las siguientes secciones: Artículos, Originales de Investigación y Cartas al Director. En la sección de Artículos se publicarán las conferencias magistrales o los trabajos de interés científico general. Originales de Investigación son los trabajos concretos, notables por su interés y novedad. Cartas al Director son breves comunicaciones científicas o primicias de resultados.

3) Los Artículos podrán tener una extensió máxima de 16 hojas DIN A-4, a doble espacio, e incluirán un resumen en el idioma original y su traducción al inglés. La bibliografía se citará con el siguientes orden: autor o autores (apellidos e iniciales de nombres), título del trabajo, nombre de la revista, volumen, páginas inicial y final y año de publicación.

4) Los Originales de Investigación estarán redactados en catalán o castellano, tendrán una extensión máxima de 16 hojas DIN A-4, a doble espacio, y comprenderán los siguientes apartados: A) Introducción, B) Material y Métodos, C) Resultados, D) Discusión y/o Conclusiones. Se incluirá un resumen en el idioma original y su traducción al inglés.

5) Figuras y Tablas. Se admitirán las necesarias pero se contará su espacio en el de la totalidad del trabajo. Los pies de figura se escribirán aparte, con identificación bien clara.

6) Las palabras «clave» del título, para guía de los bancos de datos, se seleccionarán y constarán subrayadas al final del texto.

REVISTA DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

VOLUM VUITÈ - N.º 3 TERCER QUATRIMESTRE, 1993

JUNTA DIRECTIVA DE LA REIAL ACADÈMIA:

PRESIDENT: Josep Laporte i Salas
VICE-PRESIDENT: Jordi Gras i Riera
SECRETARI GENERAL: Joaquim Tornos i Solano
VICE-SECRETARI COMPTADOR: Josep A. Salvà i Miquel
TRESORER: Josep Sèculi i Brillas
BIBLIOTECARI: Jacint Corbella i Corbella
VOCALS: Josep Esteve i Soler
Jordi Sans i Sabrafen
SECRETARI D'ACTES: Alfons Gregorich i Servat
ARXIVER: Josep M. Massons i Esplugas
PRESIDENT D'HONOR: Belarmino Rodríguez i Arias

CONSELL DE REDACCIÓ DE LA REVISTA:

DIRECTOR: Francisco García de Valdecasas i Santamaría
SUB-DIRECTOR: Santiago Vidal i Sivilla
SECRETARI: Francisco Climent i Montoliu
CONSELLERS: Moisès Broggi i Vallès
Josep M.ª Calbet i Camarasa
Antoni Caralps i Riera
Manuel Carreras i Roca
Jacint Corbella i Corbella
Rafael Esteve de Miguel
Joan Gibert i Queraltó
Josep M. Massons i Esplugas
Dídac Parellada i Feliu
Domingo Ruano i Gil
Jordi Sans i Sabrafen
Joaquim Tornos i Solano

REDACCIÓ: Carme, 47 - 08001 Barcelona

PROPÒSITS EDITORIALS

Fonamentalment, el contingut de la Revista reflectirà les sessions, comunicacions i demés activitats científiques de la Reial Acadèmia. Tanmateix, les seves pàgines estaran obertes als treballs de col·laboració informats favorablement pel consell de redacció.

La publicació de la Revista serà cuatrimestral i el seu contingut es distribuirà en les seccions següents:

1) Articles.- En general es publicaran en aquesta secció les conferències pronunciades per acadèmics numeraris o corresponents o per personalitats sobresortints especialment invitades.

2) Originals d'Investigació.- En aquesta secció s'inclouran treballs originals d'investigació, notables per llur interès i novetat i estructurats com s'indica en les normes d'admissió.

3) Cartes al Director.- Seran comunicacions breus que aportin alguna investigació inicial, primícies de resultats o experiències personals en algun camp concret.

4) Temes d'Actualitat.

5) Noticies Acadèmiques.

6) Relació de publicacions i llibres rebuts.

PROPOSITOS EDITORIALES

Fundamentalmente, el contenido de la Revista será reflejo de las sesiones, comunicaciones y demás actividades científicas de la Real Academia. Sus páginas estarán abiertas también a los trabajos de colaboración favorablemente informados por el consejo de redacción.

La publicación de la Revista será cuatrimestral y su contenido se distribuirá en las siguientes secciones:

1) Artículos.- En general se publicarán en esta sección las conferencias pronunciadas por académicos de número o correspondientes o por personalidades relevantes especialmente invitadas.

2) Originales de Investigación.- Se incluirán en esta sección trabajos originales de investigación, notables por su interés y novedad y estructurados como se indica en las normas de admisión.

3) Cartas al Director.- Serán comunicaciones breves que aporten alguna investigación inicial, primicias de resultados o experiencias personales en algún campo concreto.

4) Temas de Actualidad.

5) Noticies Académicas.

6) Relación de publicaciones y libros recibidos.

ARTICLES

CLÍNICA DEL CÀNCER DE FETGE

J. Alsina i Bofill

Article pòstum, enviat pel Dr. Alsina i Bofill, el juliol de 1993, un mes abans del seu traspàs.

I. CARCINOMA HEPATOCEL·LULAR

Símptomes d'iniciació

Qui es deleixi per la paradoxa pot ben dir, sense exagerar gens, que la característica de la simptomatologia del càncer de fetge en el seu període inicial és precisament l'absència de qualsevol tret característic; i, fins i tot en la seva fase avançada, no és rar que el malalt consulti el metge simplement perquè "no es troba bé", sense més precisions. Si intenta especificar més, es queixarà potser d'una fluixedat general que, en el camp físic es tradueix per feblesa muscular, pèrdua d'iniciativa motora, cansament fàcil; i en el camp psíquic, per apatia, menor vivacitat intel·lectual i major labilitat emocional. Aquest quadre correspon, en línies generals, al de l'anomenada toxèmia neoplàstica o síndrome paraneoplàstica sistèmica que pot ésser produïda per qualsevol tumor maligne, sigui la que sigui la seva localització. Això és veritat, però també és veritat que en el carcinoma hepatocel·lular, més que en el metastàtic, s'observa amb especial freqüència i intensitat; i sol tenir, a més, un afegit específic: la pruïja.

Sota aquesta simptomatologia general gairebé sempre hom podrà detectar els símptomes i signes de l'hepatopatia tantes vegades subjacent i patogènicament determinant, l'hepatitis crònica convertida ja, o no encara, en cirrosi hepàtica. Com expressió de la lesió difusa dels hepatòcits, hi hauria en aquest cas icterícia –o si més no, hiperbilirubinèmia subclínica– i la manifestació dels trastorns derivats de la hipertensió portal. En alguns malalts el quadre cirròtic és tan expressiu que només els canvis físics del fetge detectats pel metge en palpar-lo o les anomalies enregistrades en els patrons ecogràfic i gammagràfic permetran posar en evidència l'aparició d'una segona i fatal hepatopatia. I no és pas impossible, ni extremament rar, que en un cirròtic el diagnòstic del càncer hepato-cel·lular no sigui més que una sorprenent troballa d'autòpsia.

Quan el tumor ha aparegut en el fetge prèviament sa, la icterícia i el quadre d'hipertensió portal són poc freqüents i sempre tardans; o sigui, que no apareixen fins que la neoplàsia ha afectat massivament l'òrgan. Però excepcionalment poden esser molt més precoços (fins i tot clínicament inicials) quan l'especial localització del tumor fa que aquest comprimeixi la vena porta o els conductes biliars. En el darrer cas la icterícia serà més o menys intensa segons el nombre i el calibre dels conductes comprimits. I si la neoplàsia creix inicialment en la convexitat del fetge, el quadre clínic pot esclatar, entre d'altres fenòmens, amb els signes

de compressió de les venes suprahepàtiques (síndrome de Budd-Chiari).

Període d'estat

A mesura que el procés avança, l'estat general del malalt s'afecta greument i ràpidament. S'afebleix i s'aprima, tant per la pèrdua de greix com per la reducció de la massa muscular. L'astènia és tan accentuada que al malalt només li ve de gust estar-se al llit. La pell, pansida i pàl·lida, agafa un color grisós i, de vegades, un tint subictèric. En uns mesos –mig any com a mitjana– el malalt va entrant en una fase de caquèxia, però no és impossible que la neoplàsia sigui de tal malignitat que produeixi la mort abans que la desnutrició hagi arribat a un grau tan acusat com és l'habitual.

Dins la vaguetat del quadre clínic l'únic símptoma que el malalt pot percebre i que és capaç d'atreure l'atenció del metge cap a la zona hepàtica pot ésser un cert dolor a l'hipocondri dret; dolor que molt sovint no arribarà a més que a una vaga opressió o molèstia anguniosa.

Hepatomegàlia. En el 90 per 100 dels càncers hepatocel·lulars el fetge és gros. Aquesta hepatomegàlia pot ésser difusa; és a dir, afectar tot l'òrgan sense canviar-ne la forma ni la consistència. En aquest cas, després de palpar-lo el metge podrà atribuir l'anomalia a congestió hepàtica o a una cirrosi hipertròfica. Però generalment no és així, sinó que l'augment de volum afecta només una part del fetge i no precisament just un dels seus lòbuls. La hipertròfia tumoral es topogràficament capriciosa, i moltes vegades tot el que es pot palpar és un nòdul de vores no sempre precises. El creixement del fetge se sol projectar gairebé sempre cap a l'abdomen però en alguns casos ho fa cap a la seva convexitat. Llavors l'hemidiafragma dret és anormalment alt i la seva mobilitat escassa o nul·la perquè el tumor s'enclava sovint en un arc costal.

Volum a part, el que caracteritza essencialment el fetge neoplàstic és la seva duresa que impressiona vivament la mà que el palpa; i és tan específica del càncer que per ella sola es pot assentar el diagnòstic amb ben pocs dubtes. Aquesta duresa no és, però, ni constant ni uniforme. El progrés de la malaltia comporta de vegades l'estovament d'algunes zones del tumor a conseqüència de la necrosi d'algun sector del teixit neoplàstic; llavors la mà distingirà, en mig de la duresa del tumor, parcel·les depressibles en la superfície hepàtica.

Una característica negativa del fetge carcinomatós és la manca de pulsatilitat, fet que el diferencia del sarcoma gairebé sempre pulsàtil.

Bé que originàriament el càncer hepato-cel·lular pot ésser disseminat, gairebé sempre es forma a partir d'un sol nucli; però en el curs de l'evolució no és excepcional que apareguin nòduls secundaris que poden donar l'aparença tàctil d'un càncer metastàtic. També poden aparèixer –no gens sovint– nòduls extrahepàtics, generalment al llombrígol o a la paret abdominal a la dreta de la línia alba; a conseqüència de la invasió del lligament rodó en el primer cas i del falciforme en el segon.

Dolor. El fetge neoplàstic només és dolorós quan el tumor envaeix la càpsula de Glisson. Llavors els moviments respiratoris augmenten el dolor i la pressió el desvetlla.

Esplenomegàlia. No forma part del quadre clínic però pot aparèixer a conseqüència d'alguna de les complicacions poc habituals inherents al creixement de la neoplàsia: invasió específica de la melsa o compressió de la

vena esplènica o de la porta.

Diarrea. Un 20 per 100 dels malalts pateixen de diarrea intensa i persistent; en algunes pot ésser el trastorn inicial i en un 2-4 per 100 pot ésser-ne el dominant durant tota o una bona part de l'evolució de la malaltia.

Icterícia. Bé que en un grau molt discret, és freqüent i produïda per simple extensió intrahepàtica de la neoplàsia que va comprimint o embussant cada cop més i més nombrosos canalicles biliars; però, quan un nòdul tumoral comprimeix el colèdoc llavors apareix la típica icterícia colestàtica extrahepàtica amb totes les seves conseqüències: el característic color bru groguenc de la pell, la grogor dels teguments, la pruïja, l'acòlia fecal i la colúria.

Ascites. Com la icterícia, l'ascites apareix molt més sovint i és molt més important en els casos en què la neoplàsia s'ha implantat damunt un fetge cirròtic. Amb cirrosi o sense, l'estimació d'aquesta freqüència varia molt d'una sèrie a una altra. En algunes, figura en més del 50 per 100 dels casos; en la de les meves observacions no consta més que en una quinta part. La seva patogènia és diversa. A vegades n'és la compressió o obstrucció del tronc de la porta; d'altres, n'és una perihepatitis o una sembra peritoneal de la pròpia neoplàsia. Per mor d'aquesta diversitat patogènica, el líquid ascític no sempre té les mateixes característiques. Si l'origen és una compressió, el líquid serà un simple transsudat, més o menys tenyit per bilirubina quan coexisteix amb icterícia; si l'origen és una disseminació neoplàstica peritoneal serà tèrbol, molt ric en albúmina i en cèl·lules sanguínies o neoplàstiques; i si s'ha produït la fissió d'algun nòdul serà clarament hemorràgic. No cal dir que sempre que la vena porta estigui comprimida hom trobarà circulació complementària.

Febre. És freqüent i pot ésser deguda a diverses causes: simple creixement del tumor –quan és molt ràpid–, necrosi d'alguna zona o a alguna altra complicació anatòmica: supuració d'un nòdul remollit, angiocolitis, entre d'altres.

Embassament pleural. Els tumors que creixen cap al tòrax poden travessar la càpsula de Glisson i el diafragma i envair la pleura. Llavors s'hi forma líquid serós o hemàtic més o menys abundant.

Edema. Per compressió o invasió de la vena cava inferior pot aparèixer edema als peus, a les cames i a les cuixes. En algun cas, com un que jo vaig veure, l'edema dels turmells fou el primer símptoma. Sense problemes venosos, també pot aparèixer edema; llavors serà degut a hipoproteïnèmia caquèctica. En les fases finals de la malaltia aquesta hipoproteïnèmia crítica és constant.

Funció hepàtica. La capacitat funcional del fetge pot fer crisi quan la invasió cancerosa del parènquima ateny una gran extensió. Llavors apareixeran els símptomes de l'encefalopatia hepàtica: desorientació, ensopiment i finalment coma. Sovint hi coexisteixen hemorràgies –cutànies i viscerals– per dèficit de protrombina.

No cal dir que aquest quadre anunciarà un final molt pròxim.

Alteracions hemàtiques. Unes poden ésser estimades com a signes humorals específics que donaran suport al diagnòstic clínic. Sintetitzant-les al màxim, s'hi inclouen l'augment, no pas exagerat, de les transaminases i el força més acusat de la fosfatasa alcalina i de la gamma-glutamil-transpeptidasa. Són més específics els increments de l'alfa-l-globulina i de l'alfa-

feto-proteïna. L'augment de la primera és quasi constant, i quan se'n troben concentracions superiors a 500 μg/l, el diagnóstic és gairebé segur puix que aquestes xifres es troben en el 70 per 100 dels casos.

L'alfa-feto-proteïna es troba augmentada en un 5-10 per 100 en moltes hepatitis cròniques i en metàstasis de carcinoma gàstric; i fins més de 500 μg/l en gràvides. El que té un decisiu valor diagnóstic és la persistència de concentracions entre 500 i 1000 μg/l en adults amb alguna hepatopatia i, sobretot, el creixement progressiu a partir de xifres com 50 μg/l.

Al costat d'aquestes anomalies hemàtiques que en podríem dir directes, hi ha altres manifestacions que en podríem dir remotes relacionades amb l'alliberació pel tumor de certs factors humorals. Les més destacades són la policitèmia i la hipoglucèmia. La primera és atribuïda a la secreció exagerada d'eritropoetina; la segona, a l'excessiu consum de glucosa que produeix el tumor mateix per dismetabolisme de les cèl·lules canceroses, doblat per la incapacitat glucogenolítica d'aquestes cèl·lules i, potser, per la secreció d'insulina pel tumor.

Altres trastorns humorals de clara connotació endocrina s'hi poden detectar: hipercalcèmia –per exagerada producció de parathormona–, hipercalcitoninèmia, disfibrinogènia, producció exagerada –potser ectòpica– d'hormona adrenocorticotropa i gonadotropa. Aquestes dues anomalies hormonals explicarien l'aparició de ginecomàstia dolorosa, tan o més freqüent en els neoplàstics que en els cirròtics hepàtics.

Sovint es troben també lipoproteïnes anormals amb augment global de la lipèmia.

Diagnòstic

En un estadi preclínic, només les anomalies humorals que acabem de comentar faran sospitar la presència d'un càncer de fetge. Però la certesa només la podrem atènyer mitjançant l'aplicació dels mètodes d'imatge complementaris: ecografia, tomografia axial computada i ressonància nuclear magnètica. Jo gosaria dir que l'ecografia –la més simple de totes aquestes exploracions– hauria d'ésser prodigada en tots aquells malalts que presenten qualsevol alteració imputable al fetge. Només té un inconvenient: que la detecció d'una lesió de menys de 3 cm d'extensió no és sempre possible. L'exploració més segura i més profitosa és, sense cap dubte, la ressonància nuclear magnètica. Per això és i serà cada dia més emprada. La major precisió diagnòstica s'hi afegiria amb la punció-biòpsia practicada damunt el suport del laparoscopi o de la visió ultrasònica.

No és insensat arribar en algun cas a la laparotomia per tal d'avaluar directament la possibilitat d'extirpar un nòdul neoplàstic –o més d'un– si són perfectament delimitats.

Bé que, avançant el procés, aniran apareixent els signes característics descrits –gairebé sempre prou convincents–, la rúbrica només podran posar-la els mètodes complementaris que acabem de comentar.

Són diversos els processos que poden plantejar dubtes diagnòstics. Un d'ells és el **quist hidatídic**. En aquesta malaltia el fetge creix molt més lentament que en la neoplàsia i no hi ha cap tipus de repercussió sistèmica si el quist no és infectat. Les proves humorals concretaran el diagnòstic. **L'abscés**, amibià o bacterià, ve condicionat per uns antecedents molt significatius: estada en països tropicals, en el primer

cas; processos supurats del territori portal, en el segon. El fetge és, quan hi ha un abscés, més o menys dolorós, la febre constant i l'hemograma molt indicatiu. La **malaltia poliquística** coexisteix gairebé sempre amb poliquistosi renal. La **sífilis** pot simular el càncer nodular, però les proves serològiques –que mai no hem d'oblidar– menaran al diagnòstic real. També es presta a confusió amb el càncer hepàtic el de la vesícula biliar. La palpació serà igualment sospitosa, i el camí diagnòstic té les mateixes fites en un cas que en un altre. Els antecedents de colelitiasi cal tenir-los ben en compte.

Però, el major impediment per al diagnòstic precoç del càncer hepatocel·lular és la preexistència d'una cirrosi hepàtica clínicament expressiva, perquè a vegades pot produir un fetge abonyegat francament sospitós.

VARIETATS ANÀTOMO-CLÍNIQUES

Una d'elles és la **forma encapsulada**: una densa pseudocàpsula formada per fibres de reticulina embolcalla en aquests casos el tumor i limita eficaçment la seva propagació local. Segons la literatura, és en aquesta forma que es presenta el 10 per 100 dels tumors hepàtics registrats a Nord-Amèrica. La supervivència espontània dels càncers encapsulats és de 17,3 mesos que encara pot ésser raonablement allargada gràcies a l'extirpació quirúrgica; extirpació que l'enquistament caractarístic farà que sigui més factible que en les altres modalitats anatòmiques.

Una forma oposada en l'aspecte anatòmic i en l'aspecte evolutiu és l'anomenat **epitelioma massiu**. L'hepatomegàlia creix llavors perceptiblement dia rera dia, l'estat general es malmet tan ràpidament i profundament que mena en poc temps a la caquèxia i al coma.

Per la barreja simptomàtica, podem dir que l'evolució del càncer empeltat damunt una cirrosi és molt abigarrada. En una primera etapa el quadre clínic és exclusivament el característic de la cirrosi. En una segona etapa el fetge, que ja era massa gros, perd la seva regularitat i augmenta notòriament la seva consistència. Sovint s'hi aprecien diversos nòduls d'inequívoca aparença neoplàstica. El malalt es desmillora, en aquest cas d'una manera més o menys ràpida però contínua, i s'hi afegeixen trastorns més cirròtics que neoplàstics però inexistents fins aquell moment: ascites, hemorràgies digestives altes (per varices esofàgiques), síndrome purpúrica.

Metàstasis del càncer hepatocel·lular

Es poden produir per disseminació hemàtica o limfàtica o per propagació directa; és a dir, per continguïtat: Com a més sovint, el tumor metastatitza a distància a través de la vena cava. Els òrgans més afectats són l'encèfal, l'esquelet –crani comprès–, glàndules suprarenals, pleura, vesícula biliar, pàncrees, duodè, còlon, ronyó, mediastí, diafragma, melsa, tiroide i el propi fetge.

Alguna vegada s'han trobat metàstasis en músculs esquelètics, miocardi, pell i en les glàndules paròtides. Cap òrgan, doncs, no se'n pot considerar immune.

La invasió dels ganglis periportals pot ésser la causa d'icterícia obstructiva o d'hipertensió portal o d'ambdós trastorns alhora.

II. COLANGIOCARCINOMA

Aquest tumor no neix en els hepatòcits sinó en l'epiteli dels conductes biliars. És molt menys freqüent que el

càncer hepatocel·lular, s'observa gairebé sempre en adults i és molt rar que vagi associat a una cirrosi hepàtica. Segons qui, la presència de càlculs biliars i la infestació per **Clonorchis sinensis** poden jugar un paper etiològic.

Al més sovint, el colangiocarcinoma neix al lòbul dret del fetge i pot adoptar les mateixes formes anatòmiques – difusa o nodulars– que el càncer hepatocel·lular. Però, habitualment no afecta tan a l'engròs el fetge com aquest darrer, bé que pot assolir un volum considerable. Com que té un major estroma fibrós pot ésser encara més dur que el càncer hepatocel·lular.

Els símptomes inicials solen ésser molt escassos i anodins: un quadre molt vague de toxèmia neoplàstica. El que orienta el clínic cap a la patologia hepàtica és l'augment de volum de l'òrgan, el dolor a l'hipocordri dret o en la part baixa de l'hemitòrax d'aquest costat i, sobretot, la icterícia que és molt més freqüent i precoç que en el càncer hepatocel·lular per mor de l'origen intracanalicular de la neoplàsia. En aquest aspecte cal distingir entre els tumors originats en els canalicles intrahepàtics i els que s'inicien i descabdellen en els grans conductes biliars (hepàtic i colèdoc). En aquest darrer cas es manifesten precoçment per una típica icterícia colestàtica extrahepàtica. L'evolució dels colangiocarcinomes d'origen intrahepàtic és pràcticament la mateixa que la del carcinoma hepatocel·lular. L'ascites, quan existeix, sol ésser poc abundant.

No cal dir que les proves humorals que pledegen a favor de l'hepatitis i del càncer hepatocel·lular són negatives en el colangiocarcinoma.

L'evolució és ràpidament fatal.

III. TUMORS MIXTOS

En alguns casos, ben rars, coincideixen el carcinoma hepatocel·lular el colangiocarcinoma. Els dos tumors, independents en llur origen, poden desenrotllar-se o bé contingus o bé superposats o, fins i tot, més o menys barrejats. En d'altres casos el tumor és macroscòpicament únic però el microscopi hi detecta cèl·lules neoplàstiques de dos tipus: les originades en els hepatòcits i les originades en els conductes biliars. Com es comprèn, només la histologia permetrà identificar exactament aquest tipus de tumors.

IV. HEPATOBLASTOMA

És un tumor constituït per hepatòcits embrionaris i s'observa gairebé sempre dins dels tres primers anys de la vida, més en els nens que en les nenes. Més sovint localitzat al lobus dret que a l'esquerra, forma en el teixit hepàtic nòduls més o menys grossos en algun dels quals s'hi poden produir hemorràgies o necrosi amb la subsegüent formació de quistos.

Els símptomes funcionals són els habituals en qualsevol altre tumor digestiu maligne: desgana, vòmits, diarrea, aprimament. S'hi afegeixen sovint febre i icterícia. L'examen físic detecta la tumoració hepàtica, molt dura. L'ascites no és rara. De vegades aquesta neoplàsia va acompanyada de trastorns del metabolisme càlcic i lipídic que produeixen alhora osteoporosi i nuclis de calcificació en el tumor que seran visibles en les radiografies.

El diagnòstic diferencial s'ha de plantejar amb els limfomes, amb la malaltia de Gierke i amb l'amiloïdosi.

El pronòstic de l'hepatoblastoma és fatal si la seva extensió no permet extirpar-lo.

V. CÀNCER SECUNDARI

Les metastàsis hepàtiques procedeixen molt sovint de tumors malignes de l'estómac, del còlon, de la vesícula biliar, del pulmó, d'alguna mama o del pàncrees. Altres punts de partida són possibles però molt més rars.

També molt rarament consten d'un sol nòdul; molt més sovint són múltiples i poden arribar a infiltrar tot el fetge. Les metàstasis del càncer de vesícula el dret. Moltes vegades es localitzen en les zones corticals del fetge i ofereixen una consistència clarament distinta de la de les zones no afectades.

La cirrosi hepàtica no és cap obstacle a la implantació de metàstasis, però tampoc no les afavoreix.

Primitivament separats, els nòduls en créixer conflueixen. El **tempo** del creixement és molt diferent d'un cas a un altre. A vegades és molt lent, però sempre imparable; lentitud que tradueix una baixa agressivitat del procés neoplàstic. Hom pot, llavors, trobar fetges veritablement monumentals: l'òrgan, enorme, no és solament palpable sinó visible, i el mateix malalt s'adona, esfereït, del progrés de la malaltia. L'antítesi no solament no és possible sinó freqüent: metàstasis petites i escasses que poden passar per alt al clínic. I encara no és impossible que algunes arribin a desaparèixer, destruïdes pel poder antiblàstic del fetge.

Els nòduls metastàtics són molt mal irrigats. Això permet detectar-los fàcilment per gammagrafia i per arteriografia; i també és motiu que sovint es necrosin i es converteixin en veritables quistos.

La simptomatologia del càncer metastàtic difereix de la de l'hepatocel·lular en tres punts: 1) l'aparició d'insuficiència hepàtica és excepcional; 2) el ritme evolutiu depèn abans que res del tipus de neoplàsia originària; 3) la supervivència pot ésser extremament llarga. En un cas observat personalment, amb metástasis procedents d'un càncer de recte resecat sis anys abans, la malalta sobrevisqué vint-i-dos mesos a unes metàstasis clínicament perceptibles i que arribaren a ésser tan i tan nombroses que el fetge adquirí un volum impressionant.

BIOMATERIALES I.
Clasificación de los Materiales

F. Climent Montoliu
Académico Numerario.
Prof. Ciencia de Materiales e Ingeniería Metalúrgica.
Universidad de Barcelona.

SUMARIO

Los Biomateriales se pueden considerar como la mayor revolución terapéutica médica de los últimos treinta años y aunque en principio se utilizarón para situaciones críticas de los pacientes en la actualidad su uso concierne a campos tan amplios en su utilización clínica que pueden ir desde la rehabilitación y el bienestar, hasta la conveniencia sanitaria y la estética.

Este trabajo pretende estudiar la realidad actual de los Biomateriales o materiales de aplicación médica. Para ello trataremos en una primera parte, la clasificación y propiedades más destacadas de los diferentes materiales existentes, para extendernos en otros artículos de las características de los mismos bajo el aspecto específico aplicativo en medicina.

INTRODUCCION

Sabemos que cuando se plantea la necesidad de reemplazar una parte del cuerpo humano, muchos médicos desecharían la utilización de un sustitulo artificial en favor del trasplante de un tejido compatible de donante humano. Sin embargo, la realización de un trasplante no se cuenta siempre entre las opciones posibles.

Para paliar en parte la necesidad de injertos vivos, la investigación científica y tecnológica está dirigida en el desarrollo de órganos y tejidos artificiales. Entre los factores que han contribuido al éxito en este sentido citemos el gran impulso en la investigación sobre biomateriales, sustancias no farmacológicas apropiadas para su inclusión en sistemas que potencian o sustituyen las funciones de los órganos y tejidos corporales.

Los biomateriales actuales se prestan a múltiples aplicaciones, desde la sustitución de lentes intraoculares hasta corazones artificiales. Nos limitaremos a citar con algunos ejemplos, sistemas médicos que se han beneficiado del desarrollo de los nuevos materiales, o de la aplicación de materiales originariamente destinados para usos ajenos a la medicina.

En un principio, la investigación se centró en el desarrollo de materiales con baja reactividad con los tejidos y que provocaban una reacción mínima. El comportamiento inerte constituye aún un objetivo para muchos propósitos, pero no hay nada totalmente inerte en el cuerpo. Más aún, se admite que no todas las reacciones entre los materiales extraños y el organismo son necesariamente perjudiciales. En cambio, se valora cada vez más algunos materiales muy interactivos. Por ejemplo, varios materiales de implantación forman enlaces químicos con el tejido circundante lo que estabiliza el

implante. Otros materiales los resorbe (es decir, se descomponen y se absorben) gradualmente el organismo cuando dejan de cumplir su finalidad inicial.

Un campo que se ha beneficiado notablemente de los avances de la ciencia de materiales es el del desarrollo de elementos reemplazables para el sistema cardiovascular.

En los últimos 30 años, las prótesis valvulares cardiacas han experimentado muchos cambios de diseño poniendo a prueba la biocompatibilidad y la duración de muchos materiales nuevos. Las primeras válvulas mecánicas se fabricarón con acero inoxidable y caucho de silicona; su duración era razonable, pero requerían un tratamiento anticoagulante para prevenir la formación de coágulos de sangre. Hacia los años 70 se introdujo un nuevo modelo: tejidos animales modificados químicamente. Recientemente se han fabricado válvulas con carbono pirolítico, para conferirles una sólida resistencia mecánica y mayor compatibilidad con la sangre.

Mientras que la mayoría de materiales para el sistema cardiovascular deben ser elásticos y compatibles con la sangre, los materiales utilizados para los implantes óseos tienen que ser rígidos y resistentes a la carga. Además, es deseable que los implantes óseos residan en el hueso, sin obstruir el proceso de remineralización, mecanismo éste mediante el cual el cuerpo repone el hueso.

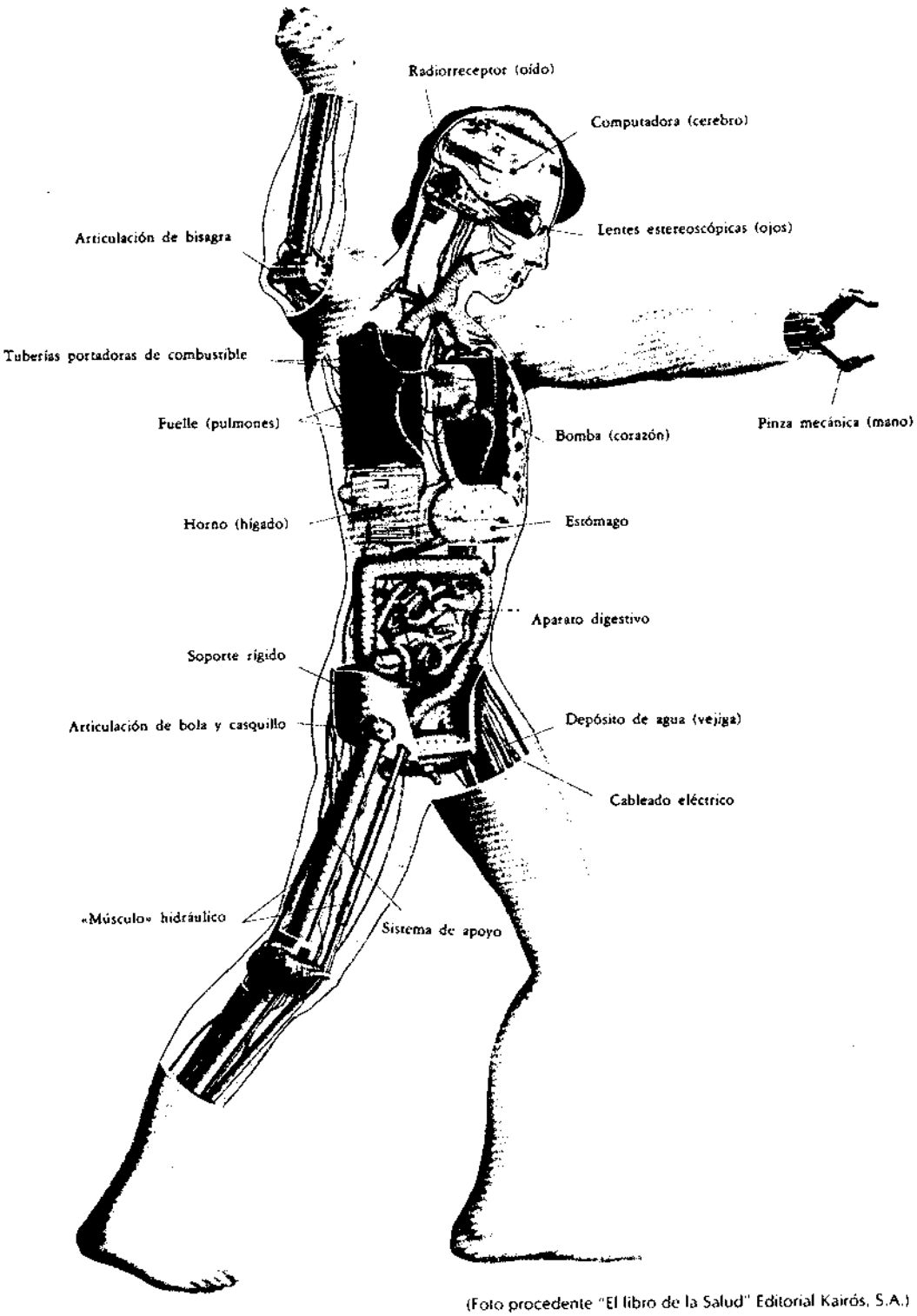
Las prótesis metálicas constituyen, desde hace tiempo el pilar principal de ortopedas, traumatologos y dentistas. Muchos de los implantes dentales, de articulaciones y de huesos contienen titanio o aleacciones de cromo y cobalto entre otras.

Se están utilizando igualmente polímeros reforzados con fibras fuertes de grafito; este tipo de implante parece transferir la carga al hueso inmediato, evitando una pérdida excesiva de tejido óseo. Se están desarrollando también distintos materiales cerámicos, vítreos y vitro-cerámicos, todos ellos "bioactivos" (interactivos), que forman enlaces químicos entre su superficie y el hueso adyacente estimulando la formación de hueso nuevo. En el futuro, los materiales cerámicos de fosfato de calcio quizá constituyan los sistemas sintéticos más bio-compatibles para la sustitución del tejido duro. Se ha comprobado que esos materiales cerámicos no provocan respuesta inflamatoria ni de rechazo por parte del organismo, se unen firmemente al hueso, al parecer mediante mecanismos de cementado normal y no dificultan la deposición natural de minerales en el hueso circundante.

En cuanto a las partes no oseas del sistema músculo-esquelético se han beneficiado igualmente de los avances registrados en los biomateriales. En particular nuevos materiales que mejoran la reparación de ligamentos y tendones, mediante fibras elásticas y resistentes que unen respectivamente, el hueso al hueso y el músculo al hueso o al músculo.

También para la piel humana se viene investigando desde hace tiempo materiales sintéticos, de especial importancia en el caso de personas que han sufrido quemaduras graves y de gran extensión.

Durante muchos años, los científicos han experimentado con sustitutos poliméricos de piel normal. Hasta hace poco, esos sustitutos no podían impedir la aparición de infecciones y estaban sujetos a reacciones de rechazo. Sin embargo, en los últimos años varios laboratorios han producido nue-



(Foto procedente "El libro de la Salud" Editorial Kairós, S.A.)

vos materiales con resultados muy positivos en la sustitución de la piel.

Las técnicas utilizadas en la producción de sustitutos de la piel pueden servir de modelo para sintetizar otros tejidos. A este propósito se ha fabricado además de piel, una glándula tiroides sintética e igualmente el páncreas endocrino artificial se encuentra en una fase de desarrollo muy avanzado.

Una transformación física tan alegada en principio de la medicina como son las reacciones en estado sólido van a tener una gran importancia clínica. Nos referimos a las aleaciones con memoria de forma (cambios de fase cristalina como consecuencia de variaciones de ordenación atómica del material en función de la temperatura).

Una aplicación actual de estas reacciones en el campo de las prótesis que permiten suplir complicadas grapas y aparatos dentales por ejemplo, que se tienen que implantar para reparar roturas introduciendo la pieza construida con el material de características adecuadas de memoria, para contraerse al adaptarse a la temperatura del cuerpo.

La obtención de materiales apropiados para los sistemas médicos está siendo por tanto producto de una extensa colaboración interdisciplinaria estre investigadores en Ciencia de Materiales, Bioingeriería, Medicina Clínica y diversas disciplinas básicas. El trabajo se dirige hacía el desarrollo de implantaciones y otros dispositivos que posibiliten la resolución de problemas médicos de índole crónico o incapacitadora.

CLASIFICACION DE LOS MATERIALES

Toda clasificación es subjetiva a la finalidad que se pretende de lo que se debe clasificar, en el caso de los materiales nuestro objetivo está en la vertiente aplicativa de los mismos y muy especificamente en medicina.

El término de Biomaterial es usado para designar aquellos materiales extraños de origen natural o artificial que se implanten a un organismo vivo con la finalidad de restaurar morfológicamente y funcionalmente tejidos u órganos alterados por traumatismos, malformaciones o enfermedades degenerativas.

Los materiales los calsificaremos teniendo en cuenta un doble punto de vista, apartir de consideraciones intrínsecas según el enlace atómico y también, como consecuencia del uso y por tanto de las propiedades que presentan en general. Según el enlace atómico la clasificación será según sean de, **enlace iónico**, que es el que se establece entre iones osea átomos cargados positiva o negativamente, los iones con cargas opuestas sufren fuerzas de atracción mutua. **Enlace convalente**, en este caso cada pareja de átomos comparte sus electrones externos para llenar la última capa o nivel electrónico. **Enlace metálico**, los electrones de las capas exteriores que permanecen semilibres son compartidos por todos los átomos moviéndose a través de la red cristalina, constituyen los llamados electrones de conducción. **Enlace de Van der Waals**, consistente en fuerzas de atracción pequeñas entre moléculas o atómos neutros y próximos. El débil **enlace por puentes de hidrógeno**, está mediado por un átomo de hidrógeno que es compartido por dos moléculas.

No obstante debemos puntualizar que en la mayoría de los materiales se dan alguna combinación de estos enlaces.

Los materiales los podemos clasificar igualmente según sus característi-

cas en metálicos, cerámicos, polímeros y compuestos.

Materiales Metálicos: Son substancias inorgánicas que están formados por uno o más elementos metálicos, pudiendo contener también algunos no metálicos como por ejemplo Carbono, Nitrógeno, Oxígeno, etc. Los metales tienen una estructura cristalina en la que los átomos están dispuestos de manera ordenada como consecuencia de su enlace atómico de tipo metálico.

Como características generales, presentan buenas conductividades térmicas y eléctricas, relativa alta resistencia mecánica, elevada rigidez, ductilidad o conformabilidad y resistencia al impacto. Los metales son particularmente útiles en aplicaciones estructurales o de carga. Ocasionalmente se utilizan en forma elemental aunque se prefiere normalmente el empleo de sus combinaciones denominados aleaciones con el fin de mejorar ciertas propiedades. Los metales y aleaciones suelen dividirse en dos clases, en ferrosos cuando el constituyente principal es el hierro e incluye las ferritas, los aceros y las fundiciones, y en aleaciones no ferreas que son los que carecen de hierro o solo lo contienen en cantidades relativamente pequeñas.

Materiales ferreos, su clasificación depende del contenido de carbono que presente el hierro.

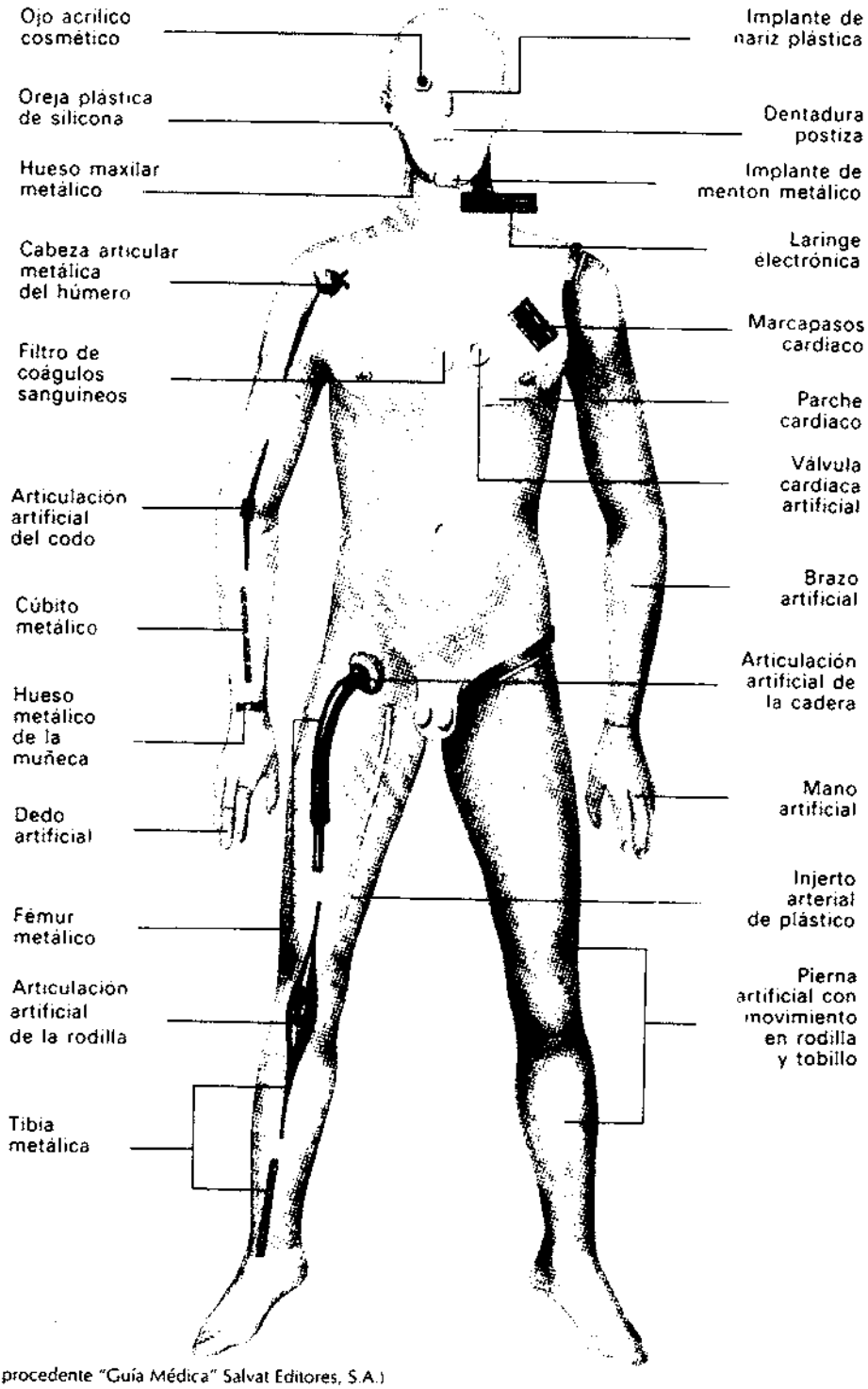
Las ferritas son practicament hierro puro, sus propiedades mecánicas salvo la plasticidad son poco interesantes sus principales aplicaciones están en la micro-electrónica y muy particularmente por las propiedades ferromagnéticas que presentan.

Los aceros constituyen cualitativa y cuantitativamente el mayor volumen de todos los metales que se usan. Existen una ingente variedad en función del carbono que contienen que puede ir del 0,1% al 1,5% y de los elementos de aleación que se añaden en su formación.

Por su selectividad los aceros aleados son los que presentan mejores propiedades generales y por tanto una más amplia especificidad en sus aplicaciones. Solo citaremos a título informativo las propiedades que más se potencian en los aceros aleados según los efectos de la adición de los elementos de aleación: **Aluminio**, es un desoxidante eficaz; **Cromo**, aumenta las características mecánicas a altas temperaturas, aumenta la resistencia a la oxidación y a la corrosión, aumenta la relación límite elástico-resistencia a la tracción, aumenta igualmente la resistencia y el límite de fatiga, mejora la resistencia a la abrasión y al uso; **Cobalto**, mejora la resistencia a la fluencia; **Manganeso**, aumenta la templabilidad, forma aceros muy resistentes al uso, aumenta la tenacidad; **Molibdeno**, aumenta la resistencia a la corrosión en los aceros inoxidables, forma partículas que elevan la resistencia a la abrasión; **Niquel**, aumenta la resistencia de los aceros no tratados o recocidos, aumenta igualmente la relación límite elástico-resistencia a la tracción y el límite de fatiga, aumenta la tenacidad de los aceros ferríticos-perlíticos; **Silicio**, se emplea como desoxidante, mejora la resistencia a la oxidación, eleva la resistencia de los aceros poco aleados; **Titanio**, mejora la resistencia a la oxidación en caliente (soldaduras); **Tungsteno**, forma partículas duras y resistentes a la abrasión, mejora la resistencia en caliente, afina la textura.

Finalmente diremos que conjuntamente con los elementos de aleación, las diferentes propiedades de los aceros tales como la resistencia mecánica, resistencia a la corrosión, resistencia a

Algunos tipos de prótesis



(Foto procedente "Guía Médica" Salvat Editores, S.A.)

la soldadura y a la abración se mejoran según los diferentes tratamiento térmicos que se les apliquen.

Las fundiciones, son aleaciones de hierro, carbono y otros elementos de aleación, cuya característica es el alto contenido de carbono que esta básicamente entre 2% y el 4%. Sus propiedades mecánicas son en general muy inferiores a la de los aceros, aunque las llamadas fundiciones maleables y muy particularmente las esperoidales (llevan elementos de aleación tales como Niquel, Cromo y Manganeso) mejoran ostensiblemente la dureza, la resistencia a la tracción, el límite elástico y en algunos casos significativamente la ductilidad.

Aleaciones de Aluminio, el aluminio es un metal ligero con una densidad de 2,70 gr/cm^3 osea un tercio del acero, aunque las aleaciones de aluminio tienen propiedades de resistencias a la tracción relativamente bajos comparadas con las del acero, su relación resistencia-peso es excelente. Por mecanismos de endurecimiento las aleaciones de aluminio pueden ser 30 veces más resistentes que el aluminio puro.

El aluminio tiene muy buena maleabilidad y formabilidad (excelente maquinabilidad y capacidad de trabajado), además no es tóxico, ni magnético, ni produce chispas.

El aluminio puro, las aleaciones con pequeña cantidad de elementos de aleación y las aleaciones de moldeo Al-Si no tienen tendencia a producir rotura por corrosión bajo tensión. El aluminio presenta una elevada resistencia a la corrosión debido a una capa pasivamente invisible que le protege.

Las aleaciones de aluminio se clasifican en dos grupos, de moldeo y de hechurado.

Las más importantes de moldeo son: Al-Cu que tiene buena colabilidad y resistencia a la tracción, Al-Si magnificas propiedades de moldeo, resistencia a la corrosión y facilidad de soldadura, Al-Cu-Si mejoran la resistencia a la tracción y el maquinado, Al-Mg, Al-Si-Mg presenta muy buenas propiedades físicas, excelente resistencia a la corrosión y se mecanizan con facilidad, Al-Zn-Mg-Cr-Ti proporcionan altas propiedades mecánicas, buena resistencia a la corrosión y muy buena maquinabilidad.

Las aleaciones más importantes de hechurado son: Al-Cu que con otros elementos de aleación presentan excelentes propiedades mecánicas en general, Al-Mn tiene buena formabilidad, gran resistencia a la corrosión y buena capacidad de soldadura, Al-Si bajo coeficiente de expansión térmica, Al-Mg grandes capacidades de soldadura y resistencia a la corrosión, Al-Si-Mg muy elevada resistencia a la corrosión, aleaciones con Al-Zn presentan las más altas resistencias tensiles y muy buena resistencia a la corrosión.

Aleaciones de Magnesio, el magnesio es más ligero que el aluminio con una densidad de 1,74 gr/cm^3. Aunque las aleaciones de magnesio no son tan resistentes como las del aluminio, sus relaciones resistencia-peso son comparables. El magnesio tiene sin embargo un bajo módulo de elasticidad, escasa resistencia a la fatiga y a la termofluencia. Presenta riesgos en la fundición y en el maquinado puesto que se combina fácilmente con el oxígeno y arde.

Las aleaciones de magnesio siguen siendo iguales de ligeras que el metal puro, pero mejoran sus prestaciones como por ejemplo la resistencia a la tracción. Los elementos de aleación los podemos agrupar en dos categorías, los que influencian activamente

en la masa fundida por ejemplo el berilio y el manganeso que ambos actúan disminuyendo la velocidad de corrosión y los elementos que modifican la microestructura de la aleación como Al, Ag, Zr, Zn, Mn, etc.

Las aleaciones Mg-Al son las más importantes y mejoran las propiedades de dureza, el añadir Mn tiene como efecto el aumento de la resistencia a la corrosión. Las aleaciones con Zr mejoran la ductilidad y la tenacidad. Las aleaciones polinarias tipo Mg-Zr-Zn-tierras raras, mejoran las propiedades mecánicas en general. La aleación Mg-Zr-Ag-tierras raras, presentan una alta resistencia mecánica y buenas propiedades de fluencia. La reciente aleación tipo Mg-Zr-Y-tierras raras, aumenta considerablemente la resistencia a la fluencia.

Aleaciones de Berilio, el berilio es más ligero que el aluminio con densidad de 1,84 gr/cm^3 y es mucho más tenaz que el acero. Las aleaciones de berilio presentan altas relaciones resistencia-peso y mantienen sus propiedades a elevadas temperaturas, desafortunadamente, el berilio es caro, fragil, reactivo y tóxico.

Aleaciones de Cobre, el cobre metal es dúctil y conformable en frío, adquiere acritud fácilmente, presenta una elevada conductividad eléctrica y térmica y son estas propiedades las que se utilizan principalmente en sus aplicaciones. Las aleaciones de cobre son más densas que el acero y aunque es elevado el punto de fluencia de algunas aleaciones, la relación resistencia-peso es inferior a las aleaciones de aluminio y de magnesio. Las aleaciones tienen mayor resistencia a la fatiga, termofluencia y al desgaste abrasivo que las aleaciones de aluminio y de magnesio. Presentan una excelente, dúctibilidad, resistencia a la corrosión, conductividades eléctrica y térmica, y respuesta al endurecimiento por deformación.

Las aleaciones de cobre más importantes son, las Cu-Zn que algunas de ellas presentan pequeñas cantidades de otros elementos como Pb, Sn o Al. Las principales propiedades según la composición son la resistencia, la dúctilidad, la máquinabilidad y la resistencia a la corrosión. Los bronces que son principalmente aleaciones de cobre y estaño, pueden contener también berilio, aluminio y silicio. Las aleaciones Cu-Sn son las más importantes y sus propiedades más destacables son sus grandes conductividades eléctricas y térmicas y su resistencia mecánica. Presentan una gran tenacidad y un bajo coeficiente de fricción y sus aplicaciones se basan en que tienen una gran estabilidad química.

Aleaciones de Niquel y de Cobalto, se usan como protección contra la corrosión y por sus elevadas resistencias mecánicas. Las aleaciones de níquel se caracterizan por su buen conformabilidad. Las aleaciones de cobalto se usan por conferir una excepcional resistencia al desgaste y por su resistencia a los efectos atacantes de los fluidos corporales humanos y por tanto sirven para construir muchos aparatos de prótesis.

Aleaciones de Titanio, el titanio presenta una excelente resistencia a la corrosión, alta relación resistencia-peso y propiedades favorables a temperaturas elevadas, químicamente es un metal reactivo especialmente con el O_2.

Hay variadas aleaciones de Ti destacaremos como más significativas aleaciones Ti alfa (5% Al, 2,5% Sn) tienen buena resistencia a la corrosión, su resistencia a la tracción es baja pero tiene un buen comportamiento a la fluencia, es soldable y con buen dúctibili-

dad; aleación Ti beta (13% V, 11% Cr, 3% Al) presentan mejor resistencia, tenacidad y fortabilidad, y mayor templabilidad, la aleación Ti (8% V, 6 Cr, 4 Mo, 4 Zr, 3 Al) presentan mayor templabilidad y buenas moldabilidad, soldabilidad y comportamiento a la fatiga y a la fractura.

En todas estas aleaciones hay que destacar la alta resistencia a la tracción combinada con una buena tenacidad.

La aleación Ti (6% Al, 4% V) presenta memoria de forma. Las principales razones para usar materiales de base Ti radican en la gran resistencia a la corrosión, baja densidad y alto límite elástico.

Se utilizan en prótesis médicas no sólo por sus excelentes resistencias a la corrosión por líquidos corporales salinos, sino a su resistencia mecánica, no toxicidad, compatilibilidad con tejidos e incluso a su buen comportamiento a la corrosión bajo tensión. Se emplean en grapas, tornillos para implantes dentales, así mismo, se fabrican válvulas aorticas con densidades y comportamiento enercial similares a los de la sangre.

Materiales Cerámicos: Las propiedades generales de los materiales cerámicos son consecuencia del tipo de enlace químico con que se encuentran unidos sus átomos como son los enlaces iónicos y covalente. Son materiales complejos que contienen elementos químicos tanto metálicos como no metálicos. Comúnmente los cerámicos son duros, frágiles con baja tenacidad y ductilidad, presentan altos puntos de fusión y bajas conductividades eléctrica y térmica, así mismo se comportan con relativa alta estabilidad en la mayoría de los medios más agresivos, debido al equilibrio de sus fuertes enlaces.

Los cerámicos los podemos clasificar en compuestos con estructuras cristalinas relativamente sencillas y estructurales de silicatos.

Los cerámicos sencillos en su mayoría presentan enlaces atómicos que son mezcla de iónico y covalente, citaremos entre los más importantes (indicamos el porcentaje de cada uno de los enlaces): óxido de magnésio MgO (átomos enlazados Mg-O) 73-27; óxido de aluminio Al_2O_3 (Al-O) 63-37; dioxido de silicio SiO_2 (Si-O) 51-49; Nitruro de silicio Si_3N_4 (Si-N) 30-70; Carburo de silicio SiC (Si-C) 11-89. Dentro de este grupo encontramos otros más complejos pero igualmente importantes de estructura cristalina como la perovsquita (Ca Ti O_3) de los que existen varios compuestos tales como, Sr Ti O_3, Ca Zu O_3, Sr Zr O_3, La Al O_3, etc., estas estructuras son importantes como materiales piezoeléctricos; otro ejemplo de estructuras cristalinas son los que corresponden a la espinela (Mg Al_2 O_4) que se caracterizan por ser materiales magnéticos no metálicos con amplios usos en electrónica; finalmente la estructura de grafito que es una fase polimórfica de carbono y se presenta en forma de capas que se encuentran unidas mediante enlaces covalentes fuertes en disposiciones hexagonales. La facilidad de deslizamiento de las capas confiere al grafito sus propiedades lubricantes tan características.

La estructura de silicatos son particularmente importantes por sus aplicaciones tanto como materiales en ingeniería como materiales aislantes eléctricos. La unidad básica estructural de los silicatos es el tetraedro ($Si\text{-}O_4^{4-}$) en el que, el enlace Si-O es aproximadamente 50% iónico y 50% covalente.

Los compuestos de algunos silicatos importantes son la silice (fases cristalinas comunes de SiO_2), silicatos de aluminio

(fases de Al_2O_3, SiO_2 y H_2O), silicatos de aluminio e iones alcalinos (ejemplos K_2O, Na_2O, MgO), silicatos de magnesio (ejemplo $MgO\text{-}SiO_2\text{-}Al_2O_3$).

Los materiales cerámicos se utilizan en gran variedad de aplicaciones eléctricas y electrónicas, como son aislantes, capacitores sobre todo si se requiere miniturización y algunos como ya se ha dicho, se emplean como materiales piezoeléctricos.

En cuanto a las propiedades mecánicas consideradas en su totalidad, los cerámicos son relativamente frágiles, también exhiben grandes diferencias entre la resistencia a la tensión y a la compresión siendo estos alrededor de 5 a 10 veces más altas que las tensoras. Muchos materiales cerámicos son duros y tienen baja resistencia al impacto. Los fallos mecánicos se dan principalmente por defectos estructurales y las causas de fractura en cerámicos policristalinos han de buscarse en las grietas superficiales producidas durante los procesos de conformación.

Esta clase de materiales debido a la combinación de enlaces iónico-covalente tienen inherentemente una baja tenacidad. La investigación científica de los últimos años ha mejorado ostensiblemente la tenacidad de los cerámicos mediante presión en caliente con aditivos y reacciones de aglutinación. Es interesante hacer notar que por la ausencia de plasticidad en estos materiales al aplicar esfuerzos cíclicos la fractura debido a la fatiga es poco corriente.

En cuanto a las propiedades en general, la mayoría de los cerámicos tienen bajas conductividades a causa de sus fuertes enlaces atómicos y son buenos aislantes térmicos. Presentan una alta resistencia al calentamiento por lo que son usados como refractarios, también en general resisten la acción de ambientes calientes sean líquidos o gaseosos.

Cerámicos compuestos por silice, aluminio y borosilicatos presentan unas propiedades mecánicas y estructurales similares a los del hueso, los implantes realizados en monos y ratas no han sufrido rechazos por lo que pueden servir para reforzar huesos fracturados o dañados.

Citaremos finalmente otra clase de materiales cerámicos como son los vidrios, que se caracterizan por presentar una estructura no cristalina, sus específicas propiedades de transparencia, dureza a temperatura ambiente y excelente resistencia a la corrosión en la mayoría de los ambientes, hacen que estos materiales tengan aplicaciones muy singulares y es en óptica en general, el campo fundamental del vidrio como biomaterial.

Materiales poliméricos: Los polímeros constituyen una rama especial de la química orgánica. Si el concepto de celdilla atómica unitaria es fundamental para la comprensión estructural de los materiales metálicos y cerámicos, en el caso de los polímeros la unidad básica estrutural son las moléculas. Los polímeros son moléculas gigantes con pesos moleculares del orden de 10.000 a 1.000.000 g/g.mol, son ligeros, resistentes a la corrosión y aislantes eléctricos pero tienen relativamente baja resistencia a la tensión y no son adecuados para ser usados a temperaturas elevadas.

Los mecanismos de polimerización pueden dar polímeros por adición, que se producen uniendo covalentemente las moléculas formando cadenas que pueden tener miles de elementos moleculares (meros) en su longitud y también se forman polímeros por condensación, cuando se unen dos o más tipos de moléculas median-

te una relación química que elimina un producto colateral como es el agua.

Estructuralmente los polímeros pueden ser lineales, que están formados por largas cadenas de miles de moléculas y polímeros de red, que son estruturas reticulares tridimensionales producidas mediante un proceso de enlaces cruzados.

Los polímeros los podemos clasificar en **termoplásticos** que se comportan como plásticos a elevadas temperaturas y que se caracterízan por que sus enlaces no se modifican al elevar la temperatura (estos polímeros son lineales), en **termoestables** que son polímeros de red formados por reacciones de condensación y no pueden ser reprocesados después que hayan sido conformados y finalmente los **elastoméros** que tienen un comportamiento intermedio, pero lo más característico es que pueden deformarse elasticamente en un alto grado sin cambiar permanentemente su forma.

Las propiedades más características de los termoplásticos son la buena dúctilidad y baja resistencia, los elastomeros incluyen además alargamientos elásticos excepcionales y los polímeros termoestables presentan altas resistencias pero escasa dúctibilidad.

Los termoplásticos de uso general más importantes son: polietileno, cloruro de polivinilo, polipropileno, poliestireno, ABS (acrilonitrilo, butadieno, estireno), polimetil metacrilato, acetato de celulosa y politetrafluoroetileno. Estos materiales presentan como una de sus más importantes ventajas el que sus densidades son relativamente bajas (aproximadamente 1 comparado con la de 7,8 del acero), son materiales buenos aislantes eléctricos, aunque su temperatura de uso es relativamente baja (54 a 149° C) salvo el politetrafluoroetileno que puede soportar temperaturas próximas a los 300° C, también son en general buenos resistentes a la corrosión.

Hay otro grupo de termoplásticos más específico como son: poliamidas, policarbonados, resinas basadas en óxidos de fenileno, acetales, poliesteres termoplásticos, polisulfonas, sulfuro de polifenileno y polieterimidas. Destacaremos como más significativas propiedades sus bajas densidades, buenas resistencias al impacto, altas rigideces eléctricas y que las temperaturas de uso pueden alcanzar los 260° C, además son materiales fáciles de procesar, poseen buena resistencia a la corrosión y en muchos casos tienen una resistencia óptima al ataque químico.

Los polímeros termoestables presentan una serie de ventajas a tener en cuenta en sus aplicaciones, alta estabilidad térmica, elevada rigidez, alta estabilidad dimensional, resistencia a la termofluencia y a la deformación bajo carga, ligera densidad y excelentes propiedades de aislamiento eléctrico y térmico. Los plásticos termostables más importantes son los fenólicos, los poliésteres, las melaminas, la urea, la alquídica y las epoxi.

Los elastomeros son materiales poliméricos cuyas dimensiones como ya se ha dicho antes pueden variar mucho si son sometidos a tensiones exteriores, volviendo a sus condiciones iniciales cuando el esfuerzo deformante se elimina. Existen muchos elastomeros pero los más significativos son: caucho natural, poliisopreno sintético, caucho de estireno-butadieno, cauchos de nitrilo, policloropreno y siliconas.

En general estos materiales presentan a parte de bajas densidades, relativas bajas resistencias a la tensión pero

con elongaciones muy altas.

Los precesos más usados en la conformación de los termoplásticos son el moldeo por inyección, la extrusión y el moldeo por soplado, en cuanto a la conformación de los materiales termoestables son la compresión, la transferencia y la fundición.

Materiales Compuestos o Hibridos: Un material compuesto es un sistema integrado por una mezcla o combinación de dos o más micro o macroconstituyentes que difieren en forma y composición química y que son esencialmente insolubles entre sí. El objetivo de los materiales compuestos es el de la adición de propiedades que no pueden ser obtenidas por los materiales originales. Estos materiales pueden elegirse para proporcionar combinaciones poco usuales de rigidez, resistencia, densidad, rendimiento a temperatura alta, biocompatibilidad, resistencia a la corrosión, dureza, conductividad térmica o eléctrica, etc. en función de las necesidades que impliquen su utilización. Los compuestos pueden ser entre si mismos, metales, cerámicos y polímeros o bien metal-cerámico, metal-polímero y cerámico-polímero.

Los materiales compuestos pueden clasificarse dependiendo de las formas de los materiales que las forman en tres categorías, con partículas, con fibras y láminares.

Algunos materiales compuestos plásticos reforzados con fibras están hechos con fibras sintéticas de las cuales vidrio, carbono y aramida (la fibra aramida es un polímero aromático de poliamida con una estructura molecular muy rígida) son tipos importantes. De estas tres fibras, las fibras de vidrio son las de más bajo coste, tienen resistencia a la tensión intermedia y la más alta densidad comparada con las otras. Las fibras de carbono tienen alta resistencia, alto módulo y baja densidad pero son caros y en consecuencia se reserva su uso para aplicaciones en donde se requiera su especialmente alta relación resistencia a peso. Las fibras de aramida tienen alta resistencia y baja densidad pero no son tan rígidas como las fibras de carbono. Las fibras de aramida son también relativamente caras y su uso se reserva para aplicaciones donde además de una alta relación resistencia a peso se requiera también una mejor flexibilidad que las fibras de carbono. Las matrices más comúnmente utilizadas para fibras de vidrio en compuestos plásticos reforzados con fibras son los poliésteres, en tanto que las más usadas para los plásticos reforzados con fibras de carbono son las epoxi. Los materiales compuestos epoxídicos reforzados con fibras de carbono no son de uso común en aplicaciones aerospaciales. Los materiales compuestos de poliéster con refuerzo de fibras de vidrio se emplean mucho más extensamente.

CONCLUSIONES

En este primer artículo se ha dado una visión somera sobre los biomateriales, para pasar seguidamente a describir características y propiedades de los más importantes materiales de tipo metálico, cerámico, polimérico y compuesto.

Por su gran especificidad no se han citado determinadas propiedades tales como microelectrónicas, magnéticas, nucleares, etc. de los diferentes materiales tratados y que algunos de ellos son muy importantes por ejemplo en robótica y por tanto determinantes en el desarrollo de la medicina.

En el próximo artículo se abordarán diversas consideraciones respecto a

los materiales directamente en contacto o sustitución de órganos del cuerpo humano, así como la activación del propio sistema inmunológico frente a ellos.

Quisieramos terminar diciendo sin incurrir en ninguna especulación, que la introducción de materiales aparentemente extraños al ser vivo y el correspondiente posible problema del rechazo, está vinculado al sistema inmunológico y este al código genético que es el resultado de la acumulación cronológica de datos como consecuencia de la propia evolución. Los átomos y moléculas constituyentes de este bagage informático son así mismo contituyentes básicos de todos los materiales existentes, recordemos que hace pocos años un equipo de científicos de la Universidad de Yokohama han dado un gran avance en la explicación del origen de la vida. Han realizado un experimento según el cual, deducen que los rayos cósmicos habrían sintetizado primitivas moléculas de tipo biológico. Para ello, bombardearon mezcla de óxidos de carbono, nitrógeno, agua e hidrógeno con protones a altas energías, formándose aminoácidos y ácidos nucléicos.

Será necesario en el futuro sincronizar las estruturas básicas de los diferentes materiales a sustituir órganos o vísteras de seres vivos, con el sistema genético de los mismos.

BIBLIOGRAFIA

- SMITH W.F. "Fundamentos de la Ciencia e Ingeniería de materiales" Mc. Graw-Hill (1993).
- ASKELAND D.R. "La Ciencia e Ingeniería de los materiales" Ed. Iberoamérica (1987).
- SHACKELFORD J.F. "Introduction to Materials Science for Engineers" Macmillan Pub. Co. (1988).
- FLINN-TROJAN "Materiales de Ingeniería y sus aplicaciones" Mc Graw-Hill (1989).
- CLIMENT MONTOLIU F. "Aspectos positivos y negativos de las radiaciones" Disc. recep. Real Academia de Medicina D.F. LB 35.984 (1984).
- CHAWLA K.K. "Composite Materials" Springer-Verlag (1987).
- GIMEN R.H. Deutscher Forschungsdienst Vol. XX n.º 7 (1988).
- HABRATEN L. - DE BROUWER J.L. "Grundlange der Metallographie" Pres. Acad. Europ. (1968).
- Investigación y Ciencia (ed. de Scientific American) Prensa Científica S.A. n. 123 (1986).
- CLIMENT MONTOLIU F. "La Ciencia de los Materiales" Revista Real Academia de Medicina Vol. 3 n.º 3 pp 145-155 (1988).

CARDIOPATIAS CONGENITAS EN EDAD POSTPEDIATRICA. CARDIOPATIAS OPERADAS. Una nueva y creciente población.

M. Torner-Soler
Dpto. de Cardiología.
Hospital de la Sta. Cruz y San Pablo. Barcelona.

Al inicio de la década de los 80, pocos pacientes afectos de una malformación cardíaca sintomática, no podían ser beneficiados por la cirugía. El progreso realizado en las últimas tres décadas ha sido realmente impresionante.

Posteriormente, la introducción del **cateterismo terapéutico,** ha permitido el desarrollo de la cardiología intervencionista, como una alternativa a la cirugía en determinados casos, y está en constante avance tecnológico.

El resultado de todo este incesante progreso ha dado lugar a un cambio extraordinario de los patrones de sobrevivencia de las cardiopatías congénitas. A los defectos menos graves, que alcanzaban la edad adulta sin cirugía, se añaden ahora todas aquellas graves malformaciones que, gracias a la cirugía, alcanzan actualmente también la edad adulta.

El resultado final lo constituye esta nueva población, en constante aumento, constituída por los **adolescentes y adultos operados de cardiopatía congénita.**

Con escasas excepciones, la cirugía cardíaca no es curativa. Las secuelas y las lesiones residuales que la cirugía deja, plantean importantes problemas médicos de seguimiento, a veces también quirúrgicos.

El buen control de toda esta población no es fácil en los actuales Departamentos de Cardiología, desprovistos del personal sanitario adecuado, la mayoría integrados en los Departamentos de Cardiología Pediátrica.

Nace así una nueva área de interés cardiovascular, la de los pacientes adultos afectos de cardiopatía congénita, tema de recientes monografías[1,2] y que no deja de figurar como tema de debate en los últimos Congresos de Cardiología.

Las cardiopatías congénitas en edad postpediátrica, especialmente su **historia no natural,** la **historia natural** ya la conocíamos antes de la cirugía, y el cateterismo terapéutico, constituye un problema todavía no bien resuelto, de la moderna cardiología.

Vamos a referirnos ahora, brevemente por limitaciones de espacio, al **manejo de las cardiopatías congénitas operadas** desde la óptica de más de cuarenta años de atención a este tipo de pacientes.

Cardiopatías congénitas operadas

Dice Kaplan[2] que el conocimiento de los resultados a largo plazo de la cirugía cardíaca, requiere conocer muy bien la historia natural de la cardiopatía operada, el tipo y consecuencias de la técnica empleada, y la presencia

e importancia de las secuelas y lesiones residuales. Sólo de esta forma, se podrá estimar el beneficio de la operación, medido en términos de alargamiento de la sobrevivencia y mejoría de la calidad de vida, así como la necesidad y frecuencia de los controles y cuidados médicos, y en determinados casos, la necesidad de una reintervención.

Podemos distinguir tres grupos principales de pacientes operados de cardiopatía congénita (Tabla I).

En primer lugar, tenemos los pacientes que han sido sometidos a una **cirugía curativa.** Son pocas las variedades de cardiopatía congénita a los que se puede practicar una cirugía totalmente curativa. Incluso, como dice Somerville[4], la cirugía cardíaca curativa puede dejar lesiones residuales extracardíacas.

En segundo lugar, tenemos el grupo más numeroso de pacientes a los que se ha practicado una **cirugía correctiva**, más o menos completa, pero que casi siempre va acompañada de **lesiones residuales**, incompletamente resueltas por la cirugía, o no corregidas por su benignidad, o de **secuelas** del acto quirúrgico, generalmente poco importantes.

Dentro de este grupo, a los que se les ha practicado una **cirugía correctiva,** podemos distinguir la **corrección anatómica,** dirigida a corregir la anatomía alterada, y la **corrección fisiológica** cuyo objetivo es el de normalizar la alteración fisiopatológica.

En tercer lugar tenemos la llamada **cirugía paliativa,** utilizada en aquellos pacientes que no tienen todavía la posibilidad de un procedimiento corrector de **paliación permanente,** o de paso previo a una cirugía correctora posterior.

A estos tres grupos habrá que añadir ahora los pacientes sometidos a **cateterismo terapéutico.**

Finalmente, aquellos pacientes con-

Tabla I. Cardiopatías congénitas operadas

Cirugía curativa:
- Persistencia conducto arterioso (sin hipertensión arterial pulmonar).
- Coartación aórtica (sin lesiones asociadas y sin hipertensión arterial residual).
- Comunicación interauricular tipo ostium secundum (sin arritmias ni prolapso mitral).
- Comunicación interventricular (sin hipertensión arterial pulmonar ni cortocircuito izquierda-derecha residual ni trastorno severo de la conducción intraventricular).

Cirugía paliativa:
- Fístula sistémico-pulmonar (Blalock, Taussig, Potts, Waterston, etc.). Banding de la arteria pulmonar. Intervención de Hanlon-Blalock, Bargeron-Edwards, Mustard paliativo, etc.).

Cirugía correctora:
- **Corrección anatómica:** cierre de la comunicación interventricular con ensanchamiento del tracto de salida del ventrículo derecho en el Fallot.
  Valvulotomía pulmonar o aórtica.
  Resección del rodete subvalvular aórtico.
  Corrección del defecto atrioventricular completo o parcial.
  Intervención de Jalene para la transposición de grandes vasos, etc.
- **Corrección fisiológica:** Operaciones de Mustard y Senning, conexión atrio-pulmonar (Fontan o Kreutzer).

Cirugía no convencional
- Trasplante cardíaco.
- Trasplante cardiopulmonar o de un solo pulmón.

siderados actualmente como **inoperables con cirugía convencional** les queda la esperanza del transplante cardíaco o cardiopulmonar, o el transplante de un pulmón solo.

Anomalías residuales

Entendemos por anomalías residuales aquellas lesiones no corregidas en la intervención quirúrgica, por ser consideradas triviales, y/o por la imposibilidad de poder hacerlo, y/o porque su abordaje signifique un aumento injustificado del riesgo quirúrgico.

Algunos ejemplos:

Prolapso mitral con insuficiencia mitral ligera cuando se cierra una comunicación interauricular tipo ostium secundum.

Hendidura de la valva septal de la mitral acompañada de insuficiencia mitral no severa, en el tratamiento quirúrgico de la comunicación interauricular tipo ostium primum.

Hipertensión arterial pulmonar residual, después de la corrección de un defecto con cortocircuito izquierda derecha, sea cual sea el nivel de la comunicación anormal, pero más frecuente cuando está situada a nivel ventricular o aorto-pulmonar.

Insuficiencia aórtica valvular, después de la resección de un rodete fibroso subvalvular aórtico.

Estenosis supravalvular pulmonar asociada a estenosis aórtica supravalvular o a una comunicación interauricular.

Válvula aórtica bicúspide, con obstrucción y/o insuficiencia valvular, no severas, después de la corrección quirúrgica de una coartación aórtica.

Ventrículo derecho sistémico después de la corrección fisiológica de una transposición de las grandes arterias, o cuando se corrigen anomalías asociadas a una transposición corregida de los grandes vasos.

Otro tipo de anomalía residual la constituyen las **anomalías electrofisiológicas,** hiperdesviación a la izquierda del eje eléctrico después de la corrección de un defecto atrioventricular, trastornos de la conducción atrioventricular en la transposición corregida de los grandes vasos. Persistencia de un síndrome de preexcitación tipo W.P.W., después de la corrección de una anomalía de Ebstein de la válvula tricúspide.

Valgan estos ejemplos, para demostrar la frecuencia de anomalías residuales después de la cirugía cardíaca.

Secuelas

Las secuelas de la cirugía correctiva de las cardiopatías congénitas, incluyen lesiones cuyo origen radica en la misma cirugía. Muchas de ellas son inevitables, otras disminuyen con la mejoría de la técnica quirúrgica.

Las más frecuentes están relacionadas con la **ventriculotomía**, cuando ésta es necesaria para la corrección de un defecto intraventricular, o hay que hacer una resección infundibular para ensanchar el tracto de salida del ventrículo derecho. Es la corrección de la tetralogía de Fallot el ejemplo más frecuente. Suele dar lugar a trastornos de la conducción, generalmente periféricos, aparición de arritmias ventriculares, y alteraciones de la función ventricular.

Isquemia miocárdica relacionada con la perfusión y grado de protección miocárdica durante el acto quirúrgico. En ocasiones por la posible lesión de una arteria coronaria anómala, en su origen o trayecto.

Trastornos del ritmo cuando se practica una cirugía auricular extensa, como en el caso de corrección fisiológica de la transposición de las grandes

arterias, o en el cierre de una comunicación interauricular tipo seno venoso.

Por su importancia, insistiremos más adelante, pues merecen un capítulo aparte, dedicado a las arritmias de los operados.

Incorporación de material protésico en forma de parches de cierre o ensanchamiento, conductos o conductos valvulados, y válvulas protésicas de tipo biológico o mecánico. Con el paso del tiempo este material puede sufrir modificaciones. En un parche de cierre se puede producir una dehiscencia, si la comunicación residual es importante, hay que reintervenir. Un parche de ensanchamiento se puede calcificar, lo que no suele crear problemas, pero en ocasiones se origina un aneurisma que puede comprometer la función ventricular.

Una trombosis puede ocluir un conducto o una prótesis valvular, que si no se resuelve con tratamiento trombolítico, obliga a una reintervención de urgencia.

El material protésico, especialmente las prótesis valvulares, pueden ser el asiento de una infección bacteriana, a veces relacionada con el mismo acto quirúrgico, cuando ocurre dentro de los dos o tres meses de la operación, o como consecuencia de una bacteriemia.

Obstrucción del drenaje venoso sistémico o pulmonar después de una operación de Mustard o Senning en una transposición completa de los grandes vasos.

Además de las lesiones residuales o secuelas, la cirugía cardíaca puede dar lugar a complicaciones no deseadas, afortunadamente en progresiva disminución. Pueden variar desde las más intrascendentes a las más graves.

La paraplejia que puede aparecer después de corregir una coartación de aorta, con poca circulación colateral, sería un ejemplo de complicación.

La frontera entre complicación y secuela no resulta fácil de definir.

Aspectos médicos más importantes que plantean los congénitos operados en el control de seguimiento.

Prevención de la endocarditis bacteriana

La introducción de la cirugía cardíaca ha modificado el riesgo de endocarditis bacteriana.

En algunos defectos el riesgo de endocarditis ha caído verticalmente después de la cirugía: ligadura del conducto arterioso, cierre de una comunicación interventricular, cuando es completa. También ha disminuído después de la corrección completa del Fallot y de la coartación de aorta, sin gradiente residual o bicúspide aórtica asociada.

El riesgo es bajo también después del cierre de una comunicación interauricular tipo ostium secundum, de una valvulotomía pulmonar, de una anastomosis de Glenn, o una derivación atrio-pulmonar tipo Fontan, o después de la corrección fisiológica de una transposición de las grandes arterias.

Sin embargo, el riesgo de endocarditis infecciosa sigue siendo elevado, después de la cirugía, debido a la presencia de determinadas lesiones residuales o secuelas, así como también a la implantación de material sintético o prótesis valvulares, o cuando se realiza una fístula paliativa aorto-pulmonar. También el propio acto quirúrgico puede ser el origen de la endocarditis, especialmente cuando aparece dentro de los dos o tres meses de la operación.

El riesgo de infección es superior en las lesiones que se acompañan de alta velocidad de flujo a su través. Por este motivo son más frecuentes en el lado izquierdo del corazón que en el lado derecho.

El riesgo es también importante después de la valvulotomía o valvuloplastia aórtica, o cuando una bicúspide aórtica coincide con otra anomalía, quirúrgicamente corregida (caso de la coartación aórtica). El peligro de infección, después de corregir una comunicación interauricular tipo ostium primum, se debe a la insuficiencia valvular que origina la hendidura de la mitral.

La prevención de la endocarditis bacteriana exige una buena higiene diaria de la boca, evitar aquellos alimentos que favorecen la caries dental, el empleo de dentríficos con flúor y una revisión odontológica cada seis meses o cada año.

También debe ser estimulado el cuidado de la piel y de las uñas, para evitar infecciones.

Además de estas medidas preventivas, se recomienda el uso de antibióticos antes de realizar cualquier maniobra dental, incluyendo la limpieza de boca por dentista, empastes, y especialmente extracciones.

También se hará profilaxis antibiótica, ante cualquier acto quirúrgico, con anestesia local o general.

También se recomendará profilaxis en casos de manipulación génito-urinaria o traqueo-bronquial con finalidad diagnóstica. También en el parto.

El empleo, en la mujer, de un dispositivo intrauterino debe ser desaconsejado.

A pesar de todas estas medidas preventivas, a pesar del arsenal terapéutico antibiótico de que disponemos, la endocarditis bacteriana no ha disminuido su frecuencia, de manera significativa, después de la cirugía cardíaca. Es una grave enfermedad que puede llevar a importantes complicaciones y, aunque se cure, puede convertir en severa una cardiopatía previamente ligera. Cuando la endocarditis se asienta sobre una válvula protésica, suele terminar, en la mayoría de los casos, con un recambio valvular.

El estreptococo viridans y el estafilococo aureus, siguen siendo los gérmenes responsables de la mayoría de las endocarditis, aunque también el enterococo, cuando la bacteriemia procede de una infección del tracto urinario.

El diagnóstico debe basarse en un índice alto de sospecha ante un paciente febril portador de un defecto cardíaco congénito. Un hemocultivo seriado, y un estudio ecocardiográfico, (búsqueda de verrugas), antes de administrar antibióticos de forma inadecuada, constituyen la actitud prioritaria, no siempre seguida por el médico general.

Trastornos del ritmo y de la conducción después de la cirugía cardíaca

En el manejo de los pacientes congénitos operados, el diagnóstico y tratamiento de las **disrritmias**, constituye uno de los problemas médicos más importantes, y su frecuencia, y también su importancia, **aumentan con el tiempo transcurrido** después del acto quirúrgico.

Los pacientes que presentaban trastornos del ritmo previos a la cirugía, pueden seguir presentándolos después de operados.

En otros casos los trastornos del ritmo y de la conducción se originan como consecuencia directa o indirecta del acto quirúrgico. Estos trastornos se deben al daño ocasionado sobre el

nodo sinusal, el tejido específico de conducción, o el miocardio auricular o ventricular.

Los trastornos varían según la técnica y la vía utilizada para la corrección de los distintos tipos de defectos. Pueden dar lugar a **arritmias hipoactivas**, o **hiperactivas.** No es raro que ambos tipos se combinen en el mismo paciente.

Afectación del nodo sinusal y miocardio auricular

Este tipo de trastornos aparecen como consecuencia de una cirugía auricular extensa, necesaria para la corrección fisiológica de la transposición completa de las grandes arterias (Mustard o Senning), o después del cierre de una comunicación interauricular[5], especialmente de la variedad seno venoso, de la conexión atriopulmonar (Fontan) o de un drenaje venoso pulmonar anómalo total.

El daño sobre el nodo sinusal origina la **disfunción sinusal,** que da lugar a bradicardia sinusal, bloqueo sino-auricular y paro sinusal: arritmias hipoactivas. Pero los pacientes con disfunción sinusal presentan con frecuencia arritmias auriculares rápidas, del tipo del flutter o fibrilación auricular, o taquicardia auricular o de la unión, que en ocasiones alternan con períodos de extrema bradicardia: **síndrome de bradicardia-taquicardia** o del **seno enfermo.**

Este tipo de disrritmias son muy frecuentes después de la corrección fisiológica de la transposición de las grandes arterias y su frecuencia varía en relación con el tiempo de observación después de la cirugía, desde el 10 al 80%[3,4]. Su gravedad también aumenta a medida que pasan los años, especialmente cuando el ventrículo derecho sistémico se hace disfuncionante.

El tratamiento de estas disritmias exige la **implantación de un marcapaso bicameral,** no siempre técnicamente fácil, pero imprescindible, para poder usar fármacos cuando aparece un episodio de arritmia hiperactiva.

Como **tratamiento farmacológico,** la digoxina, el verapamil, el propanolol y la amiodarona, son las drogas más utilizadas. La Digoxina, por carecer de efecto inotrópico negativo, es la más adecuada cuando coexiste insuficiencia cardíaca.

También se puede utilizar la cardioversión eléctrica y el "overdriving", si los fármacos fracasan, lo que ocurre especialmente en el flutter auricular.

Nodo y unión atrioventricular

El daño sobre la unión atrioventricular se puede producir en el curso de la cirugía auricular, como también en la cirugía ventricular.

La corrección de un defecto atrioventricular es la que con mayor frecuencia lesiona estas estructuras, pero también se puede producir en la corrección de otros defectos.

La lesión de estas estructuras da lugar a distintos grados de **bloqueo-aurículo-ventricular,** que puede ser transitorio, en el período postoperatorio inmediato, o permanente. Si no hay síntomas, no es necesario ningún tratamiento. En los casos de bloqueo aurículo-ventricular de tercer grado, un estudio electrofisiológico invasivo, puede ser útil para saber el origen exacto del defecto de conducción.

Fascículo de His, ramas y red de Purkinje

La lesión de este tejido de conducción es muy frecuente durante la cirugía ventricular, cierre de una comunicación interventricular, corrección completa del Fallot o de un defecto

atrioventricular.

La frecuencia que este tipo de cirugía ocasiona bloqueo aurículo-ventricular completo permanente es muy baja[6], más baja cuando se cierra una comunicación interventricular, y algo más frecuente cuando se corrige una forma de canal atrioventricular.

El bloqueo de rama derecha, por el contrario, es muy frecuente después de la corrección completa del Fallot, y aparece entre un 60% a un 80% de los casos[7], con mucha menor frecuencia se asocia a hemibloqueo de la división anterior de la rama izquierda.

El trastorno de conducción se debe, en la mayoría de los casos, a lesión periférica, con mucha menor frecuencia, la lesión es central. El estudio electrofisiológico intracavitario permite hacer la distinción, pero no suele ser necesario, excepto en los casos con bloqueo bi o trifascicular que presentaron bloqueo aurículo-ventricular completo transitorio en el período postoperatorio inmediato.

Son las **arritmias activas** las que parecen estar relacionadas con los casos de **muerte súbita** en el seguimiento del Fallot operado[8], más que el bloqueo aurículo-ventricular progresivo.

La presencia de **extrasístoles ventriculares frecuentes,** pueden anunciar la posible aparición de taquicardia ventricular y muerte súbita en el Fallot operado, cuando la situación hemodinámica no es buena, cierre incompleto de la comunicación interventricular o, especialmente cuando persiste hipertensión intraventricular derecha, el riesgo es mayor y el paciente debe ser vigilado (Holter) y tratado (la amiodarona puede ser un buen fármaco). También habrá que plantearse la reintervención cuando la situación hemodinámica lo justifique. Hay que ser cauteloso a la hora de administrar fármacos antiarrítmicos, ya que el poder arritmogénico, de muchos de ellos, puede conducir a lo que tratamos de evitar.

Actividad física y deporte

Este es uno de los aspectos médicos que merecen una especial atención.

Los pacientes operados preguntan al cardiólogo, que tipo de actividad física diaria pueden realizar, si pueden practicar deporte, y que tipo de deporte.

La pregunta no resulta fácil de contestar. No disponemos de normas de conducta, a nuestro alcance, para cada tipo de cardiopatía operada, y las recomendaciones, siguen siendo mayormente dependientes del criterio personal del médico.

El consejo médico habría que individualizarlo en cada caso, y dependerá del tipo de cirugía realizada. En el grupo reducido de pacientes sometidos a **cirugía curativa,** no existirán en principio limitaciones, inclusive para el deporte de competición.

En los pacientes sometidos a **cirugía correctora,** habrá que valorar la importancia de las lesiones residuales y secuelas, antes de pronunciarse por el tipo de actividad física que pueden realizar.

Hay que distinguir entre **deporte competitivo** y **recreativo,** aunque las fronteras entre ambos no sean bien definidas.

También habrá que diferenciar entre **ejercicio isotónico** (dinámico) y **ejercicio isométrico** (estático).

En cada caso habrá que considerar la intensidad del ejercicio, y la duración del mismo, y tener en cuenta que la mayoría de las actividades físicas contienen un componente isotónico y otro isométrico, con predominio de uno u otro según el tipo de ejercicio.

Bajo el punto de vista cardiológico, un ejercicio isotónico ligero o moderado, puede ser permitido a todos los operados, incluso es aconsejable.

Análogamente, un ejercicio isométrico ligero y de breve duración, puede ser bien tolerado, sin efectos perjudiciales, por una gran mayoría de pacientes.

El **entrenamiento progresivo,** tanteando la tolerancia, constituye una excelente medida.

Al objeto de aconsejar la actividad física más adecuada para cada paciente, el cardiólogo dispone de dos pruebas complementarias: **el test de ejercicio** (ergometría) y el **registro electrocardiográfico ambulatorio contínuo de 24 horas** (Holter). También la valoración de la **función ventricular** sistémica **por ecocardiografía,** o la **ventriculografía isotópica,** contribuye a aumentar las bases para dar el consejo más adecuado.

En algunos tipos de cardiopatías operadas, la posibilidad de **arritmias graves,** puede dar lugar a un aumento del riesgo en relación con el ejercicio físico y el deporte.

Así ocurre después de la corrección fisiológica de la transposición completa de las grandes arterias, y de la conexión atriopulmonar tipo Fontan. La disfunción sinusal en el primer caso, y las taquiarritmias auriculares en ambos tipos de corrección, pueden conducir a un rápido deterioro hemodinámico, e incluso a la muerte del paciente.

También después de la corrección del Fallot, algunos pacientes pueden desarrollar taquicardias ventriculares y muerte súbita, especialmente cuando la presión ventricular derecha persiste elevada por encima de 60 mm[9].

La identificación de estos grupos de pacientes de alto riesgo, es fundamental a la hora de aconsejar el tipo de actividad física permitida. En estos casos, además de las pruebas complementarias antes enunciadas, hay que recurrir en ocasiones a la información proporcionada por un **estudio electrofisiológico invasivo.**

Finalmente, vamos a hacer brevemente mención de otros problemas[10] médicos que plantean estos pacientes.

Embarazo

La sobrecarga circulatoria del embarazo origina un estado hipercinético circulatorio, que puede ser bien tolerado por la mayoría de las operadas con buena capacidad funcional.

Las pacientes, a las que se les ha implantado una prótesis valvular mecánica, plantean los mismos problemas que plantea una embarazada tratada con anticoagulantes orales.

Riesgo genético

El riesgo de cardiopatía congénita es superior cuando existen antecedentes familiares, y también es superior cuando la afectada es la madre, y varía también según el tipo de cardiopatía congénita.

Trabajo

Aunque el resultado postoperatorio sea excelente, el paciente operado, encuentra generalmente dificultades para conseguir un puesto de trabajo. El problema depende más de las empresas que del cardiólogo. La labor de éste, debe consistir en dar una información adecuada, al objeto de conseguir la inserción laboral de los pacientes, de acuerdo con su capacidad funcional.

BIBLIOGRAFIA

1. ENGEL MA., PERLOFF JK. Congenital heart disease after surgery: Benefits, residua, sequelae. Nueva York. Yorke Medical Books, 1983.
2. PERLOFF y CHILD. Congenital heart disease in adults. Philadelphia. W.B. Saunders Company, 1991.
3. The operated cardiac patient. Proceedings of a Symposium. Academic Medical Center. Edit. V. Menger Cats. Amsterdam 1985.
4. SOMERVILLE T. The physician's responsabilities: Residua and sequelae. Jour. Amer. College of Cardiol. 18:325, 1991.
5. SUBIRANA MT., BORRAS X., CARALPS JM. et al. Cirugía de la comunicación interauricular en el adulto. Resultado a largo plazo en 100 casos consecutivos. Revista Española de Cardiol 41:26, 1988.
6. FUSTER V., McGOON DC., KENNEDY MA., RITTER DG., KIRKLIN JW. Long-term evaluation (12 to 22 years) of open heart surgery for tetralogy of Fallot. Amer. J. Cardiol. 46: 635, 1980.
7. KRONGRAD E. Prognosis for patients with congenital heart disease and postoperative intraventricular conduction defect. Circulation 57: 867, 1978.
8. GILLETTE PC., YEOMAN MA., MULLIUS CE., NcNAMARA DG. Sudden death after repair of tetralogy of Fallot. Circulation 56:566, 1977.
9. KAVEY RE., BLACKMAN MS., SONDHEIMER MH. Incidence and severity of chronic ventricular dysrhythmia after repair of tetralogy of Fallot. Amer. Heart J. 103: 362, 1982.
10. TORNER-SOLER M., GIRONA J., CASALDALIGA J., SUBIRANA MT., ROCA J. Cardiopatías congénitas. En: Bayés - Soler. Cardiología. Ediciones Doyma, Barcelona 1986. pp. 367-408.

ORIGINALS

ESTUDIO DE LAS NEOPLASIAS VESICALES MEDIANTE MARCADORES

M.A. Torregrosa, I. Bonet, V.J. Götzens, A. Tejedo
Departamento de Ciencias Morfológicas. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona

RESUMEN

Se analiza el valor de la inmunohistoquímica como técnica complementaria en el estadiaje de los carcinomas transicionales de vejiga.

Se determina la presencia y distribución de CEA, HCG y laminina en cortes histológicos de tumores de diferentes grados y estadios en el momento del diagnóstico.

El estudio estadístico indicará el tipo de relación entre estos marcadores y la evolución del tumor.

La presencia de CEA y HCG se correlaciona con el grado histológico de la neoplasia mientras que el grado de infiltración solo se correlaciona con la presencia de CEA en el tejido. La HCG sería, además, un indicativo de la recidiva posterior.

Por lo que respecta a la laminina, su grado de estructuración en una membrana subepitelial contínua indica el grado de invasividad del tumor.

En los casos en los que la anatomía patológica del carcinoma transicional no ofrezca una idea clara de su comportamiento posterior, el estudio combinado de varios determinantes antigénicos relacionados con otros parámetros ya aceptados como criterios de malignidad, permite caracterizar con más detalle el comportamiento biológico de cada uno de los tumores uroteliales.

SUMMARY

The value of immunohystochemistry as a complementary technique in the stagin of the urinary bladder's transitional cell carcinoma is analyzed.

The presence and distribution of CEA, HCG and laminin in hystologic sections from tumours of different grades and stages at the time of diagnosis are studied.

A statistycal study shows the correlation between the presence of these markers with the tumour's evolution.

The existence of CEA and HCG is re-

lated to the hystologic grade of the neoplasm, while the infiltration grade is only related to the presence of CEA in the tissue. The HCG is an indicator of future recurrence of the disease.

The laminine's degree of structuration in a continuous subepithelial membrane shows the tumour's grade of invasion.

Therefore, in cases in which the hystology of the transitional carcinoma does not give a clear idea of its development, the combined study of several antigenic determinants in relation to other accepted criteria of malignancy, enables to characterize the biological behaviour of the urothelial tumours.

INTRODUCCION

El carcinoma transicional representa más del 90% del total de las neoplasias vesicales. La subclasificación y estadiaje de estos tumores depende de varios parámetros tales como su configuración o no en papilas, grado de invasión y alteraciones citológicas (Brodsky, 1992). Este último es uno de los factores más importantes que permite identificar a los pacientes con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad (Lützeyer et. al., 1982).

Está en discusión el valor de los diferentes criterios diagnósticos al intentar ajustarlos al máximo al pronóstico de cada uno de los pacientes. Este problema es mayor en los tumores papilares de bajo grado debido, en parte, a que el urotelio puede mostrar un espectro contínuo de cambios proliferativos que van desde la hiperplasia urotelial simple sin atipia citológica hasta el carcinoma (Murphy y Soloway, 1982). Este hecho genera diferencias considerables de opinión en el momento de establecer la categoría y grado de las neoplasias papilares.

El establecimiento del grado histológico de un tumor urotelial no está exento de subjetividad (Helander et. al., 1984) con muy escaso valor predictivo de su evolución en los grados intermedios (Jordan et. al., 1987).

La utilización de técnicas complementarias, cada una de ellas con sus inconvenientes particulares, ayudan a incrementar el valor pronóstico del grado histológico. Como ejemplos pueden citarse la determinación del área nuclear (Helander et. al., 1884), volumen nuclear (Nielsen et. al., 1986), uso de técnicas de citometría de flujo (Gustafson et. al., 1982) y estudios de la distribución de los antígenos de superficie ABO (Javadpour, 1982).

La mayoría de las células que constituyen un tumor presentan algún grado determinado de detención en una u otra fase de su línea de citodiferenciación. Esto confiere al tumor una cierta homogeneidad en su estado de madurez celular lo que permite clasificar a los tumores con un grado común (Lainer, 1981).

En el presente estudio, se utiliza una batería de determinantes antigénicos (CEA, HCG y laminina) que permitan precisar mejor el comportamiento biológico de los tumores uroteliales en el momento del diagnóstico.

MATERIAL Y METODOS

Se utiliza material de biopsia de pacientes intervenidos de tumor vesical

desde 1980 a 1989 en el Servicio de Urología del Hospital de la Cruz Roja de Barcelona. En todos los casos se siguió la pauta siguiente:
- Diagnóstico clínico
- Resección transuretral
- Diagnóstico anatomopatológico
- Seguimiento mediante cistoscopias.

Inmunohistoquímica

Piezas fijadas en formol e incluidas en parafina se procesan según el método peroxidasa-antiperoxidasa (PAP) en tres estratos según la técnica descrita por Strenberger (1986). Antes de las incubaciones con los anticuerpos, los cortes se tratan con tripsina (0.1% en PBS 10' a 37° C). Posteriormente se inhibe la peroxidasa endógena con H202 al 0.3% en metanol (5' a temperatura ambiente).

Las incubaciones con los anticuerpos se realizan a temperatura ambiente y en cámara húmeda. Para CEA y HCG se utiliza una batería comercial DAKO PAP KIT SYSTEM 20. Para la laminina se utiliza un anticuerpo monoclonal antilaminina humana obtenido en rata (Miles) a una dilución 1:50 en PBS.

El tiempo de las incubaciones es de 1 h. Se revela con DAB (0.05% en PBS con 0.01% de H202 15'). Se contrasta con hematoxilina y los cortes se montan en DPX.

Como controles negativos se sustituye el anticuerpo primario por suero no inmune.

RESULTADOS

Se han estudiado 38 tumores vesicales (6 GI; 17 GII; 13GIII y 2 indiferenciados). Como controles se estudia urotelio normal obtenido mediante cistoscopia de vegigas no neoplásicas.

Ninguna de las muestras control presentó positividad para CEA ni para HCG mientras que la laminina aparece organizada en una lámina contínua subepitelial y alrededor de los vasos.

CEA

Las células positivas al CEA presentan un patrón de citoplasma y tienden a localizarse agrupadas.

Se han observado un total de 20 tumores positivos y 8 con reactividad focal distribuidos de la siguiente manera:

a) Según el grado anatomopatológico: GI 0 casos; GII 9(+) y 5(+/–); GIII 9(+) y 3(+/–); indiferenciados 2(+). El estudio de la X2 demuestra diferencias significativas ($X2=22.069$; $g.l.=6$; $p<0.01$) que permiten relacionar la presencia de CEA con un mayor grado de malignidad. El mismo estudio estadístico no puede otorgar validez a la reactividad focal (+/–).
b) Según la infiltración en el momento del diagnóstico: limitados a mucosa (2(+), 1(+/–) y 2(–)); infiltrando lámina propia (1(+), 6(+/–) y 1(–)); afectando muscular (3(+) y 1(–)) y con invasión perivesical o metástasis a distancia (5(+)). Existe una correlación estadística entre la expresión de CEA y el grado de infiltración ($X2=22.562$; $g.l.=6$; $p<0.001$).
c) Según la recidiva posterior: 12 casos no recidivaron (8(+), 13(+/–) y

Figura 1
Inmunohistoquímica. CEA: La reactividad al CEA presenta un patrón citoplasmático en grupos de células con un alto grado de anaplasia distribuidos al azar en el seno del tumor. (X 90).

1(–)) y 9 recidivaron en controles posteriores (4(+), 2(+/–) y 6 (–)). No se demuestra correlación estadística en este apartado.

HCG

Las células positivas pueden encontrarse en la parte más superficial del epitelio neoplásico o bien en la interfase entre el estroma y el tumor o también adosadas a la pared de vasos sanguíneos. Estas células tienden a encontrarse aisladas y presentan un núcleo único o múltiple de gran tamaño con citoplasma amplio, de forma ovoide pudiendo presentar prolongaciones dendríticas. La morfología de estas células remeda, en ocasiones, a la de las células sincitiales placentarias. Todos los casos positivos para la HCG lo fueron también para el CEA y la distribución es la siguiente:

a) Según grado histopatológico: GI 0 casos; GII 5(+/–); GIII 2(+) y 4(+/–); indiferenciados 2(+). El test de la X2 ($X2=23.053$; g.l.=6; $p<0.001$) revela una correlación entre la presencia de células positivas a la HCG y el grado histológico.
b) Según el grado de infiltración: de 11 tumores limitados a mucosa solo 1 presentó reactividad focal. De los 19 afectando lámina propia (1(+) y 6(+/–). 3 tumores invadían muscular (1(+) y 1(+/–)). Los casos con afectación perivesical o metástasis fueron 2(+), 2(–) y 1(+/–). La X2 no permite relacionar la HCG con el grado de infiltración.
c) Según la recidiva posterior: los 12 casos que no recidivaron fueron (–). De los 12 que presentaron recidiva 2(+) y 3(+/–). Hay una relación entre la presencia de HCG y la recidiva posterior ($X2=6.316$; g.l.=2; $p<0.05$).

Laminina

A nivel de la lamina propia, en comparación con el urotelio normal, la laminina presenta una reactividad mayor y en particular en la zona subyacente a la membrana basal del epitelio neoplásico.

En los tumores limitados a mucosa, la laminina se distribuye de forma contínua a nivel de la membrana basal presentando puntos de refuerzo o duplicación.

En los tumores invasores, el marcador se distribuye sobre la membrana basal de forma discontinua. En las proximidades al punto de rotura de la lámina basal, la laminina se negativiza pudiendo observarse una zona de transición en la que la reactividad va disminuyendo hasta no ser detectable en el punto de invasión.

En los tumores más invasores y de mayor grado de malignidad, es frecuente encontrar una pérdida de la malla fibroconectiva tumoral y células tumorales con citoplasma positivo a la laminina.

DISCUSION

Las distintas subpoblaciones celulares que forman un tumor serían un indicador de la inestabilidad genética y del índice de mutabilidad de estas células (Isaacs et. al., 1982) más que una explicación de su origen.

El CEA no es un antígeno especí-

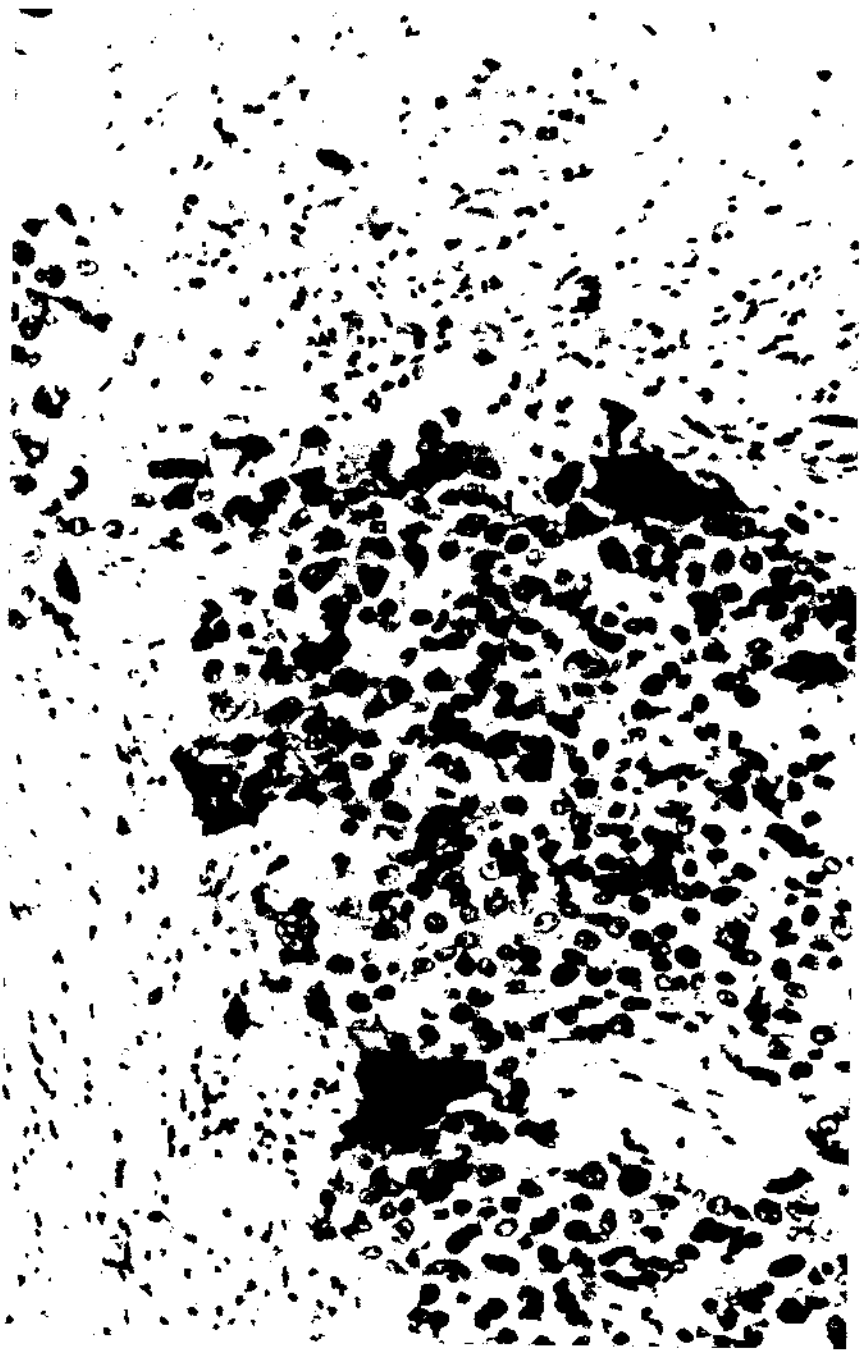


Figura 2
Inmunohistoquímica. HCG: La HCG se encuentra en el citoplasma de células localizadas en la interfase entre el estroma y el tumor así como adosadas a la pared de vasos de mediano calibre. Las células positivas son de gran tamaño, con frecuencia multinucleadas y remedan a las células sincitiales. (X 120).

Figura 3
Inmunohistoquímica. Laminina: En los tumores no invasores la laminina se localiza formando una banda continua a lo largo de la membrana basal y alrededor de las estructuras vasculares. (X 90).

Figura 4
Inmunohistoquímica. Laminina. En los tumores invasores, la laminina se negativiza en las zonas próximas a la ruptura de la membrana basal y se localiza en forma de acúmulos dispuestos irregularmente en el estroma subyacente. (X 120).

fico de un tipo determinado de tumor. Su utilidad y significado varían de un tumor a otro aunque en líneas generales se considera asociado a las neoplasias de caracter más agresivo y de crecimiento rápido (Parbhoo, 1987).

Los resultados obtenidos relacionan la presencia de CEA con el grado de malignidad local. Estos resultados encuentran un paralelismo en los obtenidos por Asamoto et. al. (1989) que descartan las posibles reacciones cruzadas entre los anticuerpos antiCEA y los tumores uroteliales. Puede pensarse que la presencia de CEA indicaría, si no un grado determinado de diferenciación celular, un tipo concreto de organización histológica.

La HCG es una hormona glucoprotéica sintetizada normalmente por el sincitiotrofoblasto de la placenta (Mann y Karl, 1983).

La subunidad beta de la HCG es uno de los marcadores más representativos de los tumores malignos de células germinales (Brown, 1983).

El significado biológico de la HCG puede buscarse en el hecho de que la diferenciación a trofoblasto a partir de los blastómeros ocurre antes de establecer el contacto con el endometrio materno y que, precisamente, éstas son las células encargadas de establecer la interfase feto-materna. Las células trofoblásticas tienen unas propiedades de membrana únicas haciéndolas muy resistentes a los mecanismos líticos de las células citotóxicas. Cabe añadir que el trofoblasto sintetiza moléculas inmunosupresoras a elevadas concentraciones locales capaces de evitar la respuesta inmunitaria (Lala et. al., 1986).

Los resultados obtenidos permiten relacionar la presencia de HCG con un grado más indiferenciado y no con el grado de infiltración de las neoplasias uroteliales. Estos datos, junto a las observaciones de Wurgel et. al. (1987) que detectan células positivas a la HCG en carcinomas *in situ* vesicales, además de en los de mayor grado, llevan a pensar que la HCG sería el producto de una línea de citodiferenciación, adoptada por las células neoplásicas menos maduras, más que el resultado de un avance en la secuencia de hechos que definen el desarrollo de una neoplasia.

La observación de células positivas a la HCG puede interpretarse como una forma muy primitiva de establecer contacto con los tejidos del huésped además de intervenir en la formación de un entorno celular permisivo para el desarrollo y proliferación de los tejidos inmaduros.

La laminina es una glicoproteína sintetizada por las células epiteliales y se localiza en las membranas basales sobre las que descansan estas células. Las células tumorales invasoras pueden afectar a la matriz extracelular de diferentes maneras: sintetizando enzimas proteolíticos específicos para los componentes de la membrana basal; inducir en las células del huésped una acumulación de componentes matriciales o bien puede darse la síntesis de los componentes de la membrana basal por parte de las células tumorales (Liotta, 1984).

En el presente trabajo, en los tumores que presentaron algún tipo de infiltración, no se observó una reactividad contínua a lo largo de la membrana basal. Al igual que en los estudios realizados con colágeno IV se ha observado que las interrupciones en la tinción aumentan a medida que aumenta la profundidad de invasión y que el tumor es menos diferenciado (Zuk et. al., 1989).

El hecho de encontrar acúmulos de laminina en el espacio intercelular de la neoplasia y células positivas a la laminina en los tumores de más alto grado apoyan la idea de que predominaría una organización defectuosa matricial sobre un incremento en la degradación en las neoplasias vesicales.

BIBLIOGRAFIA

1. ASAMOTO, M.; FUKUSHIMA, S.; TATEMOTO, Y.; YAMADA, K.; YUBA, R and MORI, M.: Immunohistochemical evaluation of nonespecific cross reactive antigen and carcinoembryonic antigen (CEA) in urinary bladder carcinoma. Anticancer Res., 9:319-326, 1989.
2. BRODSKY, G.L.: Pathology of bladder carcinoma. Hematol. Oncol. Clinics North America, 6: 59-80, 1992.
3. BROWN, P.N.: The origin of germ cell tumors of the testis. Cancer, 51: 1610-1614, 1983.
4. GUSTAFSON, M.; TRIBUKAIT, B. and EPOSTI, P.L.: DNA pattern, histological grade and multiplicity related to recurrence rate in superficial bladder tumours. Scand. J. Urol. Nephrol, 16: 135-139, 1982.
5. HELANDER, K.; MOFER, P.A. and HOLMBERG, G.: Karyometric investigations on urinary bladder carcinoma. Correlations to histopathological grading. Virchows Archiv. (Pathol. Anat.), 403: 117-125, 1984.
6. ISAACS, J.T.; WAKE, N.; COFFEY, D.S. and SANDBERG, A.A.: Genetic instability coupled to clonal selection as a mechanism for tumor progression in the Dunning R-3327 rat prostatic carcinoma system. Cancer Res., 42: 2353-2361, 1982.
7. JAVADPOUR, N.: Oncofetoproteins and others markers in genitourinary cancer. In: Recent advances in urologic cancer. Williams and Wilkins. Baltimore, p. 47, 1982.
8. JORDAN, A.; WEINGARTEN, J. and MURPHY, W.M.: Transitional cell neoplasm of the urinary bladder. Cancer, 60: 2766-2774, 1987.
9. LAINER, L.L.; WARNER, N.L.; LEDBATTER, J.A. and HERGENBERG, L.: Quantitative immunofluorescent analysis of surface phenotypes of murine beta cell lymphomas and plasmacytomas with monoclonal antibodies. J. Immunol., 127: 1691-1697, 1981.
10. LALA, P.K.; KEARNS, M.; PARHAS, R.S.; SCODRAS, J. and JOHNSON, S.: Immunological role of the cellular constituents of the decidua in the maintenance of semiallogenic pregnancy. In: Nidation. K. Yoshinaga (ed.). Ann.N.Y. Acad. Sci., 476: 183-205, 1986.

11. Liotta, L.A.: Tumor invasion and metastases: Role of the basement membrane. Amer. J. Pathol., 117: 339-347, 1984.
12. Lützeyer, W.; Rübben, M. and Dahm, H.: Prognostic parameters in superficial bladder cancer: an analysis of 315 cases. J. Urol., 127: 250-252, 1982.
13. MANN, K. and KARL, H.J.: Molecular heterogeneity of human chorionic gonadotropin and its subunits in testicular cancer. Cancer, 52: 654-660, 1983.
14. MURPHY, W.M. and SOLOWAY, M.S.: Developing carcinoma (dysplasia) of the urinary bladder. Pathol. Annu., 17: 197, 1982.
15. NIELSEN, K.; COLSTRUP, M.; NILSSON, T. and GUNDERSEN, H.G.J.: Stereological estimates of nuclear volume correlated with histopathological grading and prognosis of the bladder tumours. Virchows Archiv (Cell Pathol.), 52: 41-54, 1986.
16. PARBHOO, S.P.: Clinical pointers to rapid growth. In: Pointers to Cancer Prognosis. B.A. Stoll (ed.) Martinus Nijhoff Publishers. Netherlands, p.p. 3-19, 1987.
17. STRENBERGER, L.A.: Immunocytochemistry. Third Edition. John Wiley and sons. New York, p.p. 90-209, 1986.
18. WURGEL; R.S.; YAMADA, H.T. and NICH, P.T.: Ectopic production of human chorionic gonadotropin by poorly differentiated transitional cell tumors of the urinary tract. J. Urol., 137: 502-504, 1987.
19. ZUK, R.J.; BAITHUN, S.I.; MARTINS, I.E.; COX, E.L. and REVELL, P.A.: The immunocytochemical demostration of basement membrane deposition in transitional cell carcinoma of bladder. Virchows Arch. (Pathol. Anat.), 414: 447-452, 1989.

EL SINDROME ARTRITICO DEL APICULTOR. CONSIDERACIONES EPIDEMIOLOGICAS

M.D. Torres*, J. Peña*, P. Bureo**, G. Mahedero*** y J.E. Campillo*
Departamento de Fisiología*. Departamento de Patología y Clínicas Humanas**.
Departamento de Especialidades Médico Quirúrgicas***. Facultad de Medicina. Universidad de Extremadura

RESUMEN

En este trabajo se presentan los resultados de un estudio epidemiológico acerca de los episodios de artritis que con frecuencia se encuentran en los apicultores de la Comarca de la Siberia Extremeña, de Badajoz.

SUMMARY

In this paper, it is presented an epidemiologic study on the episodes of arthritis that are frecuently found in apiculturist of the Siberia Extremeña, a region from Extremadura, Spain.

INTRODUCCION

Desde el comienzo de los años sesenta y con un notable aumento de incidencia en los últimos años, se asiste en la Comarca pacense de la Siberia Extremeña, a la aparición, en los apicultores de la zona y exclusivamente en estos trabajadores, de episodios de artritis en relación con el trabajo y faenas en las colmenas.

Una aproximación preliminar al problema, mediante el estudio clínico elemental de algunos casos, nos permitió poner de manifiesto que dichos episodios consistían en una artropatía inflamatoria (artritis), aguda o subaguda, asimétrica, con el compromiso de una o varias articulaciones de las manos.

Estos episodios de artritis aparecían fundamentalmente en primavera y verano, precisamente en la mayor época de trabajo en las colmenas y cursaban con los signos típicos de la inflamación: dolor, hinchazón, calor y enrojecimiento locales, así como impotencia funcional, presentándose en algunos casos, hiperestesias cutáneas y descamación de la piel al remitir el proceso.

Los síntomas y signos clínicos eran idénticos y repetitivos de unos casos a otros constituyendo un auténtico síndrome. En la mayoría de los casos, el episodio de artritis iba precedido de la evidencia inexcusable de picaduras de abejas (Apis mellifera), en la/s articulación/es afectada/s, y/o su vecindad. Los episodios inflamatorios agudos, persistían habitualmente entre una y seis semanas, remitiendo espontáneamente y sin secuelas, en la mayoría de los casos, si bien ocasionalmente, evolucionaban como una artropatía crónica localizada, pudiendo provocar anquilosis e invalidez articular permanente (Foto n.º 1).

Correspondencia: M.D. TORRES. Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Avda. de Elvas, s/n. 06071 Badajoz.

Episodio de artritis aguda en los apicultores de la Siberia Extremeña.

Los múltiples rastreos bibliográficos efectuados (en los más importantes repertorios) nos han mostrado que dicho cuadro, no está descrito ni catalogado como tal, en ningún libro ni revista científica del mundo.

El estudio de los aspectos epidemiológicos relacionados con estos episodios de artritis, artropatía o "Síndrome artrítico de los apicultores" es el objetivo de este trabajo. La importancia de este estudio radica en un doble aspecto:

1. Humano: Por la gran repercusión sociolaboral que el cuadro está teniendo entre los trabajadores apícolas, al quedar algunos afectados con secuelas tan graves que les llevan a la invalidez permanente.

2. Científico: Los múltiples rastreos bibliográficos llevados a cabo, sugieren que el cuadro no está descrito en la literatura.

La apicultura es la actividad racional y técnica que el hombre realiza con las abejas, para obtener con su cría y explotación, el máximo rendimiento en el medio que las sitúa. En un sentido más amplio es el arte y oficio de la cría de abejas, para el aprovechamiento de sus productos.

Se conocen numerosos géneros de abejas, pero en nuestro trabajo siempre nos referiremos al género Apis y a

la especie de Apis Mellifera, cuya subespecie Apis Mellifera Mellifera o abeja común, es la más abundante en España, y la más utilizada en apicultura. Esta especie se ha domesticado parcialmente por el hombre que la aloja en colmenas de madera o de corcho. A lo largo del tiempo los avances científicos y técnicos y un mayor conocimiento de la biología y de los productos apícolas, han hecho variar grandemente los sistemas utilizados para obtener mayores y mejores rendimientos de las explotaciones.

La Siberia Extremeña es una Comarca situada en el extremo Noroeste de la provincia de Badajoz, con una superficie de 2.736 kilómetros cuadrados y una población de algo más de 28.000 habitantes, siendo su densidad de población de 10.2 Hab./Km^2.

La apicultura se ha practicado en la comarca de la Siberia desde tiempos inmemoriales, a la manera tradicional, con colmenas estantes de corcho, en pequeños asentamientos o explotaciones de tipo familiar. Es a partir de 1960, cuando comienza a florecer de una manera espectacular en la zona, las explotaciones apícolas industriales y profesionales a base de colmenas movilistas o transhumantes.

En la actualidad, Fuenlabrada de los Montes, pequeño pueblo de tan sólo 2.300 habitantes es probablemente el pueblo que más miel produce en todo el Estado Español. Cuenta con más de 220 apicultores censados y un número de colmenas cercano a 100.000. Otros pueblos de interés apícola son: Herrera del Duque con unas 15.000 colmenas y Helechosas de los Montes con unas 6.000 colmenas. El crecimiento se ha visto no obstante obstaculizado en los últimos años como consecuencia de los bajos precios de la miel, los problemas sanitarios del ganado apícola, y el enorme crecimiento de los costes de producción.

Los dos tipos de colmenas más utilizados son las Layens o de alza horizontal y las de Perfección o de alza vertical. La explotación tipo de la Comarca, suele estar formada por 500 o más colmenas, incluso hasta 2.000 de tipo Layens. Este tipo de explotación necesita imprescindiblemente de la transhumancia, pues de no realizarla, disminuiría mucho la cosecha de miel de primavera y desaparecería totalmente la de verano.

La tarea primordial del apicultor, es decir, la castra o extracción de la miel de las colmenas, se efectúa a finales de la primavera (castro de primavera) y en el verano (castro de verano). Tras una jornada de trabajo, lo normal es haber sufrido múltiples picaduras, especialmente en manos y muñecas. El trabajar sin guantes, es una práctica corriente en los apicultores de la Siberia Extremeña debido a las altas temperaturas y la humedad. Como posteriormente veremos, un 93% de los apicultores encuestados, manifestaron haber sufrido picaduras en manos y/o muñecas, durante las faenas en las colmenas.

Este hecho, unido quizás a otros varios podría tener una importancia vital en la génesis del problema que nos ocupa, esto es, la aparición de episodios de artritis en los apicultores de la Siberia Extremeña, en relación con las faenas apícolas. Todo en principio apunta al veneno de abeja como el agente responsable del síndrome. Vamos a analizar ¿Qué es el veneno de abeja?

El veneno de abeja es un líquido claro de olor penetrante, que estos insectos almacenan en la vejiga del veneno, que conecta con el aguijón, el cual emplean para su defensa. Es una sus-

tancia compleja en cuya composición entran múltiples componentes, con diversa actividad biológica y farmacológica que le confieren propiedades físico químicas especiales. Los componentes del veneno se pueden separar mediante electroforesis sobre papel (NEUMANN y HABERMANN, 1956). Entre otros componentes se encuentran: histamina, melitina, fosfolipasa A, hialuronidasa, apamina, isolecitina, etc. (TESTCH y WOLFF, 1936).

La acción farmacológica del veneno de abeja depende de la cooperación de los seis componentes anteriormente citados. La aplicación subcutánea del veneno de abeja provoca dolor, calor e hinchazón, ello excita las terminaciones nerviosas locales, ensancha los capilares y aumenta su permeabilidad (JENSEN 1962, LANGER 1897), con incremento de los granulocitos y linfocitos. La histamina no es la única sustancia activa, ni la causa principal de los síntomas (GESKE y JUNG, 1950). Por otra parte, el veneno de abeja privado de la histamina, aumenta sin embargo la permeabilidad capilar a los colorantes en el conejo (LAMPARTER, 1954). La melitina se encuentra a concentraciones bastante altas en el veneno por lo que se piensa que la mayor parte de la reacción local del veneno debe serle atribuida. La isolecitina influencia igualmente la permeabilidad capilar. La fosfolipasa no tiene más que una débil acción, comparativamente al veneno total. La hialuronidasa aumenta por inyección cutanea la permeabilidad del tejido intersticial (BENDITT y col, 1951). La apamina no tiene más que una débil acción sobre los vasos (HEYDENREICH, 1957).

Se barajan dos hipótesis para explicar los mecanismos de la reacción local: Junto al ataque directo de la pared celular, el cual se observa mejor sobre los eritrocitos, la liberación de mediadores químicos como la isolecitina, el potasio, la histamina y la serotonina, juegan un importante papel (HEYDENREICH, 1957). Como segunda hipótesis sobre la inducción de la reacción local, se puede atribuir una perturbación del metabolismo tisular al contacto con el veneno de abeja, lo cual puede significar un desorden metabólico de las moléculas ricas en energía (STRIEBECK 1958, FLECKENSTEIN y JAEGER 1952).

Desde hace poco tiempo se admite, que la toxicidad local del veneno de abeja depende en parte de sus componentes para provocar la liberación de las aminas biógenas, MARWARD y col, 1966 han demostrado que es la melitina y no la fosfolipasa A, la que gobierna la liberación de serotonina a partir de los trombocitos.

Se ha comprobado que al inyectar en vena de rata veneno de abeja o Melitina, se observa según la dosis un cuadro de intoxicación asombrosamente variable. En algunos animales dosis altas producen la muerte en una hora siendo la debilidad creciente y la ataxia el primer cuadro observado. La inyección intravenosa de dosis no mortales o la inyección subcutánea, provoca convulsiones tónico-clónicas. No se conoce la causa precisa de la muerte tras la inyección de melitina o de veneno total (TESTCH y WOLFF, 1936).

"In vitro", la acción hemolítica inducida por el veneno de abeja, resulta útil como modelo de la acción citotóxica (HABERMAN, 1958), aunque el poder hemolizante del veneno y sus componentes "in vivo" no está todavía del todo esclarecido.

Sobre la musculatura lisa se ha comprobado que el veneno de abeja provoca la contracción de las fibras musculares lisas de órganos aislados

(FELDBERG y KELLAWAY, 1937), efecto llevado a cabo por la histamina, fosfolipasa A y melitina, por el contrario la isolecitina provoca la relajación de la musculatura lisa y la vuelve insensible a otras sustancias como la histamina y la acetil-colina.

El veneno de abeja tiene también acciones sobre las sinapsis ganglionares (STEIFERT 1958, BRUCHAUSEN 1955) en el gato. La acción del veneno sobre el S.N.C. se lleva a cabo sobre diversos puntos, sobre la respiración (irregularidad-parálisis), sobre la circulación (elevación o descenso de la presión sanguínea) (ROSSBACH, 1955).

Sobre la coagulación de la sangre el veneno de abeja actúa inactivando a la tromboplastina y precipitando el fibrinógeno (DYCKERHOFF y MARX, 1944). No se conoce si in vivo, las pequeñas dosis de veneno pueden inducir un retraso en la coagulación.

Respecto a las acciones del veneno sobre el sistema inmune en los primeros trabajos realizados por DOLD 1917, en el ojo de conejo inyectado con el veneno, no aparecen anticuerpos circulantes. Trabajos posteriores no han encontrado ni producción de anticuerpos en presencia de sustancias farmacológicas del veneno, ni siquiera elevación de la inmunidad de la piel del conejo tratada con veneno (ANTON, 1946). Sin embargo sí se ha demostrado que la fosfolipasa A y la hialuronidasa dan lugar a una producción de anticuerpos en el conejo y en el cobaya (HABERMANN y ELKARENI, 1956). El desarrollo de la resistencia al veneno en los apicultores es hecho universalmente admitido, pero no ha sido probado mediante encuestas comparativas.

Los apicultores, tras centenares de picaduras no sufren apenas más que una leve reacción local y eventualmente una laxitud análoga a la de la gripe. Todos los casos de muerte recogidos en la literatura se producen tras una sola picadura (JENSEN, 1962). En los casos de muerte o de desórdenes graves por el veneno de abeja se constata que los síntomas se asemejan a una reacción alérgica y no a la que sobreviene en los animales sometidos a dosis subletales o letales. Se piensa que es en la hipersensibilidad donde se debe prestar una mayor atención, el agente desencadenante no es conocido, además del papel de dos enzimas seguramente antigénicas como la hialuronidasa y la fosfolipasa, se podría discutir también el papel de la melitina (HABERMANN, 1955). Como todas las alergias, los factores individuales son de la mayor importancia para las personas picadas por los insectos.

MATERIAL Y METODOS

El estudio epidemiológico retrospectivo de la existencia de episodios de artritis en los apicultores de la Siberia extremeña, en relación con el trabajo en las colmenas, se realizó en los meses de Marzo, Abril y Mayo. Llevándose a cabo:

– Censo de la población de la Comarca debidamente actualizado utilizando los datos del último censo estatal.

– Confección de un censo apícola comarcal utilizando los datos del servicio de Extensión y Capacitación Agraria. Recogiéndose exclusivamente los apicultores censados en los libros de registro como empresarios agrícolas, es decir, con explotación propia y legalmente declarados.

– Encuesta epidemiológica abarcando tres tipos de datos: datos de filiación, datos laborales, datos clínicos preliminares.

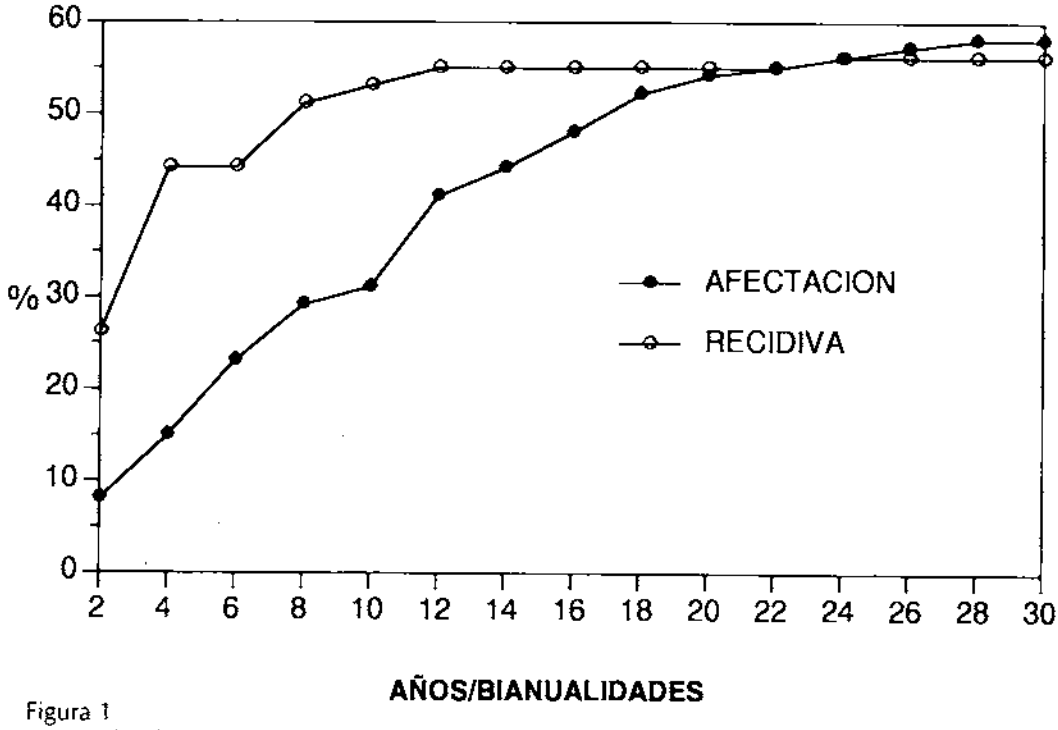


Figura 1
Riesgo de afectación y recidiva.

MUNICIPIOS	TOTALES	VARONES	HEMBRAS
Castilblanco	1839	927	912
Fuenlabrada M.	2319	1157	1162
Helechosa M.	938	486	452
Herrera Duque	4209	2105	2104
Valdecaballeros	1807	903	904
Villarta M.	932	449	483
TOTAL COMARCA	12044	6207	6017

Tabla I. Comarca de Herrera del Duque. Población de derecho.

– Elección de encuestados: de todos los apicultores citados personalmente, se sometieron a la encuesta 164 apicultores (70.68%).

– Estudio de distribución geográfica: con el cual pretendimos poner de manifiesto la existencia de casos de artritis en relación con el trabajo apícola, en los trabajadores de otras comarcas de España y Europa.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se muestra la distribución de la población de la Comarca de Herrera del Duque por municipios, totales y sexos, según los padrones de 1988.

En la tabla 2 se representa la distribución comarcal de habitantes, trabajadores apícolas activos y apicultores encuestados por anualidades. En la primera columna se representan las anualidades desde que comienza la práctica apícola hasta la fecha de la encuesta. En la segunda columna se refleja la población de la Comarca, apareciendo en ella sólo los datos disponibles de 1981 y 1987. En la tercera columna se cuantifica el número de apicultores censados en los libros de registro de la actividad laboral apícola de cada anualidad (cuantificándose exclusivamente el número de apicultores activos en cada campaña). Por tratarse de un estudio retrospectivo la cuarta columna cuantifica el número de los apicultores encuestados que ya trabajaban en la apicultura en cada una de las anualidades correspondientes. En la quinta columna se representa el porcentaje que supone la muestra estudiada sobre la masa total de apicultores censados, en cada anualidad. Tal porcentaje se sitúa siempre por encima del 70%. Referente al sexo de los encuestados 160 eran varones (97.56%) y 4 mujeres (2.44%).

AÑOS	POBLACION COMARCAL	APICULTORES	ENCUESTADOS	%
1978		134	95	71
1979		141	100	71
1980		152	108	71
1981	12081	159	116	73
1982		170	126	74
1983		189	134	71
1984		201	142	70
1985		212	151	71
1986		229	161	70
1987	12044	232	164	71

Tabla II. Distribución Comarcal de población, apicultores y encuestados.

AÑOS	ACTIVOS	AFECTADOS	%	AÑOS	ACTIVOS	AFECTADOS	%
58	11	-	0	73	55	3	5.45
59	11	-	0	74	63	2	3.17
60	13	-	0	75	66	-	0
61	13	-	0	76	77	1	1.29
62	13	-	0	77	79	-	0
63	17	-	0	78	95	7	7.36
64	19	1	5.26	79	100	6	6
65	19	-	0	80	108	14	12.96
66	20	1	5	81	116	6	5.17
67	21	-	0	82	126	8	6.34
68	34	2	5.88	83	134	10	7.46
69	34	1	2.94	84	142	27	19.01
70	38	-	0	85	151	42	27.81
71	40	-	0	86	161	43	26.70
72	42	-	0	87	164	39	23.78

Tabla III. Estudio retrospectivo de incidencia anual de episodios de artritis en relación con el trabajo apícola en los apicultores de la muestra.

En la Tabla 3 se muestran los resultados del estudio retrospectivo de incidencia anual de episodios de artritis, en relación con el trabajo apícola en los 164 trabajadores, la primera columna representa las anualidades desde que comienza la práctica apícola extensiva en la Comarca hasta la fecha de la encuesta. En la segunda columna se cuantifica el número de trabajadores de la muestra, que ya estaba en activo en cada anualidad correspondiente. La tercera columna refleja el número total de trabajadores que sufrieron episodios de artritis, en cada anualidad, la cuarta columna hace referencia a la incidencia porcentual sobre la muestra, también por anualidades. Se observa como el primer caso de artritis aparece en 1964, desde esta fecha hasta 1978 la incidencia no es apreciable, anotándose tan sólo algunos casos aislados que parecen ser sólo testimoniales. Pueden observarse dos aumentos importantes en la incidencia; uno que va desde 1979 hasta 1981 y otro más espectacular, desde 1983 hasta 1986, siendo éste el año de mayor incidencia con 43 casos. Así mismo el porcentaje de afectación llega a ser máximo en 1985 suponiendo el 27.81%.

Mediante el estudio de prevalencia pudimos comprobar como de los 164 encuestados, 95 (57.92%), han sufrido al menos un episodio de artritis en relación con el trabajo en las colmenas, a lo largo de su vida laboral, mientras que 69 (40.08%), permanecían libres de afectación al finalizar el estudio.

En la figura 1 se muestran los riesgos de afectación por artritis (primer episodio) y el riesgo de recidiva (segundo

episodio) en los apicultores de la muestra, desde que comienzan a trabajar hasta el final de cada intervalo. El riesgo de afectación es sólo del 7% a los dos años de iniciado el trabajo. A los diez años supone el 32% y a los 18 años el 51%, estabilizándose a partir de entonces. En cuanto al riesgo de recidiva es algo mayor del 25% a sólo dos años de padecer la primera afectación y luego se estabiliza en torno a valores ligeramente superiores al 50%. Esto pone de manifiesto como la primera afectación "predispone" de alguna manera las recidivas.

Mediante una encuesta llevada a cabo en la Feria Apícola Internacional (APIBERIA 88) celebrada en Don Benito, Badajoz, sobre una muestra de 100 apicultores de fuera de nuestra zona, pusimos de manifiesto la existencia de casos de artritis en otras Comunidades de España (Castilla-La Mancha, Aragón, Asturias, Castilla-León, Valencia, Andalucía).

DISCUSION

El principal problema que hemos encontrado a la hora de discutir nuestros resultados, es la ausencia de bibliografía sobre este tema. Curiosamente todos los artículos encontrados que relacionan artritis o artropatías con la apicultura en general o con el veneno de abeja, se refieren justo al aspecto contrario al que nos ocupa, esto es, asocian el veneno de abeja con el tratamiento de los reumatismos articulares (FREUND, 1927 y POLLACK, 1932). Aunque el veneno de abeja fue utilizado hace bastantes años (Informe Terc, 1888) se abandonó durante un cierto periodo de tiempo, la reanudación del uso del veneno de abeja como arsenal terapéutico, no tuvo lugar hasta después de lograrse la elaboración de productos farmacéuticos, en forma de unguentos y pomadas, capaces de vehicular el veneno de modo no traumático. Fue LANGER en 1897 el primero en trabajar sobre los efectos químicos, fisiológicos y toxicológicos del veneno de abeja, siendo también el primero en preparar inyecciones de veneno de abeja debilitadas que usó en niños con artropatías (1915), así mismo ATTINGER (1941), WALCH (1943) y últimamente los trabajos llevados a cabo por KIM (1987) muestran que la terapia con veneno de abeja es segura, efectiva y carente de efectos secundarios (siempre que el sujeto no sea alérgico al veneno) constituyendo una alternativa para los enfermos con artritis y neuralgias, en los que han fracasado los tratamientos médicos convencionales. El éxito del veneno en el tratamiento, no se sabe bien a qué componente atribuirlo.

Además de todo lo expuesto, en la actualidad está claramente demostrado que el veneno de abeja es capaz de suprimir ciertos tipos de artritis experimentales (TANNENBAUN y GREENPOON, 1982. ZURIER y col 1973. HATJIPEROTROU-KOUROUNAKIS y YIANGOU 1984) así pues el veneno de abeja se comporta como antiinflamatorio y/o inmunomodulador en vivo, por lo cual parece razonable asumir que uno o más de sus péptidos constituyentes son los responsables de estos efectos, atribuyéndosele a la melitina por sí sola la misma capacidad antiinflamatoria que el veneno de abeja completo (SOMERFIELD y col, 1984). Tras todo lo expuesto, no parecería muy razonable imputar al veneno de abeja en sí algún papel en la aparición de episodios de artritis en nuestra muestra de apicultores, en relación con el trabajo en las colmenas.

Una explicación al aumento de inci-

dencia en los últimos años podría ser debido a la trashumancia y así mismo a un cambio en las floraciones (los colmeneros tradicionales aprovechaban fundamentalmente la flora autóctona) aprovechando fundamentalmente los cultivos, la mayoría de los cuales se tratan de modo intensivo con insecticidas y pesticidas de todo tipo. Quizás ello tenga alguna importancia en la etiología del cuadro, ya que las abejas podrían hipotéticamente vehicular desde su veneno tales tóxicos, hasta las articulaciones de los apicultores, mediante las picaduras. En nuestro estudio queda claro que tanto la incidencia como la prevalencia del cuadro son importantes y significativas. Los estudios de riesgo de afectación en lo que al primer episodio de artritis se refiere demuestran como este riesgo es acumulativo a lo largo del tiempo, es decir, la posibilidad de sufrir un episodio de artritis en relación con el trabajo apícola aumenta a medida que va aumentando el tiempo de ejercicio en la profesión (estabilizándose a los 18 años de profesión). Los estudios de riesgo de recidiva, sin embargo muestran como la probabilidad de sufrir un segundo episodio de artritis tras un episodio previo, aumenta muy rápidamente y luego se estabiliza (25% a sólo dos años de haber padecido la primera afectación). Desconocemos el significado real de estas aseveraciones, pero podemos afirmar que el haber sufrido un primer episodio de artritis "predispone" de alguna manera a sufrir otros sucesivos en un corto período de tiempo. Esto sugiere un mecanismo de sensibilización.

CONCLUSIONES

Las conclusiones de nuestro estudio demuestran la existencia en los apicultores de la Comarca pacense de la Siberia Extremeña de un original síndrome artrítico, no descrito hasta la fecha en la literatura mundial, caracterizado por episodios de artritis que tienen lugar durante la actividad laboral con las colmenas y que consiste en una oligoartritis inflamatoria inespecífica, afectando a las articulaciones de las manos. El estudio sugiere que este proceso podría tenerse en cuenta dentro de la patología laboral.

BIBLIOGRAFIA

1. ANTON, H., Bienengift und Immunitat. Z. Immunitatsforschg. 105. pp. 241-271, 1946.
2. ATTINGER, E., Schweiz. Med. Wochschr, 71, 772, 1941.
3. BENDIT, E.P., SCHILLER, S., MATHEWS,M.B., DORFMAN, A: Evidence that hyaluronidase is not the factor in testicular extract causing increased vascular permeability: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 77, pp. 643-646, 1951.
4. BRUCHAUSEN, F.V.: Akute Bienen-und Schlangengiftwirkungen am periphen Nervensysten der Katze. Inaug. Diss. Wurzbur., 1955.
5. DOLD, H., Immunisierungsversuche gegen das Bienengift. Z. Immunitatsforschg., 26, pp. 284-292, 1917.
6. DYCKERHOFF, H., MARX R., Über Bienengift und Blutgerinnung. Z. exper. Med., 113, pp. 194-196, 1944.

7. FELDBERG, W., KELLAWAY, C.H., Liberation of histamine and its role in the symptomatology of bee venom poisoning. Austral J. Exper. Biol. Med. Sci., 15, pp. 461-489, 1937.
8. FLECKENSTEIN, A., JAEGER, W., Weitere Ergebnisse über die Blokierung der Bienengifte und Schlangengiftwirung durch Zinksalze. Naunyn-Schmiedeberg's. Arch. Exper. Pathol. Pharmakol., 215, po. 163-176, 1952.
9. FREUND, E., Wien. Klin. Wochschr., 40, 1637, 1927.
10. GESKE, H., JUNG, F., Beeinflussung der Bienenstichverletzung druch Antihistamine. Klin. Wschr., 28, pp. 477-478, 1950.
11. HABERMANN, E., Über die Wirkung tierischer Gifte auf Erytrozyten. Z. exper. Med., 129, pp. 436-464, 1958.
12. HABERMANN, E., Elkareni, M.A., Antibody formation by components of bee venom. Nature, 178, p. 1349, 1956.
13. HATJIPETROU-KOUROUNAKIS, L., YIANGOU, M., Bee venom and adjuvant induced disease (letter). J. Rheumatol., 11, p. 720, 1984.
14. HEYDENREICH, H., Membrampotential-und Langenanderung des Skeletmuskel unter dem Einfluss tierisdcher Gifte. Inaug. Diss. Wurzburg, 1957.
15. JENSEN, O.M., Sudden death due to stings from bees and wasps. Report ou for new cases, three with autopsy. Acta. Pathol. microbiol. Scand., 54, pp. 9-29, 1962.
16. KIM, C.M., Bee venom therapy for arthritis and neuralgias (letter). Am. J. Rheumatol., 11, pp. 267. 1987.
17. LAMPARTER, W., Untersuchungen über den Mechanismus, der örtlichen Permeabilitätssteigerung durch Bienengift. Inaug. Diss. Würzburg, 1954.
18. LANGE, J., Über das Gift unserer Honigbiene. Naunyn Schmiederberg's. Arch. Exper. Path. Pharmakol, 38, pp. 381-396, 1897.
19. MARRKWARDT, F., BARTHEL, W., GLUSA, E., HOFFMAN, A., Über die Freisetzuing bieneger Amine aus Blutplättchen durch Gifte. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exper. Path. Pharmakol., 252, pp. 297-304, 1966.
20. NEUMANN, W., STACKE, A., Arch. Exptl. Pathol. Pharmakol, 213, 8, 1951.
21. POLLACK, H., Klin. Monatsbl. Augenheilk, 81, pp. 688, 1928.
22. ROSSBACH, F., Akute Wirkungen von Bienen und Schlangengift am Zentralnervensystem der Katze. Inaug. Diss. Wurzburg., 1955.
23. SEIFERT, E., Zur Wirkung tierischer Gifte auf das isoliet durchströmte obere Halsganglion der Katze. Inaug. Diss. Wurzburg., 1958.
24. SOMERFIELD, S.D., STACH, J.L., MRAZ, C., et al., Bee venom inhibits superoxide production by human neutrophils. Inflamation, 8, 385-391, 1984.
25. STRIEBECK, C., Histamin Freisetzung durch Schlangengift-Bienengift und daraus isolierte Komponenten (nach Untersuchungen am isolierten Rattnzwerchfell). Ianug. Diss. Wurzburg, 1958.
26. TANNENBAUN, H., GREENSPOON, M., Bee venom theraphy of adjuvant arthritis (letter). J. Rheumatol., 9, 649, 1982.
27. TERC, F., Wien. Med. Presse., 29, 1261-1393, 1888.
28. TETSCH, C., WOLFF, K., Untersuchungen über Analogien zwischen Bienen-und Schlangen (Crotalus) Gift. Biochem. Z., 288,pp. 126-136, 1936.
29. WALCH, J., Rev. Med. Suisse Romande, 63, 403, 1943.
30. ZURIER, R.B., MITNICK, H., BLOOMGARDEN, D., et al: Effects of bee venom on experimental arthritis. Ann. Rheuma. Dis., 32, 466-472, 1973.

Este trabajo ha sido llevado a cabo con una Ayuda de la Junta de Extremadura.

TEMES I NOTÍCIES D'ACTUALITAT

SESIONES MONOGRAFICAS EN LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA

La Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, en su deseo de cooperar en el estudio de cuestiones de gran utilidad e interés, para el conjunto de la Sociedad, por los problemas que originan de tipo social, económico, jurídico, etc. ha decidido organizar unos seminarios en los que se abordarán algunos de estos temas con la participación de personalidades expertas que podrán aportar sus conocimientos y experiencias.

Para el año 1994 se han programado los siguientes seminarios:

1. El problema de l'envelliment
2. Responsabilitat Sanitària
3. Seminari sobre Educació mèdica
4. Problema de les Drogues

Los ponentes que participarán en los mismos y la fecha de su celebración se anunciarán oportunamente.

PREMIO URIACH DE CIÈNCIES DE LA SALUT

Joan Rodés Teixidor, catedrático de Medicina de la Universitat de Barcelona y director de la unidad de Hepatología del Hospital Clínic recibió en el Palau de la Generalitat el premio de la FUNDACIÓ URIACH de Ciències de la Salut. El premio ha sido otorgado en reconocimiento a su aportación a los trasplantes de hígado.

(El solemne acto se celebró el 9 de diciembre, cuando estaba ya compaginado este número).

PREMIO ORDESA 1993 A LA INVESTIGACION EN PEDIATRIA

Del 9 al 11 de octubre del corriente año tuvo lugar en Murcia la celebración de la XXIV Reunión anual de la Asociación Española de Pediatría (A.E.P.).

En el transcurso de la Reunión se hizo entrega del Premio ORDESA 1993, en la modalidad de Tema libre de Pediatría, uno de los convocados anualmente por Laboratorios ORDESA.

Dicho premio, dotado con un millón de pesetas, fue otorgado este año al equipo formado por los Dres. M.ª Dolores Navarrete, Jesús García Tena y Francisco Palau, por su trabajo "Patología molecular de la Distrofia muscular de Duchenne-Becker y de la Distrofia miotónica congénita", realizado en el Servicio de la Unidad de Genética y Diagnóstico Prenatal, del Hospital Universitario de La Fe, en Valencia.

De izquierda a derecha: Dr. Francisco Ruza Tarrio, Secretario general de la A.E.P.; Prof. José J. Peña Guitian, Presidente de la A.E.P.; Dra. M.ª Dolores Navarrete y Dr. Jesús García Tena, autores del trabajo premiado; Dr. Félix Prieto, Jefe del Servicio de la Unidad de Genética y Diagnóstico Prenatal, en H.U. La Fe (Valencia).

«In Memoriam»

RAMON SARRO BURBANO 1900-1993

El 17 de Mayo del año presente la Reial Acadèmia de Medicina de Cataluña tuvo el sentimiento de perder uno de sus más destacados miembros numerarios. Nacido en la ciudad de Barcelona, justamente al comienzo del presente siglo, en Noviembre del último año del siglo XIX, Ramón Sarró ocupa sin lugar a dudas durante todo el siglo XX el ancho espacio de la Psiquiatría catalana y aún española con su extraordinaria actividad investigadora y docente.

Hijo de padre Médico pronto sintió la vocación por la Medicina. Su formación universitaria tuvo lugar en la Facultad de Barcelona, su ciudad natal, obteniendo la Licenciatura en el curso 1922-23. Tras unos dos años de ejercicio de Medicina general al lado del Dr. Esquerdo con el cargo de Médico de Sala siente la vocación por la Psiquiatría al lado del Profesor Freud en Viena con el que realiza una estancia de dos años (1925-1927) parte de ella con una beca de estudios de la fundación von Humboldt. Es la época cumbre de la Medicina en la ciudad del Danubio lo que le permite conocer a destacadas personalidades de la Medicina mundial, tales como von Jaureg, von Economo, Pappenheim, etc.

Los estudios iniciales al lado de tan insigne Maestro marcarán su vida posterior, aunque no se caracterizó precisamente por seguir a ciegas la doctrina del psicoanálisis, ya que dotado de fuerte personalidad y espíritu crítico supo ejercer un análisis profundo separando en ella, lo que consideraba superfluo o simplemente literario. Por el contrario supo perfeccionar los fundamentos de la Psicoterapia y presidió más tarde uno de los más importantes congresos internacionales sobre esta materia en el que dio cabida por primera vez a los principios básicos neurobiológicos pidiendo la colaboración de fisiólogos para organizarlo.

De regreso a España ejerce la Psiquiatría profesionalmente y también como investigador. Dedica más de tres años a trabajar su Tesis Doctoral que lee en 1931 en Madrid sobre el tema PENSAMIENTO PRESIMBOLICO Y EXISTENCIA MITICA EN LA ESQUIZOFRENIA obteniendo la máxima calificación.

Su nombre se va destacando. El Profesor Pedro-Pons lo llama para la do-

cencia encargándole el Dispensario de Neuro-psiquiatría de su Cátedra. Al año siguiente, en 1932 obtiene la plaza de Psiquiatría de número del Sanatorio de Nuestra Sra. de Montserrat que dirigía D. Belarmino Rodríguez Arias.

Durante los años de la Universidad Autónoma (1936-1938) es llamado por el Prof. Emilio Mira y obtiene por oposición la plaza de Ayudante de Cátedra. Con el Prof. Mira completa su formación psiquiátrica pudiendo decirse que se hace un verdadero maestro.

Siempre en la avanzada de los progresos científicos pronto se interesa por las nuevas terapias convulsivas de las psicosis y así en 1939 estudia los efectos del electroshock. Colaborando con la Cátedra de Farmacología y tras numerosos experimentos se obtiene el primer aparato de electroshock fabricado en España.

En 1950 alcanza el profesorado universitario tras reñidas oposiciones. Es ya un destacado maestro y pronto tuvo discípulos brillantes entre los que sobresale desde los primeros momentos el doctor Juan Obiols Vié que a su jubilación le sucedería en la Cátedra. Durante los veinte años de catedrático dió a la psiquiatría catalana el máximo prestigio con sus numerosas publicaciones y actividades. Funda y dirige la revista PSIQUIATRIA Y PSICOLOGIA MEDICA DE EUROPA. Es nombrado OFFICIER DE LA SANTE PUBLIQUE (Francia, 1953). GRAN CRUZ DE LA ORDEN CIVIL DE SANIDAD española (1956).

En 1953 es pensionado por la FUNDACION ROCKEFELLER para visitar los centros psiquiátricos de los Estados Unidos. Es la época apasionante del progreso terapéutico en las psicosis graves por medio de los preparados fenotiazínicos. Ramón Sarró se interesa por ellos alejándose de extremismos entre los que los consideraban la solución completa de las psicosis por haberse hallado la etiología y los que los consideraban meros tranquilizantes inespecíficos.

En 1958 es nombrado Presidente del IV Congreso Internacional de Psicoterapia al que nos hemos referido más arriba. En este congreso Sarró tiene ocasión de sentar su indiscutible autoridad ecléctica entre los defensores a ultranza de las ideas Freudianas y las nuevas ideas neuro-fisiológicas de las psicosis. Sarró aceptaba en conversaciones privadas que al aplicar la psicoterapia también se modificaba la bioquímica cerebral, pues cada sensación, cada información recibida por los sentidos era en el cerebro la descarga de un transmisor sobre el correspondiente receptor. La psicoterapia seguía siendo valiosa, pero interpretada desde otro punto de vista. Da a luz, consecuentemente, en ese año muchos trabajos y conferencias relacionados, entre los que citaremos: LUCHA CONTRA LA ANGUSTIA (ATARAXICOS Y PSICOTERAPIA), (Inst. Estudios Norteamericanos), ESTUDIO CLINICO EXPERIMENTAL DE LOS ALUCINANTES (Conferencia de Clausura del VIII curso anual, Cat. Psiquiát.) y, por último el titulado LA TRANSFORMACION DE LA PSICOTERAPIA BAJO EL IMPACTO DE LOS PSICOFARMACOS (Madrid, 1961).

Siguiendo la pauta cronológica debemos destacar el nombramiento de Vocal del Comité Ejecutivo de la World Federation for Mental Health (1959-1963) y Presidente de la XII Reunión en Barcelona. En ese mismo año se le nombra Miembro de Honor de la Asociación Austriaca de Psicoterapia y en 1960 se le hace Miembro de la ROYAL MEDICO-PSYCOLOGICAL ASSO-

CIATION (Inglaterra).

Es imposible mencionar en esta sentida pero limitada nota cronológica todas las materias que han motivado su interés y sobre las que ha publicado trabajos: la Historia con el apasionado estudio de la psicología de los personajes que la hicieron, los problemas sociales, como las relaciones entre el Genio y la Locura o el MITO DEL D. JUAN TENORIO, ni menos los numerosos temas de índole clínica que ocuparon la mayor parte de su labor a lo largo de tan dilatada y fecunda vida. Justamente su pensamiento acerca de las patologías psiquiátricas las resume en el libro elaborado en los últimos años de su vida, verdadero canto de cisne y que está pendiente de publicación: DE LA TEORIA MITOLOGEMATICA AL HOMO DEMENS.

Tampoco es posible mencionar con detalle las innumerables distinciones que ha recibido, tanto nacionales como internacionales. Digamos para terminar y como resumen que la labor de Ramón Sarró Burbano fue inmensa y su pérdida supone para Cataluña y para España una de las más irreparables y dolorosas.

F.G. Valdecasas

MEMBRES PATROCINADORS DE LA REVISTA DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

COMISSIÓ INTERDEPARTAMENTAL DE RECERCA I INNOVACIÓ TECNOLÒGICA (C.I.R.I.T.) GENERALITAT DE CATALUNYA

CAIXA D'ESTALVIS I PENSIONS DE BARCELONA

LABORATORIOS ALMIRALL

QUIMICA FARMACEUTICA BAYER

LABORATORIOS BOEHRINGER INGELHEIM

LABORATORIOS CIBA-CEIGY

LABORATORIOS ESTEVE

LABORATORIOS FERRER

LABORATORIOS MERCK-IGODA

LABORATORIOS NOVAG

LABORATORIOS ORDESA

LABORATORIOS URIACH

LABORATORIOS VITA

ALFREDO-PUBLICIDAD GRAFICA Tordera (Barcelona) D.L. B-3338-86

ISSN. 1133-3286 Rev.R Acad Med.Catalunya

ÍNDEX

ARTICLES

CLINICA DEL CANCER DE FETGE. J. Alsina i Bofill 131

BIOMATERIALES I. CLASIFICACIONES DE LOS MATERIALES. F. Climent Montoliu . . . 139

CARDIOPATIAS CONGENITAS EN EDAD POSTPEDIATRICA.
CARDIOPATIAS OPERADAS. UNA NUEVA Y CRECIENTE POBLACION.
M. Torner-Soler 153

ORIGINALS

ESTUDIO DE LAS NEOPLASIAS VESICALES MEDIANTE MARCADORES.
M.A. Torregrosa, I. Bonet, V.J. Götzens y A. Tejedo 163

EL SINDROME ARTRITICO DEL APICULTOR. CONSIDERACIONES
EPIDEMIOLOGICAS. M.D. Torres, J. Peña, P. Bureo, G. Mahedero y J.E. Campillo . . . 175

TEMES I NOTÍCIES D'ACTUALITAT

SESIONES MONOGRAFICAS EN LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA
DE CATALUNYA 187

PREMIO URIACH DE CIENCIES DE LA SALUT 187

PREMIO ORDESA 1993 A LA INVESTIGACION EN PEDIATRIA 188

"IN MEMORIAM"

RAMON SARRO BURBANO 189