

Trauma

Vol 19 nº 2 Abril/Junio 2008

ISSN: 1888-6116



ÍNDICE | CONTENTS

CIRUGIA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLÓGICA

69

Reconstrucción de pérdidas de sustancia de pulpejo

Pulp defects reconstruction

DEL PIÑAL F, GARCÍA-BERNAL FJ, AYALA H, ET AL

74

Análisis biomecánico de la doble fijación híbrida en la columna lumbar

Biomechanic analysis of a double hybrid fixation in the lumbar spine

CABELLO GALLARDO J, ROCA BURNIOL J, IBORRA GONZÁLEZ M, ET AL

83

Artropatía neuropática de hombro asociada a siringomielia

Artrophatic neuropathy of the shoulder associated to syringomyelia

ORTIZ-ESPADA A, CHANA-RODRÍGUEZ F, CUERVO-DEHESA M, ET AL

85

Necrosis aséptica bilateral de cabeza femoral

Bilateral avascular femoral head

BERECIARTUA GONZÁLEZ M, BARTOLOMÉ VILLAR A, LLAMAS CASCÓN E, ET AL

88

Ingeniería tisular: aplicación de las células troncales pluripotenciales en cirugía ortopédica y traumatológica

Tissue engieniering: applications of pluripotent stem cells in traumatology and orthopaedic surgery

FORRIOL F, ESPARZA R

DAÑO CEREBRAL Y MEDULAR

102

Tensor de difusión por Resonancia Magnética y Velocidad de procesamiento: Estudio de la Sustancia Blanca en pacientes con Traumatismo Craneoencefálico

Tensor diffusion by MRI and speed processing of the white matter after brain injuries

RÍOS-LAGO M, ALONSO R, PERIAÑEZ JA, ET AL

113

Marcadores moleculares de inflamación en la depresión post-ictus

Molecular markers of inflammation in post-stroke depression

JIMÉNEZ I, SOBRINO T, BREA D, ET AL

120

Detección y aislamiento de células inmaduras neuronales a partir de líneas celulares de tumores del sistema nervioso

Identification and isolation of immature neural cells from tumoral cell lines of the nervous system

LAZCOZ P, BALBUENA J, ENGUITA M, ET AL

VALORACIÓN DEL DAÑO CORPORAL

128

Nueva propuesta de valoración baremada de perjuicio estético dentro del Real Decreto Legislativo 8/2004

New proposal for the evaluation and quantification of aesthetic damage within Legislative Royal Decree 8/2004

SÁNCHEZ RODRÍGUEZ E, HERNÁNDEZ-CUETO C

Hablar y publicar

El pasado 13 de junio tuvo lugar la clausura del XXXV Symposium de Traumatología y Cirugía Ortopédica de FUNDACIÓN MAPFRE. Como en ocasiones anteriores ha significado un derroche de ponentes de primera línea, de variedad de temas tanto en su planteamiento como en el enfoque y, como siempre, ha terminado dejando muchas preguntas sin responder que estimularán nuevas cuestiones y abrirán, de seguro, nuevas líneas de trabajo.

La lesiones deportivas, tal era el título del simposium, no son fáciles de diagnosticar ni tampoco de identificar. Por otra parte, la prevención, a pesar de lo que se insiste actualmente no es sencilla. En el deporte profesional cada vez se exige más mientras que en el amateur, el control médico continuo es muy caro y no siempre sencillo. Además, están los deportistas de fin de semana, lanzados a la necesidad de buscar la forma o bajar unos kilogramos que se ganan con mucha facilidad pero que no salen sólo con el sudor. El ejercicio es siempre aconsejable; con el deporte hay que tener más cuidado.

Como se vió en la reunión de FUNDACIÓN MAPFRE estamos cada vez más preparados para afrontar el diagnóstico y tratamiento de las lesiones deportivas pero no es lo mismo tratar a un profesional del deporte, a un joven que está creciendo o a un deportista de fin de semana. Por otra parte, tampoco se puede generalizar el tratamiento de un

hombro dolorido de un tenista que está entre los 25 primeros de la ATP, una fractura de metatarsiano en un jugador de la NBA o una rotura de menisco de un futbolista de un equipo de «Champions Ligue». Muchas veces requieren tratamientos no convencionales y se acompañan de indicaciones extramédicas que no se pueden generalizar ni tampoco explicar.

En los accidentes deportivos se ve con facilidad lo que quisiera transmitir en este editorial. Se habla mucho pero disponemos de poca evidencia escrita. No es fácil, pues las lesiones son raras, los pacientes de elite no abundan y muchas veces los niños que sueñan con convertirse en los héroes de mañana tampoco están en los rangos de normalidad, ni por el tipo de accidente ni por las presiones externas, para tratarlas. Sin embargo, debo insistir necesitamos evidencias.

Es llamativo y frecuente en la medicina actual que no se publique lo que se comunica en los congresos. Hay suficientes razones que lo explican pues las comunicaciones se aprueban con menos rigor que una publicación que requiere más esfuerzo y es revisada por expertos externos. Es importante presentar públicamente los resultados y las experiencias, comunicar trucos y nuevas técnicas pero resulta mucho más eficaz dejar por escrito siguiendo la metodología científica aquello de lo que se habla. ■

Reconstrucción de pérdidas de sustancia de pulpejo

Pulp defects reconstruction

del Piñal F, García-Bernal FJ, Ayala H, Cagigal L, Studer A, Regalado J

Instituto de Cirugía Plástica y de la Mano Dr. Piñal y Asociados. Hospital Mutua Montañesa y Clínica Mompía. Santander. España

Resumen

Las pérdidas de sustancia de pulpejos constituyen uno de los motivos de consulta más frecuentes en las salas de urgencias. Un tratamiento inadecuado puede ser la fuente de múltiples secuelas y ocasionar la anulación funcional del dedo.

Nuestro objetivo terapéutico debe ir dirigido a aportar una cobertura adecuada, y sensible, manteniendo la máxima longitud posible y prestando atención a la recuperación funcional.

Los autores describen distintas opciones terapéuticas en función del tamaño y localización del defecto.

Palabras clave:

Pérdida sustancia pulpejo, colgajo, plastia.

Abstract

Pulp defects are one of the most usual cases seen in emergencies rooms. An inadequate initial treatment may turn into a disaster for the finger itself and for the overall hand function.

Our aim should be to achieve a wound coverage good quality with satisfactory sensitive recovery, as long as to preserve all possible length of the finger and promote postoperative functional rehabilitation.

The authors describe different treatments depending on the size and location of the defect.

Key words:

Pulp defects, flap, plasty.

Introducción

Las pérdidas de sustancia de los pulpejos constituyen uno de los motivos de consulta más frecuentes en las salas de urgencias. El pulpejo es el área del dedo de mayor densidad de terminaciones sensitivas y es el medio de conexión entre nuestro sistema nervioso central y el medio externo en cuanto a la sensación táctil se refiere. La eficacia de la función de la pinza viene determinada por la estabilidad de este pulpejo. Tal es así, que la presencia de trastornos distróficos (deformidades ungueales, muñones dolorosos, cicatrices inestables, déficit de almohadillado, etc.) en dicho pulpejo va a condicionar la función del dedo, y por consiguiente de la mano. Un tratamiento adecuado de este tipo

de lesiones puede evitar la aparición de estas secuelas. Nuestra actitud terapéutica debe estar dirigida a aportar una cobertura adecuada (buen almohadillado, sensibilidad normal –indolora– y piel estable), manteniendo la máxima longitud posible.

A la hora de reconstruir un defecto de cobertura hay que analizar por un lado, la localización y el tamaño del defecto, y por otro las características tanto locales (cicatrices previas por la posibilidad de lesión en el pedículo del colgajo) como las generales del paciente (tabaco, escasa colaboración, vasculopatías, etcétera).

En la literatura encontraremos distintas soluciones para un mismo defecto. Entre dos colgajos, de idénticas características, elegiremos siempre el de menor morbilidad, teniendo en cuenta la experiencia del cirujano. Todas ellas requieren un adecuado conocimiento de la anatomía y una técnica metódica de disección, por lo que recomendamos el empleo del torniquete de isquemia y gafas de aumento.

Correspondencia

F. Javier García Bernal.
Calderón de la Barca 16-entlo. 39002-Santander.
fgarciabern@wanadoo.es

Anatomía vascular de los dedos largos

La reconstrucción del defecto se realizará mediante plásticas locales que aporten tejido vascularizado y un buen almohadillado. Para ello es fundamental tener un adecuado conocimiento de la anatomía vascular.

En los dedos largos, las arterias comisurales se dividen en dos arterias digitales volares entre las cuales existen tres arcadas anastomóticas constantes, situadas a la altura de los cuellos de las falanges proximal y media, y base de la falange distal. Esta última arcada se divide en varias ramas [2-3] en el pulpejo que forman un plexo distal que se comunica con el plexo dorsal subungueal [1].

La anatomía vascular del pulgar es diferente a la de los dedos largos. La arteria *princeps pollicis* se sitúa superficialmente en el tejido celular subcutáneo, a la altura del pliegue de flexión de la articulación metacarpofalángica. Se divide en dos arterias colaterales digitales palmares que discurren laterales al canal digital, siendo la cubital de mayor diámetro que la radial. Entre ambas existen arcadas anastomóticas situadas en la metáfisis distal de la falange proximal, en la inserción distal del flexor largo del pulgar y en el pulpejo. No obstante, existe un elevado porcentaje de variaciones anatómicas, de modo que esta clásica descripción de la anatomía sólo se halla presente en un 15% de las disecciones [2].

A continuación vamos a describir las técnicas más habitualmente empleadas en nuestro servicio.

Colgajo de Atasoy

Descrito por Tranquilli-Leali en 1935, y posteriormente popularizado por Atasoy en 1970 [3,4]. Se trata de un colgajo triangular de avance palmar, con diseño V-Y, nutrido por los vasos distales a la arcada anastomótica distal de las arterias digitales.

Es un colgajo neurovascular (aporta sensibilidad), de fácil ejecución y mínima morbilidad. La zona donante la constituye la región volar del pulpejo entre el defecto y el pliegue digital de la articulación interfalángica distal. Está indicado en amputaciones transversales u oblicuas dorsales, distales al surco ungueal. Lógicamente está contraindicado en amputaciones oblicuas palmares por la ausencia de zona donante (Figura 1).

La técnica consiste en una disección supraperióstica del pulpejo en un primer tiempo. Posteriormente se realiza la incisión cutánea con forma de V de base proximal y finalmente se seccionan los septos fibrosos que rodean el pedículo. El avance permite el cierre directo de la zona donante.

Colgajo de Shepard

En numerosos textos, el colgajo V-Y de la cara lateral de la falange distal está descrito como colgajo de Kutler. Sin embargo, posteriormente Shepard describe mejor la vascularización del colgajo (de volar a dorsal) y modifica la técnica de disección [5], logrando así un mayor avance del colgajo (hasta 12 mm.) y aumentando enormemente sus posibilidades.

Se trata de un colgajo neurovascular, de avance lateral, con diseño triangular V-Y, basado en la arteria digital lateral, distal a la trifurcación de la arteria digital.

Su disección es algo más complicada que en el colgajo de Atasoy. La disección se inicia por el borde lateral y dorsal, despegando el pulpejo del periostio, y posteriormente se seccionan los septos fibrosos que rodean el pedículo.



Fig. 1. (De derecha a izquierda). Arriba. Defecto oblicuo dorsal. Reconstrucción con un colgajo de Atasoy. Medio. Colgajo eponiquial en el mismo caso. Abajo. Vista lateral y detalle del avance.

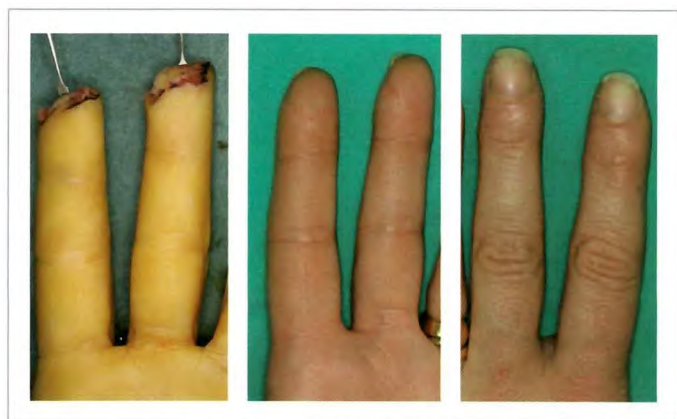


Fig. 2. (De derecha a izquierda). 1. Defecto oblicuo radial en 2º y 3º dedos. 2-3. Resultado tras reconstrucción con colgajo de Shepard.

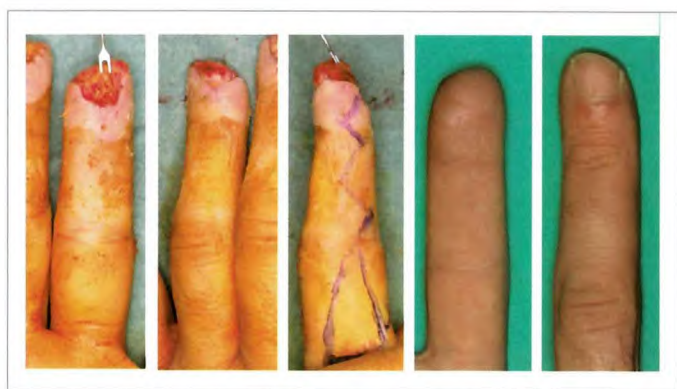


Fig. 3. (De derecha a izquierda). 1-2. Pérdida de sustancia masiva de pulpejo. Vista volar y dorsal. 3. Diseño del colgajo homodigital en isla de flujo retrógrado.

Está indicado en amputaciones transversales u oblicuas laterales (Figura 2).

En amputaciones transversas se puede realizar un Shepard bilateral o doble Shepard, con ambas caras laterales como zonas donantes.

Colgajo eponiquial

Esta plastia de retroceso del eponiquio, permite aumentar la exposición de la lámina ungueal, dando el aspecto estético de una falange distal de mayor longitud [6,7]. Descrita por Bakhach, puede asociarse a cualquier otra plastia en reconstrucción de amputaciones proximales de falange distal, donde el remanente de matriz ungueal es escaso (Figura 1).

Colgajo homodigital en isla de flujo retrógrado

Descrito en 1989 por Lai, emplea como zona donante la cara lateral de la falange proximal y usa como pedículo una

arteria digital [8]. El flujo llega de forma retrógrada por la arcada anastomótica volar medial situada 0.5 cm. proximal a la IFD. Respetar el nervio colateral e incluyendo la rama sensitiva dorsal, se puede hacer un colgajo innervado para el pulpejo [9]. El retorno venoso se produce por el plexo venoso periarterial, el cual hay que respetar en la disección del pedículo. Las congestiones venosas son muy frecuentes y obligan a un cuidadoso control del colgajo durante los primeros días.

Está indicado para defectos masivos de pulpejo de dedos largos, donde no es posible la realización de otro colgajo local más sencillo (Atasoy, Shepard). Su arco de rotación nos permite emplearlo también en defectos dorsales sobre la IFD. Estaría contraindicado ante sospecha de lesión de la arcada medial y/o de la arteria digital contralateral (Figura 3).

La técnica de disección es bastante más complicada que en los colgajos anteriormente descritos. La incisión cutánea disecciona una isla en la cara lateral de la falange proximal y expone la arteria digital proximal al colgajo. A través de un abordaje en zig-zag se expone la arteria digital distal al colgajo hasta el punto de rotación situado 0.5 cm. proximal a la articulación interfalángica distal. Durante la disección de la arteria hay que identificar y ligar las distintas ramas para evitar el espasmo arterial. Es importante preservar la grasa que rodea la arteria, ya que el drenaje venoso se producirá por este plexo periarterial. Así mismo hay que respetar el nervio colateral. Finalmente, se liga la arteria proximal al colgajo, se levanta la isla cutánea desde distal a proximal, respetando la rama sensitiva dorsal y se levanta el pedículo hasta el punto de rotación, alcanzando el defecto. Puede ser necesario injertar la zona donante.

Dada la escasa dotación de venas del colgajo, no son infrecuentes los episodios de congestión venosa, por lo que es fundamental la vigilancia en las primeras horas para adoptar las medidas necesarias y evitar la necrosis por congestión.

Para el pulgar, Brunelli [10] describe una técnica similar, el colgajo dorsocubital en isla de flujo retrógrado basado en la arteria dorsal cubital. Transfiere la piel dorso-cubital de la articulación metacarpofalángica del pulgar basado en las arcadas anastomóticas entre las arterias colaterales cubitales dorsal y volar. Su arco de rotación permite cubrir defectos volares y dorsales de la falange distal del pulgar.

Colgajo heterodigital en isla

Descrito por Littler en 1956, como una técnica para reconstrucciones sensibles de pulgar, transfiere la piel lateral de la falange media-distal de un dedo largo (3º o 4º) con o sin su nervio. Su principal inconveniente radica en la nece-



Fig. 4. (De derecha a izquierda). 1. Defecto combinado de partes blandas y nervio radial en 2º dedo en paciente con cardiopatía isquémica severa y ASA IV. Rechaza transferencia de colgajo neurocutáneo del 2º dedo del pie. 2 Detalle intraoperatorio del colgajo neurocutáneo heterodigital en isla del borde radial 3º dedo. 3. Aspecto postoperatorio inmediato con apósito atado sobre el injerto en zona donante.

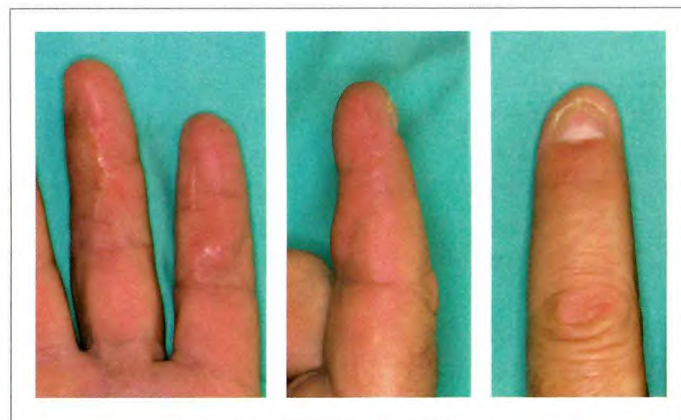


Fig. 5. Resultado postoperatorio a los 4 meses del colgajo neurocutáneo heterodigital y de la zona donante.

sidad de una reintegración cortical de la sensibilidad por parte del paciente y en el sacrificio de una arteria digital [11]. También se puede emplear para la reconstrucción de defectos masivos en dedos largos, pudiéndose optar por la alternativa cutánea o neurocutánea en función del defecto.

La técnica de disección es similar a la del colgajo homodigital de flujo retrógrado, pero desde distal a proximal (Figuras 4,5).

Colgajos neurocutáneos del dedo del pie

En determinadas áreas de la mano (pulpejo del 1º dedo, borde cubital del 5º o radial del 2º) la sensibilidad tiene una importancia especial dada su localización. Ante defectos combinados de piel y nervio en estas «áreas especiales»

además de dar cobertura, hay que aportar la mejor sensibilidad posible. Por este motivo, optamos por la transferencia microquirúrgica de un colgajo neurocutáneo de un dedo del pie, y de este modo aportamos simultáneamente cobertura cutánea y nervio vascularizado (mejor calidad de reconstrucción nerviosa y mejor recuperación de la sensibilidad). En función del tamaño y localización del defecto tomaremos como zona donante el borde tibial del 2º [12] o el hemipulpejo peroneo del 1º [13], basados en su arteria digital-1ª intermetatarsiana y venas subcutáneas (Figuras 6,7).

A la hora de indicar estas reconstrucciones microquirúrgicas, la edad y el estado general del paciente (diabetes, fumador, etc.) son factores que deben ser considerados.

Cuidados postoperatorios

La reconstrucción de un defecto de pulpejo no concluye al terminar la operación. Hay una serie de medidas postoperatorias que hay que seguir para que el resultado sea idóneo.

1. Realizar la primera cura a las 24-48 horas tras la intervención. Las gasas empapadas en sangre al secarse pueden estrangular y necrosar el colgajo.
2. Evitar las rigideces y buscar la recuperación funcional con rango de movimiento completo.
3. Emplear vendaje antiedema (vendaje elásticos compresivos), para modelar el colgajo y mejorar el resultado estético.
4. Sensibilizar el colgajo con masaje agresivo y precoz en el área cicatricial.

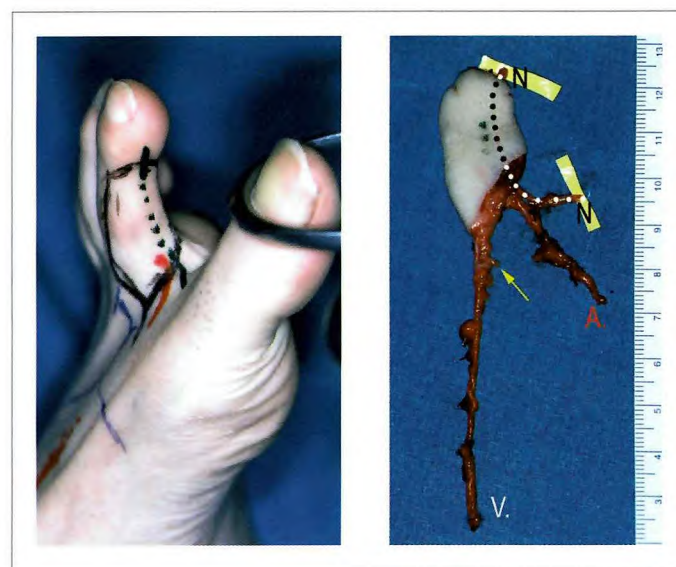


Fig. 6. Colgajo neurocutáneo tibial del 2º dedo del pie nutrido por la arteria colateral tibial y una vena dorsal.

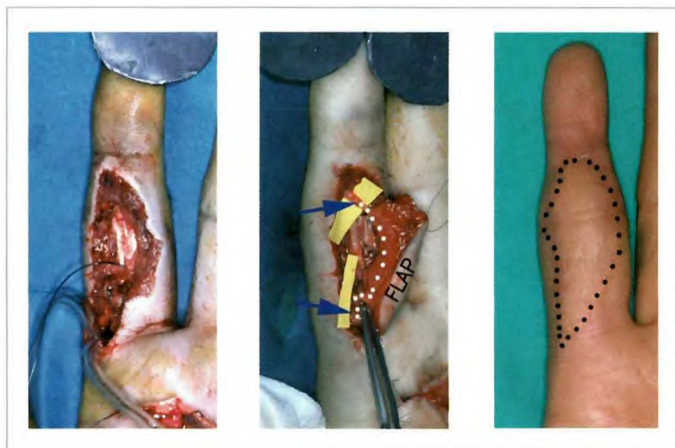


Fig. 7. (De derecha a izquierda). Con permiso de la American Society for Surgery of the Hand.© 2007. 1. Déficit de partes blandas y nervio radial en 2º dedo. 2 Detalle intraoperatorio de la reconstrucción del defecto nervioso con el colgajo neurocutáneo tibial del 2º dedo del pie. 3. Resultado final.

Conclusiones

Existen distintas técnicas para cubrir un mismo defecto; para su empleo el conocimiento de la anatomía vascular es fundamental. Elegiremos la más adecuada, en función de nuestra experiencia y/o hábito. Ante dos colgajos de idénticas prestaciones, optaremos por el de menor morbilidad.

Tras la cirugía el proceso no ha terminado. Es preciso vigilar estrechamente el postoperatorio para conseguir un buen resultado funcional. ■

Referencias Bibliográficas

1. Strauch B, de Moura W. Arterial system of the fingers. *J Hand Surg* 1990 (A);15:148-54.
2. Brunelli F, Gilbert A. Vascularización of the thumb. *Anatomy and surgical applications. Hand Clinics* 2001;17(1):123-138.
3. Atasoy E. Reconstruction of the amputated finger tip with a triangular volar flap. *J Bone Joint Surg* 1970; 52 (A): 921-926.
4. Elliot D. The neurovascular Tranquilli-Leali flap. *J Hand Surg.* 1995; 20B: 921-926.
5. Shepard G. The use of lateral V-Y advancement flaps for fingertip reconstruction. *J Hand Surg* 1983; 8A: 254-259.
6. Bakhach J. Le lambeau d'éponychium. *Ann. Chir. Plast. Esthet* 1998; 43; 259.
7. Adani R., Marcoccio I., Tarallo L. Nail Lengthening and Fingertip Amputations. *Plast. Reconstr. Surg.* 2003;112; 1287.
8. Lai SD, Lin SD, Yang CC. The reverse digital artery flap for fingertip reconstruction. *Ann Plast Surg* 1989; 22; 495.
9. Lai SD, Lin SD, Chou CK, Tsai CW. Innervated reverse digital artery flap through bilateral neurotaphy for pulp defects. *Br J Plast Surg* 1993; 46; 483.
10. Brunelli F, Mathoulin C. Présentation d'un nouveau lambeau en îlot homo-digital sensible a` contre-courant. *Ann Chir Main* 1991;10:48 -53.
11. Littler J.W. Neurovascular pedicle transfer of tissue in reconstructive surgery of the hand. *J Bone Joint Surg* 1956 (Am); 38:917.
12. Del Piñal F., García-Bernal F. J., Regalado J., Studer A., Cagigal L., Ayala H. The tibial second toe vascularized neurocutaneous free flap for major digital nerve defects. *J Hand Surg* 2007;32A: 209-217.
13. Wei, F. C., and Santamaria, E. Toe-to-finger reconstruction. In D. P. Green, R. N. Hotchkiss, and W. C. Pederson, (Eds.), *Green's operative hand surgery*, Vol. 2, 4th Ed. New York: Churchill Livingstone 1999. Pp. 1327-1352.

Conflicto de intereses

Los autores no hemos recibido ayuda económica alguna para la realización de este trabajo. Tampoco hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial. Ninguna entidad comercial ha pagado, ni pagará, a fundaciones, instituciones educativas u otras organizaciones sin ánimo de lucro a las que estamos afiliados.

Análisis biomecánico de la doble fijación híbrida en la columna lumbar

Biomechanic analysis of a double hybrid fixation in the lumbar spine

Cabello Gallardo J¹, Roca Burniol J¹, Iborra González M¹, Vázquez Solsona JJ²

¹ Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario Germanas Trias i Pujol, Badalona, Universidad Autónoma de Barcelona. ² Centro de Diseño de Aleaciones Ligeras y Tratamientos de Superficie, Universidad Politécnica de Cataluña.

Esta investigación ha sido financiada por FUNDACIÓN MAPFRE

Resumen

Objetivo: valorar la repercusión biomecánica de la doble fijación híbrida, rígida y dinámica, sobre el nivel suprayacente en la columna lumbar.

Material y métodos: en 6 especímenes L3-S1 de columna vertebral de cadáver, se realizó la medición de la presión intradiscal (PID) en los discos L3-L4, L4-L5 y L5-S1, en tres condiciones diferentes: espécimen intacto, con fijación rígida en L5-S1 y doble fijación híbrida L4-S1. Las muestras fueron sometidos a cargas progresivas hasta alcanzar 750 N en compresión axial, flexión anterior y extensión.

Resultados: en el disco L3-L4, suprayacente a la estabilización dinámica se produjo un incremento del 10% de la PID. En L4-L5 el implante dinámico consiguió un descenso del 50% de la PID y la PID del disco con instrumentación rígida L5-S1 se redujo en un 65%.

Conclusión: la PID del segmento adyacente al implante dinámico es mucho menor que en las instrumentaciones rígidas. La estabilización dinámica aporta protección al disco por encima de la fusión rígida.

Palabras clave:

Presión Intradiscal, columna lumbar, estabilización dinámica.

Abstract

Objective: to evaluate the biomechanics effects of the double hybrid fixation, rigid and dynamic, over the adjacent non-fixated level in the lumbar spine.

Methods: using six specimens, L3-S1, from human lumbar spine, the measurement of the intradiscal pressure (IDP) in the disc L3-L4, L4-L5 and L5-S1, were performed in the following conditions: non-fixated specimen, with rigid fixation in L5-S1 and double hybrid fixation in L4-S1. The six specimens were subjected to progressive load until 750 N in axial compression, flexion and extension.

Results: in the upper adjacent disc to the dynamic stabilization, L3-L4 disc, the IDP increased about 10%. In disc L4-L5 the posterior dynamic fixation the IDP decreased 50% and the IDP of disc with rigid fixation L5-S1 was reduced over 65%.

Conclusion: the IDP of non-fixated segment adjacent to a dynamic implant is much lesser than in rigid fixations and the system provided protection to the disc over the rigid fixation.

Key words:

Intradisc pressure, lumbar spine, dynamic stabilization.

Introducción

Un desarrollo importante en las últimas décadas de las técnicas quirúrgicas de fusión segmentaria de la columna,

ha extendido su uso como tratamiento quirúrgico estándar de la espondiloartropatía lumbar degenerativa. Desde las técnicas no instrumentales basadas en el aporte de injertos, la instrumentación con diferentes sistemas, placas, osteosíntesis transfacetaria, hasta las más modernas técnicas de instrumentación tanto por vía anterior, como por vía posterior con tornillos pediculares y su asociación o no a cajas intersomáticas, se ha logrado un porcentaje de éxito en la conse-

Correspondencia

J. Cabello Gallardo
Secretaría COT, 3ª planta. Hospital Germans Trias i Pujol
Ctra. del Canyet, s/n. 08916 Badalona
27181jcg@comb.es

cución de las artrodesis segmentarias del raquis lumbar muy elevado, que varía entre el 70 y el 90 %, según la técnica empleada [1] . Sin embargo, este porcentaje de éxito en la fusión lumbar no se ha visto reflejado en un incremento de buenos resultados clínicos en el alivio del dolor lumbar.

En un estudio prospectivo multicéntrico [2] que analiza los resultados clínicos de la instrumentación posterolateral no instrumentada, instrumentada y circunferencial, en columna lumbar observan que el porcentaje de buenos resultados es del 60, 68 y 60%, respectivamente, no correspondiéndose con el porcentaje respectivo de éxito en la consecución de la fusión [2]. Los buenos resultados de técnica quirúrgica, con consecución de fusión intersomática, no se corresponden con un buen resultado clínico y un buen porcentaje de pseudoartrosis (un mal resultado en técnica quirúrgica) son asintomáticas y, por tanto, han supuesto un buen resultado clínico [3-5].

Independientemente de las posibles complicaciones que pueden conllevar las diferentes técnicas quirúrgicas de artrodesis lumbar [6,7], la extensión en su uso y en el tiempo ha llevado a la descripción de la llamada patología del nivel adyacente. Estos cambios patológicos, que pueden aparecer en el disco superior o inferior a la artrodesis, pueden manifestarse como una degeneración discal, inestabilidad segmentaria o estenosis de canal. La prevalencia de esta patología varía según las series entre el 30 y el 60%, con una tasa de reintervenciones que alcanza el 36% a los 10 años [8-10].

Con el fin de prevenir la degeneración del disco adyacente han aparecido las prótesis de disco y diferentes técnicas de estabilización dinámica que pretenden actuar sobre los segmentos patológicos modificando la transmisión de cargas, con una limitación en los patrones de movimiento del segmento [11,12].

Nos propusimos el estudio de las repercusiones biomecánicas in vitro, sobre la columna lumbar de cadáver, después de la realización de una instrumentación híbrida a doble nivel, utilizando dos sistemas de instrumentación estándar, uno rígido y otro dinámico, de forma simultánea mediante la medición de las variaciones de la presión intradiscal en los segmentos instrumentados, así como en el disco adyacente superior y valorar si se produce un incremento significativo de las presiones en el nivel suprayacente a una estabilización dinámica, o por el contrario, ésta contribuye a absorber y repartir las cargas sin provocar una repercusión en el nivel adyacente no instrumentado.

I Material y metodología

Se utilizaron 6 especímenes de columna lumbar humana, obtenidos de necropsias, a los que se les practicó la retirada

de la musculatura, respetando los ligamentos común vertebral anterior, interespinoso, supraespinoso y las articulaciones interapofisarias. Las columnas se seccionaron a través del disco L2-3, dejando un espécimen con 4 vértebras (L3 a S1) y 3 discos móviles (L3-L4, L4-L5, L5-S1). La conservación de los especímenes se realizó mediante congelación a -70° C. Veinticuatro horas antes del ensayo se procedió al descongelado de los especímenes y su conservación en cámara a 4° C. El siguiente paso fue la fijación de los extremos L3 y S1 de los especímenes en cazoletas de PVC (Araldite rápido®). Posteriormente, se realizaron radiografías con proyecciones de frente y perfil. Se practicó una discografía previa para valorar la integridad de los discos intervertebrales (Fig. 1).

Los ensayos fueron realizados en el Laboratorio del Centro de Diseño de Aleaciones Ligeras y Tratamientos de Superficie. Universidad Politécnica de Cataluña.

Sistemas de Instrumentación vertebral utilizados

Utilizamos el sistema Diapasón® (Stryker Howmedica®, Cestas, Francia) en el segmento L5-S1, material de instrumentación rígida que utiliza tornillos pediculares monoaxiales troncocónicos y autoterrajantes de titanio y barras de fijación, también de titanio.

Para la neutralización dinámica empleamos, en el segmento L4-L5, el sistema Dynesys® (Centerpulse Orthope-

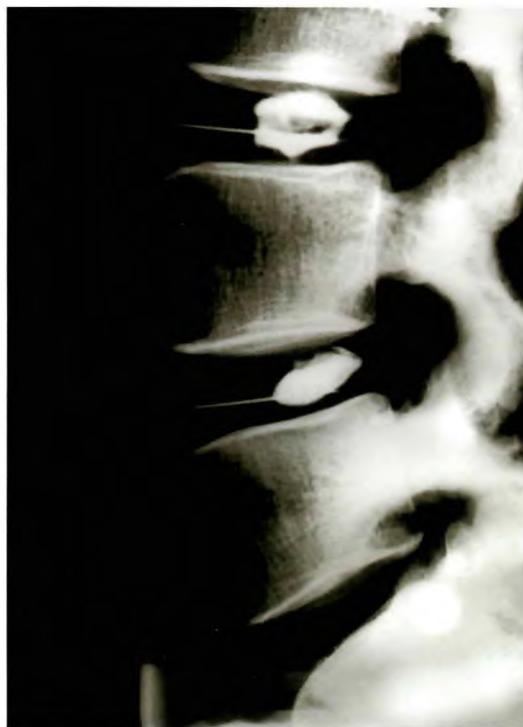


Fig. 1. Detalle de la discografía practicada a los discos intervertebrales.

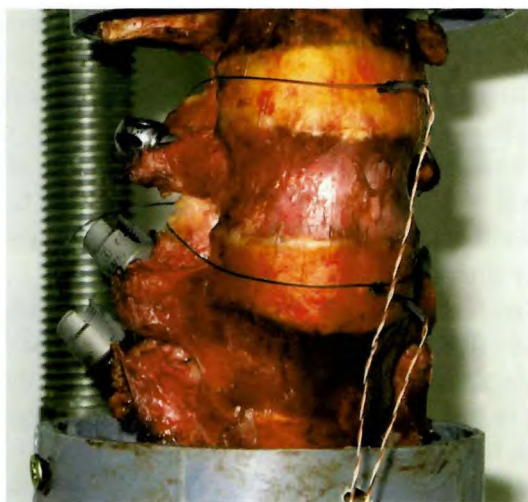


Fig. 2. Columna de cadáver, montada en las cazoletas de PVC, fijadas con resina, con los tornillos pediculares implantados, sin conectar. Se observa la entrada de los captadores en la región anterior de los discos intervertebrales. Previo a la realización de los primeros ciclos de carga sin ningún tipo de fijación.

dics Ltd., Winterthur, Suiza): que comprende tornillos pediculares autoterrajantes, unas cuerdas de politereftalato de etileno (PET) y unos espaciadores de policarbonato-uretano. Los espaciadores se colocan bilateralmente entre las cabezas de los tornillos pediculares y las cuerdas corren a lo largo del hueco central de los espaciadores, estabilizando la construcción mediante un tensado con pinza dinamométrica y fijación con un tornillo prisionero.

Para la medición de la presión intradiscal se utilizaron 3 microcaptadores de presión con rango de sensibilidad 0-500 psi/ 0-3.4kPa (Precision Measurement Company, modelo 060S, Ann Arbor, MI).

Para el procesamiento de la seña se utilizó una caja de amplificadores de señal conectada a un ordenador con un programa informático diseñado para el registro de las presiones captadas por los microcaptadores.

Los ensayos fueron practicados con una máquina universal de tracción-compresión de 100 kN (Zwick®, Z100, Ulm, Alemania) con servo-sistema de control de fuerza y desplazamiento. Se obtuvieron al mismo tiempo los valores de fuerza, tiempo y presión intradiscal.

Protocolo de Ensayo

Se implantaron 4 tornillos pediculares Diapasón® en los pedículos de S1 y L5; y 2 tornillos de instrumentación Dynesys® en los pedículos de L4. Antes de iniciar el registro de presiones se realizó una carga inicial de 300 N durante 15 minutos. Posteriormente, se colocaron los microcap-

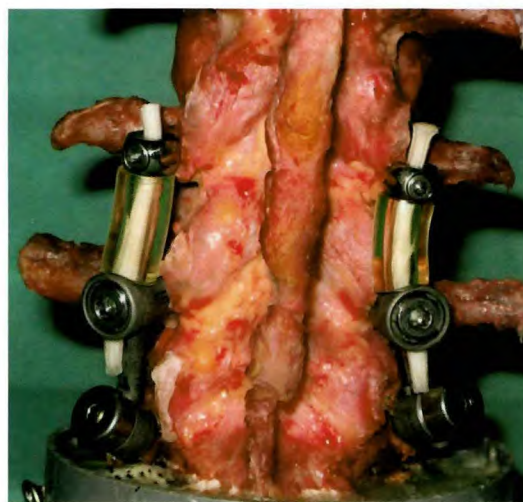


Fig. 3. Detalle de la hibridación de ambos sistemas mediante la conexión de la barra de titanio, el cordón y el tornillo de Diapasón® colocado en el pedículo de L5. Una vez colocados todos los elementos, obsérvese la perfecta integración de ambos sistemas.

tores en los núcleos pulposos de los discos de L3-L4, L4-L5 y L5-S1 (Fig. 2).

Seguidamente, sin ningún tipo de fijación, se registraron las presiones intradiscales mientras se realizaban ciclos de carga progresiva, hasta 750 N. Primero en carga axial, después en flexión mediante la inclinación anterior de la cazoleta superior 12 ° y finalmente, en extensión mediante la inclinación posterior de la cazoleta superior 12°.

Se practicó una primera fijación de tipo rígido con el sistema Diapasón® en el segmento L5-S1, realizando un segundo testado del espécimen siguiendo la misma secuencia de cargas y registros.

Se estabilizó el segmento L4-L5 con el sistema Dynesys®, practicando una hibridación de conexión en el tornillo pedicular de L5 entre las barras de titanio del sistema Diapasón® y los cordones PET del Dynesys®. La colocación de los elementos del Dynesys® se realizó siguiendo la técnica específica del sistema: medición exacta del espacio entre los tornillos pediculares de L4 y L5, aplicando una distracción estándar con una pinza dinamométrica proporcionada por el sistema Dynesys®; corte de los espaciadores de policarbonato-uretano a las distancia medida, con una guillotina de precisión; El cordón a su vez, fue fijado a ambos tornillos mediante llave dinamométrica, también después de ser tensado igualmente, según el dispositivo proporcionado por el sistema (Fig. 3). Se practicó una nueva recogida de datos con un nuevo ciclo de cargas siguiendo la misma secuencia previa.

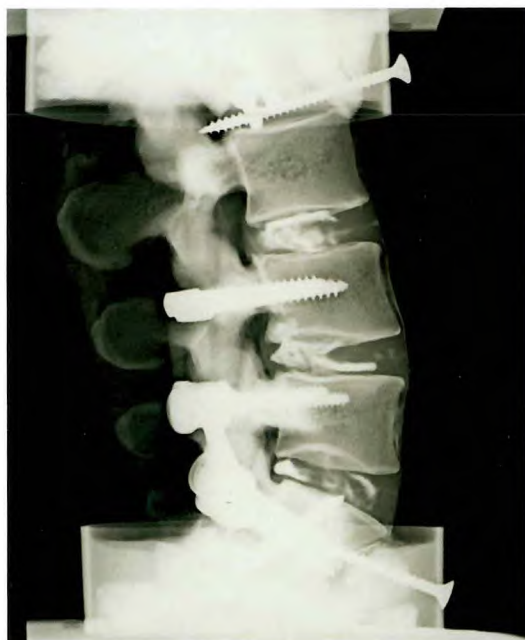


Fig. 4. Radiografía del espécimen instrumentado y discografía de los discos testados.

Después del ensayo se realizaron nuevas radiografías, de frente y perfil de las muestras, comprobando la correcta colocación de los tornillos pediculares, así como la discografía para valorar el estado de los discos intervertebrales (Fig. 4).

Se efectuó el cálculo de los promedios de presión intradiscal en los 3 discos, en las condiciones de columna sin instrumentar, con instrumentación rígida L5-S1 y doble instrumentación L4-S1, en las distintas modalidades de carga axial, flexión y extensión, cuando ésta era de 750 N.

I Resultados

Los resultados obtenidos, (Tabla 1) (Tabla 2) (Tabla 3) (Figura 5) indicaron un rango de presiones medias similares en los 3 discos con la columna intacta, sin encontrar diferencias significativas entre ellos.

Al aplicar la instrumentación Diapasón® y fijar el segmento L5-S1, el promedio de presiones intradiscales descendió cerca de un 65% en el disco instrumentado (L5-S1); aumentó un 20% en L4-L5, cuando éste se comportó como

Tabla 1. Registro de presiones intradiscales obtenidas en el disco L3-L4, de los 6 especímenes en carga axial, flexión y extensión hasta un máximo de 750 N

ESPÉCIMEN	AXIAL (MPa)	FLEXIÓN (MPa)	EXTENSIÓN (MPa)
Columna Intacta			
1	0,97	1,31	1,63
2	0,48	0,64	0,65
3	0,53	0,93	0,95
4	0,70	0,86	1,00
5	0,84	1,04	1,21
6	0,68	1,19	1,21
Promedio	0,70	0,99	1,11
Instrumentación Diapasón® L5-S1			
1	0,95	0,92	1,37
2	0,49	0,67	0,72
3	0,53	1,05	1,13
4	0,80	0,92	0,92
5	0,87	1,07	1,24
6	0,70	1,22	1,24
Promedio	0,72	0,97	1,11
Doble Instrumentación Diapasón® y Dynesys®			
1	0,96	0,95	1,68
2	0,51	0,78	0,71
3	0,60	1,13	1,13
4	0,77	1,11	1,17
5	0,92	1,19	1,26
6	0,89	1,30	1,34
Promedio	0,77	1,08	1,22

Tabla 2. Registro de presiones intradiscales obtenidas en el disco L4-L5, de los 6 especímenes en carga axial, flexión y extensión hasta un máximo de 750 N

ESPÉCIMEN	AXIAL (MPa)	FLEXIÓN (MPa)	EXTENSIÓN (MPa)
Columna Intacta			
1	1,14	1,20	1,60
2	0,41	0,56	0,54
3	1,06	1,06	1,04
4	0,65	0,78	0,88
5	0,83	1,12	0,91
6	0,97	1,19	0,99
Promedio	0,84	0,99	0,99
Instrumentación Diapasón®			
1	1,26	1,35	1,60
2	0,53	0,75	0,72
3	1,18	1,25	1,12
4	0,79	0,89	0,98
5	0,93	1,34	1,28
6	1,13	1,29	1,09
Promedio	0,97	1,17	1,13
Doble Instrumentación Diapasón® y Dynesys®			
1	0,67	0,86	0,34
2	0,21	0,30	0,16
3	0,71	0,63	0,85
4	0,35	0,38	0,49
5	0,46	0,56	0,67
6	0,58	0,55	0,34
Promedio	0,44	0,55	0,478

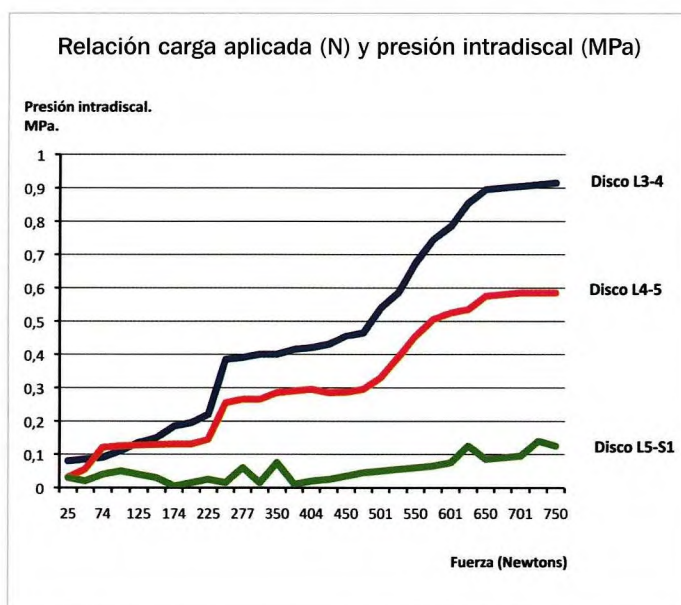


Fig. 5. Relación entre la presión intradiscal y la fuerza aplicada, en los 3 discos L3-L4, L4-L5 y L5-S1 (muestra 4) sometida a carga axial, en la condición de fijación doble híbrida L4-S1.

disco móvil supradistante al nivel fijado; y no se modificaron en el disco L3-L4 (Fig. 6).

Al prolongar la fijación con la hibridación de sistema Dynesys® en el segmento L4-L5, no variaron las presiones en el disco L5-S1; en el disco L4-L5 se produjo una disminución de la presión, aproximadamente del 50%; y en el disco L3-L4, tan sólo se produjo un ligero aumento del 10%, en la condición de disco adyacente a la fijación dinámica, un incremento comparativamente inferior al que sufrió el disco L4-L5 en la condición de disco adyacente a la fijación rígida (Fig. 7) (Fig. 8).

Discusión

En relación al método experimental diseñado consideramos que la columna de cadáver es el mejor método para investigar la biomecánica de la columna. Hemos seguido métodos de preparación de los especímenes y de aplicación de fuerzas ampliamente contrastados en la literatura. Las propiedades mecánicas de la columna reflejan las propiedades in vivo de la columna siempre que se efectúe la precompre-

Tabla 3. Registro de presiones intradiscales obtenidas en el disco L5-S1, de los 6 especímenes en carga axial, flexión y extensión hasta un máximo de 750 N

ESPÉCIMEN	AXIAL (MPa)	FLEXIÓN (MPa)	EXTENSIÓN (MPa)
Columna Intacta			
1	1,01	1,1	0,99
2	0,89	0,97	0,95
3	0,97	1,14	1,05
4	0,33	0,67	0,54
5	0,78	1,07	0,11
6	0,67	0,89	0,69
Promedio	0,78	0,97	0,72
Instrumentación Diapasón®			
1	0,42	0,45	0,39
2	0,31	0,39	0,26
3	0,50	0,32	0,28
4	0,02	0,14	0,25
5	0,12	0,47	0,30
6	0,23	0,37	0,19
Promedio	0,27	0,36	0,28
Doble Instrumentación Diapasón® + Dynesys®			
1	0,33	0,43	0,29
2	0,29	0,28	0,10
3	0,46	0,50	0,49
4	0,12	0,29	0,15
5	0,08	0,23	0,24
6	0,19	0,30	0,06
Promedio	0,25	0,34	0,22

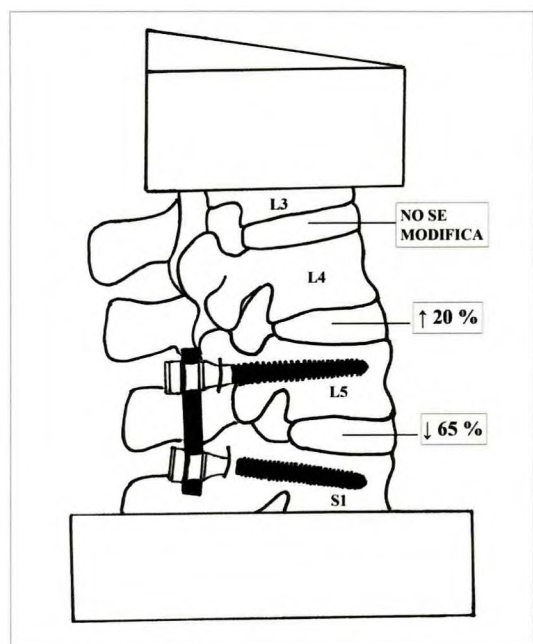


Fig. 6. Esquema de la variación de la presión, en porcentaje, en los 3 discos lumbares en la columna con implante rígido en L5-S1, respecto a la presión obtenida en una columna no fijada.

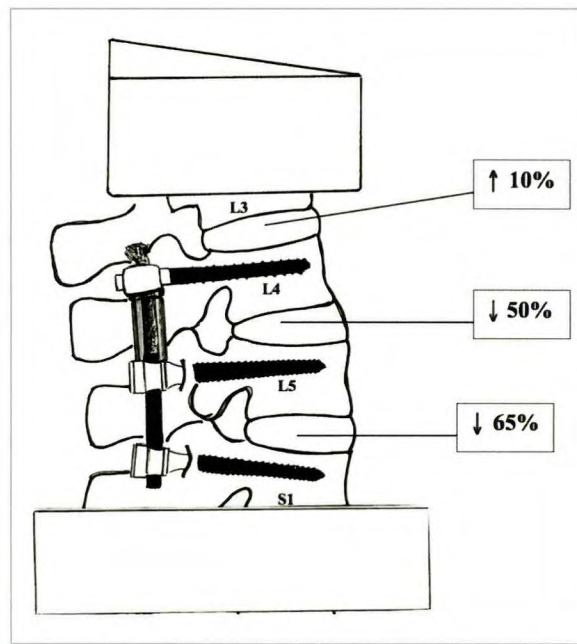


Fig. 7. Variación de la presión, en porcentaje, en la columna con un implante híbrido L4-S1, respecto a la columna intacta.

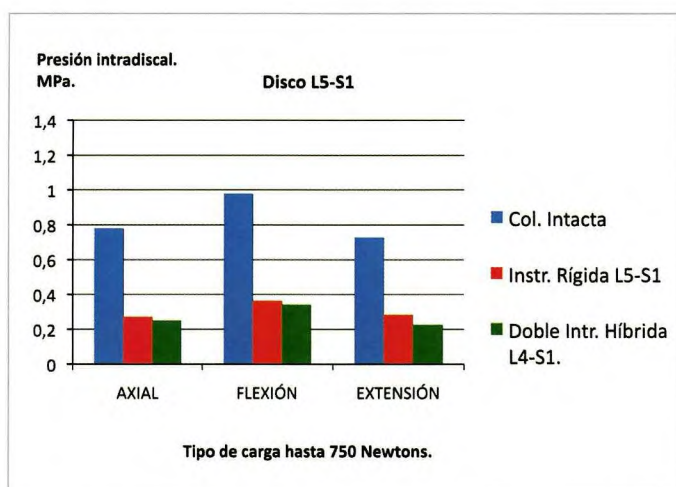
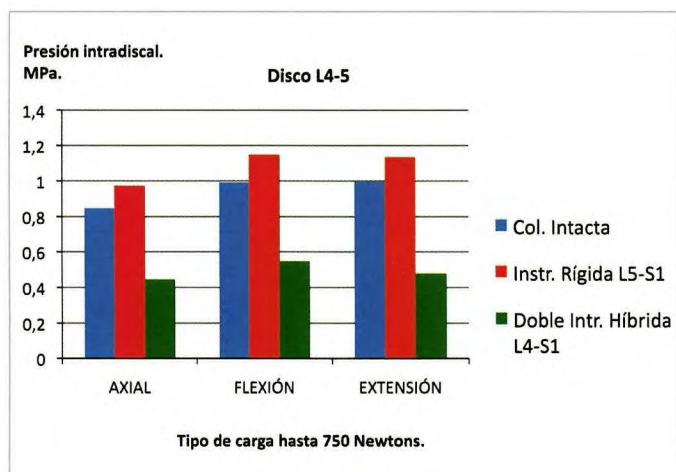
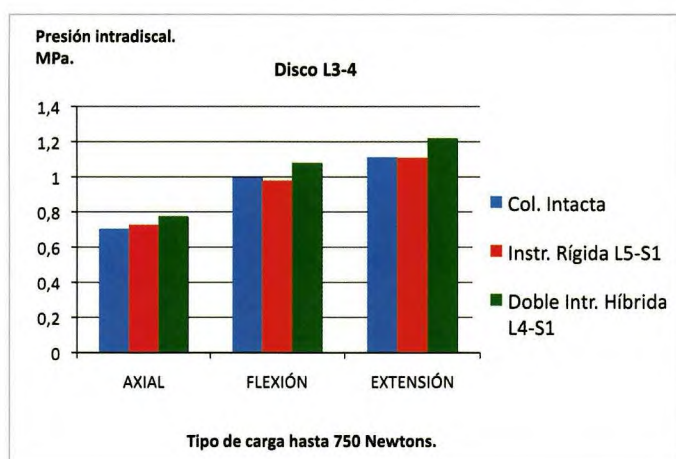


Fig. 8. Presiones intradiscales (MPa) al aplicar 750 N axiales, en flexión y extensión; así como de las 3 condiciones a las que fue sometido el espécimen, sin fijación, fijación rígida de L5-S1 y doble fijación híbrida, a) disco L3-L4, b) disco L4-L5, c) disco L5-S1.

sión axial de 300 N, al menos durante 15 minutos, antes de iniciar el ensayo para deshidratar los discos que han quedado hiperhidratados por la muerte tisular y la congelación [13]. Los tejidos de la columna vertebral presentan unas características viscoelásticas y para simular la función real, se han empleado cargas fisiológicas entre 100 y 750 N [14]. Por su parte, el microcaptador utilizado para la medición de la presión intradiscal es un material fiable [15].

Las presiones obtenidas han sido similares a las obtenidas por Wilke et al [16] quienes midieron la presión intradiscal con un dispositivo implantado en el núcleo pulposo del disco L4-L5 sano en un voluntario sometido a diferentes actividades de la vida diaria.

Se han descrito incrementos en la presión intradiscal de los segmentos adyacentes, Cunningham et al [17] informaron de aumentos de hasta un 40% en el segmento adyacente a una fusión rígida, siendo mayor cuanto más rígido era el sistema de fijación empleado. A su vez vieron un descenso en la presión del nivel intervenido de hasta un 55%, dato observado por otros autores. Siempre existe una movilidad residual en el nivel instrumentado que permite obtener registros de presión intradiscal [18]. Chow et al [19] publicaron aumentos en los valores de presión intradiscal en el segmento adyacente mucho mayores, cuando la fijación rígida era doble, abarcando dos segmentos. Handa et al [20] estudiaron la influencia de la presión hidrostática en el metabolismo celular del disco intervertebral humano, observando que tanto presiones demasiado altas como demasiado bajas, afectan negativamente la síntesis de proteoglicanos, aumentan los niveles en la matriz intersticial de metaloproteinasas y de esta manera aceleran la degradación del disco.

El concepto de estabilización dinámica se define como un sistema que altera favorablemente el movimiento y la transmisión de carga del segmento móvil, sin la intención de fusionar el segmento. Según este concepto, estos sistemas ejercen un control del movimiento anormal y una transmisión de cargas más fisiológica, alivian el dolor y previenen la degeneración de los segmentos adyacentes [5,11]. Desconocemos si un disco dañado puede recuperarse una vez se logra la normalización de la movilidad y la transmisión de carga. Kroeber et al [21, 22] estudiaron en un modelo experimental en conejos, los efectos de la descompresión por distracción sobre el disco intervertebral, previamente degenerado mediante compresión mecánica axial, obteniendo datos de recuperación de la celularidad y reorganización de la arquitectura laminar del anillo fibroso.

Schmoelz et al [23] analizaron las variaciones de la presión intradiscal en el segmento instrumentado con el sistema Dynesys® comparándolo con las que experimenta sometido a

una fijación rígida, no observando diferencias significativas. Beastall et al [24] fueron los primeros en valorar la influencia biomecánica del sistema Dynesys®, mediante la comparación de imágenes de resonancia magnética posicional obtenida a pacientes antes de la cirugía y a los 9 meses de implantarles la instrumentación. Encontraron una reducción de la movilidad lumbar en un 35'4% y del segmento instrumentado en un 71'6% después de la cirugía. A su vez observaron una reducción del movimiento del segmento craneal adyacente en un 5'5%. Tampoco observaron una afectación significativa de la lordosis en posición neutra. Estos hallazgos demuestran que la estabilización dinámica tipo Dynesys® no es una instrumentación agresora sobre los segmentos adyacentes.

Stoll et al [25] en su estudio prospectivo multicéntrico evaluaron los resultados con el sistema de neutralización dinámica Dynesys®. Los 83 pacientes fueron intervenidos por inestabilidad lumbar segmentaria, combinada principalmente con estenosis de canal (60,2%), discopatía (8,4%), hernia discal (8,4%) y cirugía de revisión (6,0%). Con la neutralización dinámica del segmento lumbar afecto, observaron tanto en estadios iniciales, como en estadios avanzados de la degeneración discal, una desaparición del dolor y una mejora de los déficits neurológicos de las condiciones de inestabilidad de la columna lumbar, con resultados comparables a los obtenidos por la cirugía convencional.

Nuestro estudio muestra la hibridación de un sistema de fijación rígido y un sistema de estabilización dinámica con buena integración de ambos sistemas y unos resultados que evidencian la disminución de la PID del 50% en el disco instrumentado con el estabilizador dinámico Dynesys®, y no hemos evidenciado unos aumentos significativos de la PID, tan sólo un 10% en el nivel suprayacente a la fijación dinámica. La hibridación de ambos sistemas es una alternativa a las instrumentaciones rígidas multisegmentarias.

La PID del segmento adyacente al implante dinámico es mucho menor que en las instrumentaciones rígidas. La estabilización dinámica aporta protección al disco por encima de la fusión rígida. ■

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fritzell P, Hagg O, Wessberg P, Nordwall A. Chronic low back pain and fusion: a comparison of three surgical techniques: a prospective multicenter randomized study from the Swedish lumbar spine study group. *Spine* 2002;27:1131-41.
2. Fritzell P, Hagg O, Nordwall A. Complications in lumbar fusion surgery for chronic low back pain: comparison of three surgical techniques used in a prospective randomized study.

A report from the Swedish Lumbar Spine Study Group. *Eur Spine J* 2003;12:178-89.

3. Andersen T, Christensen FB, Hansen ES, Bunger C. Pain 5 years after instrumented and non-instrumented posterolateral lumbar spinal fusion. *Eur Spine J* 2003;12:393-9.
4. Grob D, Benini A, Junge A, Mannion AF. Clinical experience with the Dynesys semirigid fixation system for the lumbar spine: surgical and patient-oriented outcome in 50 cases after an average of 2 years. *Spine* 2005;30:324-31.
5. Sengupta DK. Dynamic stabilization devices in the treatment of low back pain. *Orthop Clin North Am* 2004;35:43-56.
6. Faraj AA, Webb JK. Early complications of spinal pedicle screw. *Eur Spine J* 1997;6:324-6.
7. Pihlajamaki H, Myllynen P, Bostman O. Complications of transpedicular lumbosacral fixation for non-traumatic disorders. *J Bone Joint Surg Br* 1997;79:183-9.
8. Rahm MD, Hall BB. Adjacent-segment degeneration after lumbar fusion with instrumentation: a retrospective study. *J Spinal Disord* 1996;9:392-400.
9. Etebar S, Cahill DW. Risk factors for adjacent-segment failure following lumbar fixation with rigid instrumentation for degenerative instability. *J Neurosurg* 1999;90:163-9.
10. Ghiselli G, Wang JC, Bhatia NN, Hsu WK, Dawson EG. Adjacent segment degeneration in the lumbar spine. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A:1497-503.
11. Mulholland RC, Sengupta DK. Rationale, principles and experimental evaluation of the concept of soft stabilization. *Eur Spine J* 2002;11 Suppl 2:S198-205.
12. Nockels RP. Dynamic stabilization in the surgical management of painful lumbar spinal disorders. *Spine* 2005;30:S68-72.
13. Adams MA. Mechanical testing of the spine. An appraisal of methodology, results, and conclusions. *Spine* 1995;20:2151-6.
14. Dolan P, Earley M, Adams MA. Bending and compressive stresses acting on the lumbar spine during lifting activities. *J Biomech* 1994;27:1237-48.
15. Rao RD, David KS, Wang M. Biomechanical changes at adjacent segments following anterior lumbar interbody fusion using tapered cages. *Spine* 2005;30:2772-6.
16. Wilke HJ, Neef P, Caimi M, Hoogland T, Claes LE. New in vivo measurements of pressures in the intervertebral disc in daily life. *Spine* 1999;24:755-62.
17. Cunningham BW, Kotani Y, McNulty PS, Cappuccino A, McAfee PC. The effect of spinal destabilization and instrumentation on lumbar intradiscal pressure: an in vitro biomechanical analysis. *Spine* 1997;22:2655-63.
18. Molz FJ, Partin JI, Kirkpatrick JS. The acute effects of posterior fusion instrumentation on kinematics and intradiscal

- pressure of the human lumbar spine. *J Spinal Disord Tech* 2003;16:171-9.
19. Chow DH, Luk KD, Evans JH, Leong JC. Effects of short anterior lumbar interbody fusion on biomechanics of neighboring unfused segments. *Spine* 1996;21:549-55.
 20. Handa T, Ishihara H, Ohshima H, Osada R, Tsuji H, Obata K. Effects of hydrostatic pressure on matrix synthesis and matrix metalloproteinase production in the human lumbar intervertebral disc. *Spine* 1997;22:1085-91.
 21. Kroeber M, Unglaub F, Guehring T, et al. Effects of controlled dynamic disc distraction on degenerated intervertebral discs: an in vivo study on the rabbit lumbar spine model. *Spine* 2005;30:181-7.
 22. Guehring T, Omlor GW, Lorenz H, et al. Disc distraction shows evidence of regenerative potential in degenerated intervertebral discs as evaluated by protein expression, magnetic resonance imaging, and messenger ribonucleic acid expression analysis. *Spine* 2006;31:1658-65.
 23. Schmoelz W, Huber JF, Nydegger T, Claes L, Wilke HJ. Influence of a dynamic stabilisation system on load bearing of a bridged disc: an in vitro study of intradiscal pressure. *Eur Spine J* 2006;15:1276-85.
 24. Beastall J, Karadimas E, Siddiqui M, et al. The Dynesys lumbar spinal stabilization system: a preliminary report on positional magnetic resonance imaging findings. *Spine* 2007;32:685-90.
 25. Stoll TM, Dubois G, Schwarzenbach O. The dynamic neutralization system for the spine: a multi-center study of a novel non-fusion system. *Eur Spine J* 2002;11 Suppl 2:S170-8.

Conflicto de intereses

Los autores no hemos recibido ayuda económica alguna para la realización de este trabajo. Tampoco hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial. Ninguna entidad comercial ha pagado, ni pagará, a fundaciones, instituciones educativas u otras organizaciones sin ánimo de lucro a las que estamos afiliados.

Artropatía neuropática de hombro asociada a siringomielia

Artrophatic neuropathy of the shoulder associated to syringomyelia

Ortiz-Espada A, Chana-Rodríguez F, Cuervo-Dehesa M, Vaquero-Martín J

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Resumen

Se presenta un caso del conocido como hombro de Chopart, una artropatía neuropática como consecuencia de siringomielia en una paciente de 62 años con antecedentes durante 5 años en su hombro. La clínica y la RMN de la columna cervical permitieron el diagnóstico. El tratamiento fue conservador con una buena evolución.

Palabras clave:

Hombro, siringomielia, artropatía neuropática.

Abstract

A case of Chopart shoulder, a neuropathic shoulder arthropathy associated with syringomyelia, was detected in a 62 years old woman with five years shoulder clinic. The clinical examination and a cervical MRI detected the ethiology. The treatment was functional with a good outcome.

Key words:

Shoulder, syringomyelia, neuropathic arthropathy.

I Introducción

La artropatía neuropática del hombro u hombro de Charcot es una entidad rara siendo su causa más frecuente la tabes dorsal, seguida de la siringomielia. La artropatía neuropática es una forma crónica de artropatía degenerativa que se asocia a una denervación sensitiva de la articulación. Cuando la causa es la tabes dorsal, las articulaciones que más frecuentemente se afectan son las caderas y las rodillas; con la siringomielia son los hombros y los codos; y en la diabetes los tobillos y los pies [1]. La siringomielia es una enfermedad degenerativa de la médula espinal caracterizada por una cavidad quística longitudinal que interrumpe las fibras del haz espinotalámico lateral que media la sensibilidad termoalgésica [2] que ocasiona un cuadro denominado disociación termoalgésica que, a través de un mecanismo fisiopatológico no bien definido, da lugar a un

deterioro lento y progresivo de la articulación caracterizado por inflamación, condensación y resorción ósea, disminución del espacio articular, calcificación heterotópica y luxación articular [3].

I Caso Clínico

Se presenta el caso de una mujer de 62 años con antecedentes desde hacia 5 años de dolor y chasquidos en hombro izquierdo. Fue tratada en varias ocasiones con infiltraciones y rehabilitación con diagnóstico de tendinitis y artrosis. De forma paralela presentaba clínica de insensibilidad a la temperatura y aparición de quemaduras indolores, así como de progresiva pérdida de fuerza y atrofia muscular. A su llegada a nuestro servicio, la paciente aportaba radiografías en las que se apreciaban moderadas lesiones articulares (Figura 1). El seguimiento radiográfico del hombro demostró una destrucción rápida y progresiva de la articulación glenohumeral (Figura 2) y tras realizar RMN cervical fue diagnosticada de siringomielia. La actitud terapéutica del cuadro fue conservadora, permaneciendo la paciente con una sintomatología y funcionalidad aceptables.

Correspondencia

A. Ortiz Espada. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Dr. Esquerdo 46. 28007, Madrid
ortiz.alejandro@terra.es



Fig. 1. Radiografía de la paciente a la llegada a nuestro servicio.



Fig. 2. Radiografía de la paciente a los 4 años de evolución.

Discusión

La presentación clínica de la artropatía neuropática es variable y en numerosas ocasiones son los síntomas relacionados con el hombro los que preceden a la clínica neurológica, por lo que es el traumatólogo el que en muchos de estos casos valora por primera vez al paciente [4].

La rápida destrucción articular plantea diagnóstico diferencial con tumores metastásicos, tuberculosis y otras in-

fecciones, y también la enfermedad de Gorham, por lo que frecuentemente el manejo inicial del paciente incluye la biopsia [4].

El tratamiento de la artropatía neuropática debe ser conservador, siendo la prevención de los traumatismos el factor más importante. Pueden ser de utilidad los antiinflamatorios, las artrocentesis evacuadoras y los vendajes compresivos de manera ocasional [1]. En cuanto a la actitud frente a la actividad del paciente parece que la rehabilitación y el mantenimiento de una función activa del hombro es esencial para su pronóstico [4]. En cuanto a las alternativas quirúrgicas no se recomienda la artroplastia, puesto que la reserva ósea y el estado de las partes blandas circundantes no son las apropiadas para conseguir buenos resultados [2].

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yanik B, Tuncer S, Seckin B. Neuropathic arthropathy caused by Arnold-Chiari malformation with syringomyelia. *Rheumatol Int* 2004; 24:238-41.
2. Jones J, Wolf S. Neuropathic shoulder arthropathy (Charcot joint) associated with syringomyelia. *Neurology* 1998; 50:825-7.
3. Drvaric DM, Rooks MD, Bishop A, Jacobs LH. Neuropathic arthropathy of the shoulder. A case report. *Orthopedics* 1988; 11:301-4.
4. Hatzis N, Karr TK, Wirth MA, Toro F, Rockwood CA Jr. Neuropathic arthropathy of the shoulder. *J Bone Joint Surg (Am)* 1998; 80-A:1314-20.

Conflicto de intereses

Los autores no hemos recibido ayuda económica alguna para la realización de este trabajo. Tampoco hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial. Ninguna entidad comercial ha pagado, ni pagará, a fundaciones, instituciones educativas u otras organizaciones sin ánimo de lucro a las que estamos afiliados.

Necrosis aséptica bilateral de cabeza femoral

Bilateral avascular femoral head necrosis

Bereciartúa González M, Bartolomé Villar A, Llamas Cascón E, Asenjo Sigüero JJ, García Méndez P

Centro de Rehabilitación FREMAP. Majadahonda. Madrid.

Resumen

Se presenta el caso de un varón de edad media, emigrante de raza caucásica, sin antecedentes de interés salvo llevar tratamiento con hidroxiurea desde años «por tener poco oxígeno en la sangre» y episodio autolimitado de cefalea y afasia. Acude por dolor en ambas regiones inguinales con limitación de la movilidad de cadera en todos los arcos predominantemente para la rotación. El diagnóstico de la RM fue osteonecrosis bilateral de cabeza femoral.

Se establece diagnóstico etiológico diferencial de las necrosis asépticas concluyendo se trata de un caso secundario a anemia drepanocítica y se analizan las características fisiopatológicas y clínicas de esta hemoglobinopatía.

Palabras clave:

Anemia de células falciformes, drepanocitosis, hemoglobinopatía S, necrosis ósea avascular, osteonecrosis aséptica.

Abstract

We present the case of a caucasian middle-aged male without clinical antecedents, except for having received hydroxiurea treatment for some years because of «having less oxygen in blood than normally» and some episodes of headache and aphasia. He comes with pain in both groin regions and hip movility limitation principally in rotation. The RM study diagnosis was bilateral osteonecrosis of femoral head.

We established the differential diagnosis etiological of avascular necrosis, concluding that is a case of sickle cell anemia and we analysed the clinical and physiopathological characteristics of this hemoglobinopathy.

Key words:

Sickle cells anemia, drepanocytosis, S hemoglobinopathy, avascular necrosis, aseptic osteonecrosis.

Introducción

Los términos osteonecrosis avascular y necrosis isquémica del hueso se refieren al deterioro circulatorio de un área ósea que conduce a su desvitalización. Existen múltiples factores etiológicos que actúan de forma aislada o asociada. Esta entidad afecta las epífisis y tiene predilección por las cabezas femoral y humeral, condilos femorales, epífisis proximal de tibia y huesos largos de pies y manos [1]. La osteonecrosis viene determinada en parte por la anatomía vascular de la región afectada. La clínica dependerá del tama-

ño y la localización del segmento necrótico, de los factores etiológicos y de la edad del paciente [2].

Caso clínico

Paciente varón de 42 años, emigrante hispanoamericano de raza caucásica, sin antecedentes de interés salvo estar diagnosticado desde hace 10-15 años de «tener poco oxígeno en la sangre». Está en tratamiento con hidroxiurea y sufre, desde hace unos 2 años, episodios autolimitados de cefalea y afasia de menos de 20 h de duración. Ha sido tratado en otro centro y sometido a varias punciones lumbares, al parecer sin tratamiento al alta ni aportar el paciente informe alguno. Niega alergias, hábitos nocivos y cirugías previas.

Correspondencia

M. Bereciartúa González
maria_bericiartua@fremap.es

Acude a nuestro centro por lumbociática derecha postesfuerzo de semanas de evolución y características mecánicas sin hallazgos relevantes en exploración física ni radiología de columna lumbar por lo que inicia tratamiento sintomático con rehabilitación y analgesia parenteral administrándole, durante una semana, una asociación de cianocobalamina, tiamina y dexametasona, refiriendo en el transcurso del tratamiento aparición progresiva de dolor en ambas regiones inguinales con limitación de la movilidad de cadera en todos los arcos predominantemente para la rotación.

La Rx de caderas no aporta hallazgos. Sin embargo, en la RM de caderas (Figura 1 y Figura 2) se objetivó alteración de la señal en la superficie de carga de ambas cabezas femorales presentando una imagen en semiluna sugerente de necrosis avascular en estadio II en la cabeza femoral derecha. En cabeza femoral izquierda se aprecia alteración de señal menos evidente, compatible con necrosis avascular en estadio I.

De la analítica elemental destacan anemia macrocítica con 11 g/dl de hemoglobina, 33% hematocrito y VCM 109, 12800 leucocitos con fórmula normal, GGT 64 U/l y gamma globulina 1.51 g/dl (21 %); el resto de parámetros del hemograma, bioquímica, iones y sistemático de orina no presentó anomalías.

I Discusión

De las etiologías mas frecuentes de necrosis séptica, en este caso la historia clínica y exploración física permiten descartar osteonecrosis postraumática, síndrome de Cushing endógeno o exógeno, alcoholismo, pancreatitis crónica, quemaduras, aterosclerosis, enfermedad de Gaucher, síndrome antifosfolípido e irradiación pélvica.

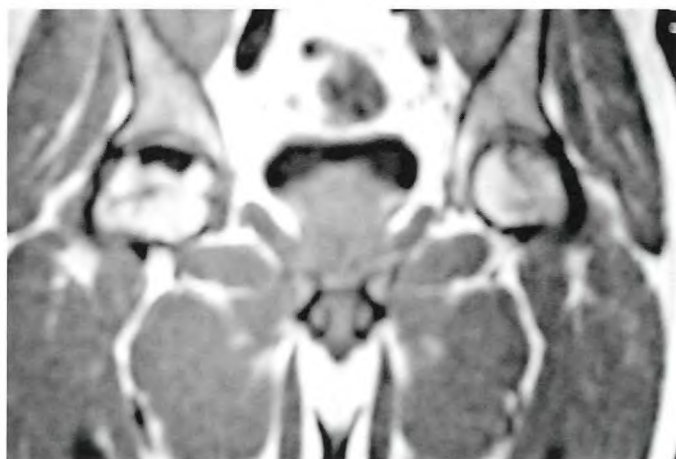


Fig. 1. RNM de ambas caderas. Proyección coronal T1, imagen semilunar en cadera derecha (Estadio II) y pequeño trazo lineal en cadera izquierda (Estadio I).

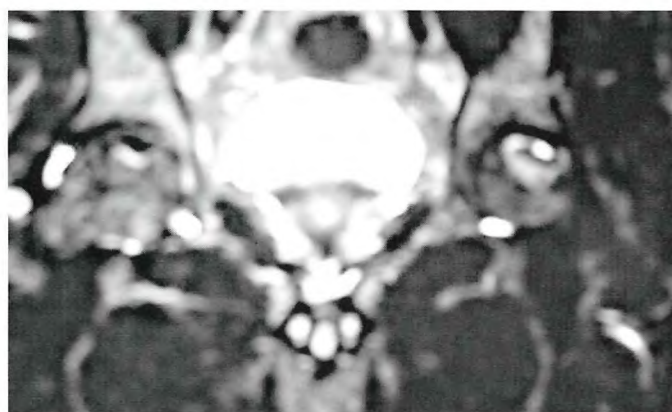


Fig. 2. RNM de caderas. Proyección coronal STIR, edema en ambas caderas, sin colapso de cabezas femorales.

La analítica también descarta alcoholismo, pancreatitis crónica, hiperlipemia y gota.

La necrosis séptica bilateral de cabeza femoral en paciente tratado por «tener poco oxígeno en la sangre» con hidroxiurea (hidroxicarbamida). La hidroxicarbamida es un antineoplásico inhibidor de la enzima ribonucleótido reductasa que actúa inhibiendo la síntesis de ADN y produce mielosupresión precoz, estando indicado en leucemia mieloide crónica, trombocitemia esencial, policitemia vera, metaplasia mieloide agnógena y leucemia linfática crónica y como coadyuvante en la anemia de células falciformes. Esto unido al antecedente de episodio afásico transitorio, es sugestivo de ser secundaria a anemia drepanocítica o anemia de células falciformes por lo que el paciente fué remitido al Servicio de Hematología que confirmó el diagnóstico.

En la drepanocitosis (hemoglobinopatía S o anemia de células falciformes) la etiopatogenia de la necrosis isquémica ósea viene determinada por crisis vasooclusivas producidas por obstrucción de la microcirculación que originan microinfartos óseos [3,4]. Estos fenómenos oclusivos de la circulación cerebral son los mas graves, responsables de déficits focales, convulsiones e incluso coma. Pueden afectar prácticamente a todos los órganos con diversas manifestaciones, insuficiencia cardíaca (aunque el infarto de miocardio es infrecuente), colelitiasis, infartos hepáticos que pueden abscesificarse, infartos de médula y papilas renales, infartos oftálmicos y úlceras cutáneas en tobillos; la mas grave complicación son las crisis aplásicas debidas a infección por parvovirus B 19. Las crisis suelen desencadenarse por infecciones bacterianas o víricas, deshidratación, desoxigenación o frío y se acompañan de dolor abdominal inespecífico, dolor articular, pleurítico u óseo [5].

La hemoglobinopatía S es la hemoglobinopatía más frecuente; en la forma heterocigota (rasgo drepanocítico) afecta al 8% de la población negra de Estados Unidos y al 25% de la población negra africana aunque también puede encontrarse con mucho menor frecuencia en la población autóctona de ambas costas de la cuenca mediterránea, península arábiga y subcontinente indio. La alteración estructural de la hemoglobina provoca la formación de largas fibras de ésta que distorsionan la morfología de los hematíes y adoptan forma de hoz, aumentan la viscosidad sanguínea y bloquean la circulación capilar en distintas áreas del organismo provocando microinfartos. La enfermedad homocigota (hemoglobinopatía SS o anemia de células falciformes) se caracteriza por anemia crónica con episodios de crisis hemolíticas, fuera de las cuales la sintomatología es escasa y superponible con la forma heterocigota [5].

El estudio radiográfico en la fase temprana de la enfermedad (estadios I y II) es normal. Los primeros hallazgos solo demuestran la presencia de infartos corticales o medulares previos, similares a las osteonecrosis de otras causas [1,6].

También la gammagrafía con Tc-99, TAC y RM son importantes no sólo para la detección de lesiones de necrosis avascular, sino para el diagnóstico de las lesiones infecciosas y los infartos frecuentes en el resto de los órganos. La RM es la técnica más sensible para el diagnóstico de Osteonecrosis y permite el diagnóstico en estadios tempranos de la enfermedad [2] y permite valorar la respuesta al tratamiento [7]. ■

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. González Macías J, Serrano Figueras S, Guañabens Gay N, Peris Bernal P, Nolle Solé JM, Carbonell Abelló J, et al. Enfermedades óseas: osteonecrosis. Medicina Interna Farreras Rozman, 15ª ed. Vol I. Elsevier; 2004; 1085-1086.
2. Martínez Ferrer MA, Peris P, Guañabens N. Osteonecrosis. ¿Qué hay de nuevo? Reumatología Clínica 2007; 3:78-84.
3. Cano Alonso B, Sainz Martínez JM, Moreno Chulilla JA. Drepanocitosis Homocigota SS con infarto óseo diafisario. Med Clin (Barc) 2005; 124:760-6.
4. Cano Alonso B, Sáinz Martínez JM, Villavieja Atance JL, Jimeno Peribáñez M. Infarto óseo como primera manifestación de anemia de células falciformes. AN Pediatr (Barc) 2005; 63:464-5.
5. Hernández Nieto I, Hernández García MT, Juncá Piera J, Vives-Corrons JL, Martín Vega C. Enfermedades del sistema eritrocitario: anemias. Medicina Interna Farreras Rozman. 15ª ed. Vol II. Elsevier 2004; 1664-8.
6. Pacheco M, Román J, Loayza H, Ruiz O, Hidalgo A, Andrade L. Manifestaciones músculo esqueléticas por anemia de células falciformes. Anales de la Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos 1996; 57:1025-8.
7. Gael J, Lonergan L, Cline DB, Abbondanzo S. Sick Cell Anemia. AFIP Arch Radio 2001; 21:971-94.

Conflicto de intereses

Los autores no hemos recibido ayuda económica alguna para la realización de este trabajo. Tampoco hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial. Ninguna entidad comercial ha pagado, ni pagará, a fundaciones, instituciones educativas u otras organizaciones sin ánimo de lucro a las que estamos afiliados.

Ingeniería tisular: aplicación de las células troncales pluripotenciales en cirugía ortopédica y traumatológica

Tissue engineering: applications of pluripotent stem cells in traumatology and orthopedic surgery

Forriol F, Esparza R

Área de Investigación. Hospital FREMAP Majadahonda.

Resumen

La ingeniería de tejidos en cirugía ortopédica está adquiriendo mayor auge y su aplicación clínica es una realidad aunque se desconocen sus posibilidades reales. Inicialmente se comenzaron a utilizar matrices, posteriormente factores de crecimiento y, más recientemente, células cultivadas o aspiradas de médula ósea.

Se revisan las características de las células mesenquimales pluripotenciales y sus aplicaciones clínicas.

Palabras clave:

MSC, cultivo celular, marcadores celulares, médula ósea.

Abstract

Tissue engineering in orthopedic surgery is becoming increasingly popular, and its clinical application is a fact though the true possibilities of the technique are not known. Matrixes were initially used, followed by growth factors and, more recently, cultured cells or cells obtained from bone marrow aspirates. A review is made of the characteristics of pluripotent mesenchymal cells and their clinical applications.

Key words:

Mesenchymal stem cells, cell markers, bone marrow.

Introducción

La ingeniería tisular puede definirse como la utilización combinada de células, biomateriales y factores bioquímicos para reparar tejidos lesionados o enfermos. Es un campo interdisciplinar que aplica los principios de la ingeniería y de la biología para el desarrollo de sustitutos biológicos que restauren, mantengan o mejoren la función tisular [1-3]. Actualmente la ingeniería tisular combina el aporte de células, indiferenciadas o no, que se colocan sobre una matriz a la cual se pueden añadir factores que aceleren su proliferación e indiferenciación para ser trasplantadas a la estructura dañada y conseguir su regeneración. También las células se pueden tratar en el laboratorio para que liberen sustancias beneficiosas para la reparación de los tejidos.

La ingeniería tisular comprende la combinación de células vivas, en un molde, para reproducir una estructura tridimensional tisular que sea funcional y semejante al tejido que debe reemplazar. Se han utilizado diferentes estrategias combinando matrices biocompatibles, factores de crecimiento, trasplantes celulares y terapias de liberación génica [4], cuyo objetivo final es recapitular la estructura y la función del tejido original. Por su parte, los criterios que se deben seguir son [5,6] producir un número suficiente de células y tejido para conseguir la reparación completa, mantener y diferenciar las células hacia el fenotipo correcto, asegurar que tanto las células como los tejidos adoptan la organización tridimensional necesaria y producen matriz extracelular. A veces, se requieren moldes biorreabsorbibles hasta que las células son capaces de producir su propio medio. Además, las células y los tejidos deben adaptarse e integrarse a las demandas del tejido que van a reparar, conseguir una integración completa y una vascularización adecuada con el tejido local y, siempre, hay que valorar el riesgo de un rechazo inmunológico.

Correspondencia

F. Forriol
Hospital FREMAP
Ctra Pozuelo, 61. 28220 Majadahonda, Madrid
francisco_forriol@fremap.es

Estos tres aspectos, células, factores de crecimiento y señales, junto con la estabilidad mecánica del propio ambiente constituyen lo que Giannoudis et al [7] han denominado el concepto de diamante. Tres aspectos biológicos controlados en su vértice por la mecánica. No podemos olvidar que la reparación ósea es sensible a la estabilidad mecánica. La ley de Wolff es un principio que siempre debe ser tenido en cuenta. Los factores biológicos, las células, la matriz donde se depositan y los factores que determinan la cascada de fenómenos que llevan la osificación a buen puerto podrán alcanzar su comportamiento sin una buena condición mecánica. Un déficit en cualquier punto del ciclo de reparación de una fractura altera la secuencia lógica y predispone a las complicaciones [8].

El tercer componente de la ingeniería tisular y centro de interés de nuestro estudio son las células troncales pluripotenciales (MSC). Las MSC se caracterizan por tres propiedades: autorrenovación, capacidad de desarrollarse en múltiples líneas celulares y el potencial de proliferar sin límite [9]. Estas características las aproximan al concepto y fenotipo de célula tumoral. No es de extrañar que, en 1875, Cohnheim propusiera el cáncer como el desarrollo de una célula madre embrionaria desubicada en el organismo adulto que derivan en un proceso neoplásico [10].

Sabemos que las MSC, adultas y embrionarias, se vuelven inestables en cultivos *ex vivo* de larga duración. Las MSC de adulto humanas permanecen genéticamente estables durante los periodos habituales de expansión *ex vivo* de 6 a 8 semanas que se utiliza en los ensayos clínicos.

Las MSC poseen una gran capacidad para la auto-renovación y la capacidad de migrar a distintas partes del cuerpo, sobrevivir e incluso establecer nuevas colonias. No es difícil de comprender que una MSC sana degenera en una MSC cancerígena, pues como cualquier otra célula madre de nuestro organismo se pueden ver afectadas por agentes cancerígenos [11-13].

Decimos que son mal llamadas pues no son células primarias que necesitan de un mecanismo para proliferar por sí mismas. Al contrario, son células indiferenciadas que por mecanismos externos pueden dirigirse, por diferentes vías, hacia líneas celulares distintas. La literatura anglosajona las conoce como células mesenquimales troncales (*mesenchymal stem cell*, de ahí la abreviatura MSC), aunque mejor se las debería llamar células pluripotenciales, por su capacidad para originar, desde una célula indiferenciada, otro tipo de células diferentes. Desde que se ha visto que tanto las células derivadas del tejido adiposo como de la médula ósea, se pueden diferenciar en células ectodérmicas, neurales tampoco parece adecuado el término «mesenquimal».

Las MSC postnatales pueden producir tejidos normales desde diferentes capas embrionarias y, también, transformaciones extraordinarias de hueso en cerebro, de cerebro o músculo en sangre. Si se confirman estos hallazgos querrá decir que el rango de capacidad de diferenciación es similar al de las células embrionarias que permanecen en el esqueleto, después del nacimiento, en diversas localizaciones, como la médula ósea, tejido adiposo, paredes venosas, sangre periférica, placenta fetal y materna, ligamento peridontal, periostio y hueso trabecular [14]. Sin embargo, las características de las células troncales varían en su capacidad para replicarse sin diferenciarse y el potencial de desarrollo multilíneal permiten generar no sólo hueso y cartílago, también tendones, músculos, grasa y estroma medular.

Las fuentes celulares en la ingeniería de tejidos incluye células autólogas, alogénicas y xenogénicas. Cada una de estas categorías se puede subdividir dependiendo del estado de diferenciación celular. Hay tres grupos de células no alteradas genéticamente utilizadas en ingeniería tisular. En primer lugar, están las células indiferenciadas de origen embrionario o umbilical, frente a las células diferenciadas, las que caracterizan a cada tejido del organismo, como pueden ser los osteoblastos, condrocitos, hepatocitos, neuronas, etc. (Figura 1). Entre ambos, disponemos de un grupo de células intermedio, sin diferenciar, conocidas como MSC o células troncales del adulto, que pueden dirigirse hacia líneas celulares muy distintas. Según la capacidad de diferenciación, hay tres grupos de células, células sin restricción capaces de diferenciarse en cualquier línea, células multipotenciales y células determinadas.

Las células estromales multipotenciales son conocidas desde 1968, cuando Friedenstein et al establecieron que había unas células adherentes, que formaban clones, no fagocíticas y fibroblásticas, definidas como *colony-forming units - fibroblastic* (CFU-Fs) que pueden ser aisladas del estroma de la médula ósea de los organismos nacidos (Figura 2). Como señalaron Friedenstein et al [15,16] pueden proliferar en condiciones experimentales adecuadas en un amplio espectro de tejidos conectivos diferenciados, incluyendo cartílago, hueso, tejido adiposo, fibroso y estroma mieloide [16,17].

Las MSC del adulto tienen ventajas y son más utilizadas que las embrionarias pues, no plantean ninguna barrera ética ya que se encuentran en muchos puntos del organismo, son relativamente fáciles de obtener, no tienen problemas inmunológicos y han demostrado una efectividad superior a la de las células embrionarias, sin observarse tumores de nueva aparición relacionados con las células embrionarias. Las células embrionarias tienen el peligro de rechazo mientras que las MSC del adulto se pueden obtener de reservorios

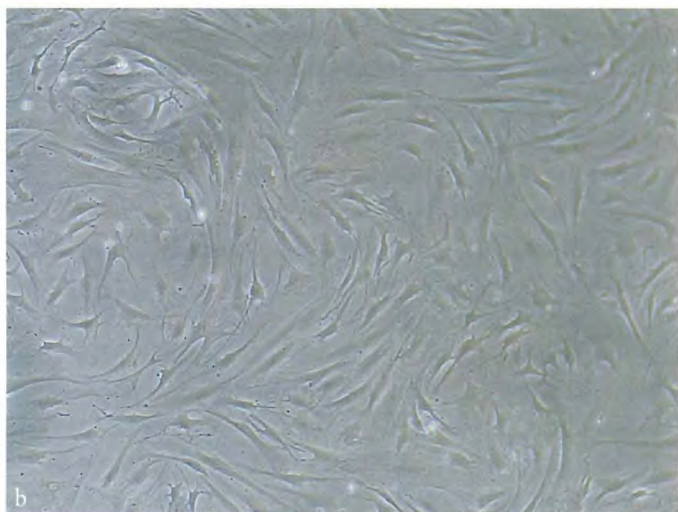
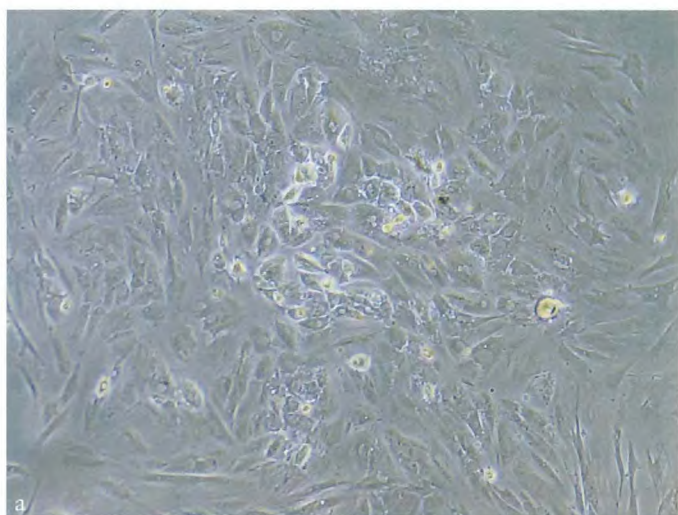


Fig. 1. Cultivo de células primarias a) células meniscales, b) células sinoviales.

del organismo como son el hueso trabecular, periostio, membrana sinovial, músculo, dermis, peicitos, sangre, tejido adiposo y médula ósea.

Las MSC permanecen en el organismo después del nacimiento y se encuentran en diversas zonas, como la médula ósea, el tejido adiposo, las paredes venosas, la sangre periférica, la placenta fetal y materna, el ligamento peridontal, el periostio, el hueso trabecular, etc. También se han aislado de otros tejidos no mesodérmicos como son el cerebro, bazo, hígado, riñón, pulmón, timo y páncreas de ratón. Todas las células mantienen una morfología similar e inmunofenotipo después de muchos pasajes. Sin embargo, las características de las células troncales obtenidas de un sitio o de otro varían. También varían de un paciente a otro y desconocemos el mecanismo que siguen estas células después de su implante.

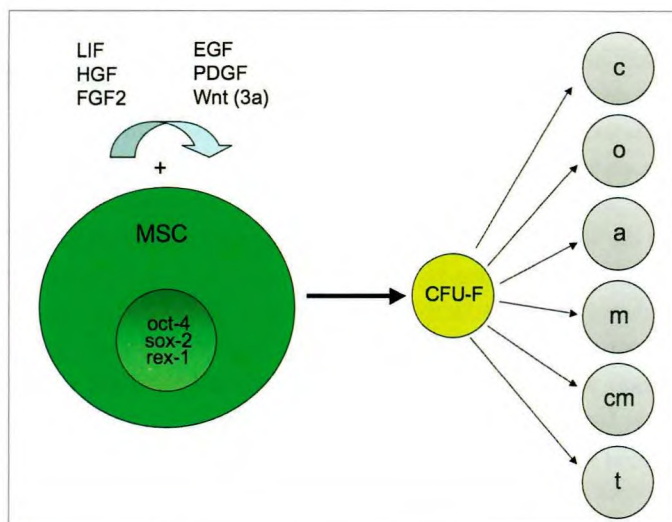


Fig. 2. Las colony-forming units - fibroblastic (CFU-Fs) son células adherentes, que forman clones, no fagocíticas y fibroblásticas, que pueden ser aisladas del estroma de la médula ósea de los organismos nacidos.

Además, disminuyen con la edad. La celularidad de la médula ósea disminuye con la edad aunque se pueden obtener, en mayor o menor cantidad, en todos los pacientes de cualquier edad. Cabe pensar que migran aunque no se encuentran en mucha cantidad por la sangre periférica. Tampoco sabemos como se integran en la cascada reparadora después de una lesión, ni tampoco los mecanismos de replicación y los factores de crecimiento y las citoquinas que dirigen este proceso empiezan a adivinarse, pero queda un largo camino por recorrer.

Sin embargo, todavía no disponemos de unos criterios fenotípicos bien definido que caracterice a las MSC pues no sabemos que un marcador de superficie único identifique correctamente y con seguridad las MSC. Por ello, es necesario efectuar tinciones fenotípicas, positivas y negativas, que permitan conocer estas células, aunque no están libres de discusión. Esto se complica con el hecho de que las MSC eligen hechos comunes con otros tipos celulares como pueden ser las células endoteliales, epiteliales o musculares. Las MSC expresan varios tipos de marcadores de superficie como CD9, CD10, CD13, CD44, CD54, CD55, CD90, CD105, CD166, D7-FIB y son negativas para CD14, CD34, CD45 y CD133 (Tabla 1).

Cuando se aíslan por fraccionamiento por gradientes de densidad, permanece una mezcla heterogénea de células con una proliferación variada y diferentes potenciales de proliferación. Sin embargo, para una aplicación terapéutica correcta y una comprensión rigurosa de las MSC requie-

Tabla 1. Características del sistema estromal y hematopoyético

Sistema hematopoyético	Sistema estromal médula ósea
Células pluripotenciales en renovación continua	No necesaria renovación continua
Formación continua	Formación en momentos determinados
Fase de fluido	Fase sólida
Vida corta	Vida larga
Estructura simple (unicelular, sin matriz)	Estructura compleja (multicelular, unión con matriz)
Fenotipo inflexible	Fenotipo plástico

re una mejor definición de que es una MSC. En la Tabla 2 se establecen 16 proteínas de superficie que permiten conocer por su marcaje o porque no marcan las MSC. Además, las MSC son positivas para muchos marcadores de superficie: CD105 (SH2),CD166 (ALCAM), CD54 (ICAM-1), CD55, CD13 (APN), CD73 (SH-3,SH-4), CD90 (Thy-1) y CD44 y negativos para marcadores de superficie propios de las células hematopoyéticas como son CD34, CD45, CD14, CD31, CD133 y CD50. Las MSC no expresan CD11b, un marcador celular inmunológico; glicoporina-A, un marcador de línea eritroide o CD45, un marcador de células hematopoyéticas. Tampoco el CD31, expresado en células endoteliales y hematopoyéticas y CD117, un marcador de células troncales hematopoyéticas y progenitoras [18-20], aunque hay diferencias entre los diferentes estudios dependiendo por el método de cultivo y el estadio de

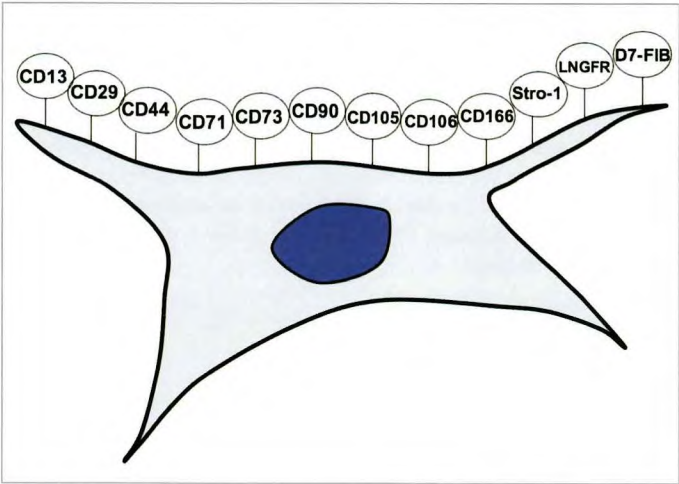


Fig. 3. Antígenos de superficie positivos para diferenciar las MSC.

Tabla 2. Antígenos de superficie identificados en el aislamiento de MSC (Kolf et al)

Tipo de marcaje	antígeno de superficie
Positivo	Stro-1
	CD13
	CD29
	CD44
	CD73
	CD105
	CD106
Negativos	CD11b
	CD31
	CD34
	CD45
	CD117
Variables	Sca-1
	CD10
	CD90
	Flk-1

diferenciación celular. Hay otros muchos marcadores expresados por las MSC que no son tenidos en cuenta por su falta de consistencia en la expresión o especificidad o por falta de suficientes datos, como son CD271/NGFR, CD105, CD90/Thy-1, CD44, CD29, CD13, Flk-1/CD309, Sca-1 y CD10.

La mayoría de los marcadores son positivos o negativos igualmente en MSC humanas y del ratón, aunque el problema actual es que no disponemos de un marcador positivo, único y característico, para las MSC. Kolf et al [18] recomiendan Stro-1, CD73 y CD106 como los marcadores con mayor efectividad (Tabla 2) (Figura 3).

Identificación y ontogenia de las células estromales de la médula

En el organismo nacido, las MSC residen en la porción luminal de los sinusoides medulares y forman una red celular tridimensional recubren la red de sinusoides. Estas dos redes salen de la ramificación de las arteriolas terminales de la médula y su capa adventicia respectivamente. Las células

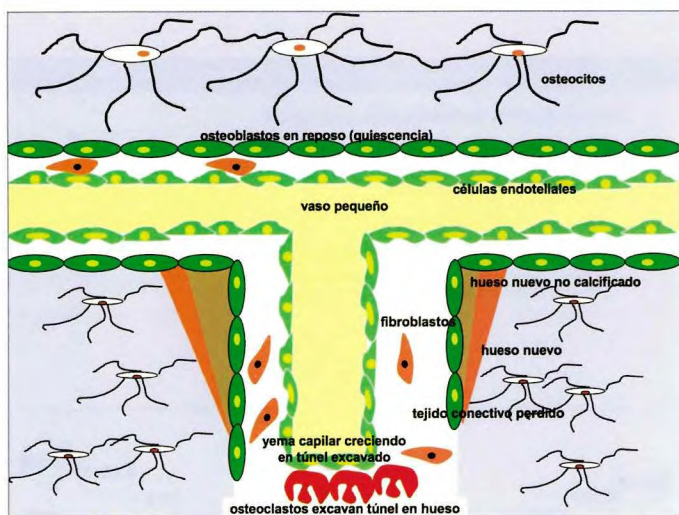


Fig. 4. Las células estromales de la médula se establecen en la cavidad medular al formarse un anillo óseo y antes del comienzo de la hematopoyesis. El anillo óseo primitivo se erosiona por los osteoclastos para permitir la invasión vascular y la formación de una cavidad medular.

adventicias reticulares son elementos mielo soportadores que se pueden convertir directamente en adipocitos y pueden generar osteoblastos *in vivo* [21,22] (Figura 4).

Las células estromales de la médula se establecen en la cavidad medular al formarse un anillo óseo y antes del comienzo de la hematopoyesis. Paradójicamente, aparece y funciona el tejido en el cual residen los precursores osteogénicos después de diferenciarse los osteoblastos. El anillo óseo primitivo establecido por estos osteoblastos se erosiona por los osteoclastos para permitir la invasión vascular y la formación de una cavidad medular. Los vasos traen a la cavidad medular las células osteogénicas que se han diferenciado previamente en el periostio y se disponen como células perivasculares. El desarrollo de sinusoides, caracterizados por un fluido vascular lento y muros endoteliales permeables, permiten la siembra en el medio extravascular con células hematopoyéticas troncales (HSC) que interactúan con el ambiente estromal primitivo que permite la hematopoyesis.

Finalmente, se forma una red continua de células en el espacio medular que se extiende desde el lumen de los vasos hasta las superficies óseas a través de las células estromales entremezcladas con células hematopoyéticas. Esto explica la continuidad física y biológica del hueso y la médula ósea que constituyen un órgano único. Células estromales en la primitiva médula ósea no hematopoyética que aparecen como preosteoblastos, mientras las células estromales de la

médula activa hematopoyéticamente son quiescentes mitóticamente pero siguen expresando los marcadores osteoblásticos fosfatasa alcalina a niveles elevados [23].

La formación de la cavidad medular y del estroma medular requiere el factor de transcripción *cbfa1* quien controla la diferenciación osteogénica y conduce a la formación ósea [24,25] (Figura 5).

La médula ósea es un centro para el desarrollo de ingeniería tisular, no sólo el órgano donde se encuentran dos tipos de células bien diferenciadas (HSC y SSC), también donde se pueden encontrar los progenitores de un número muy variado de tejidos. La separación entre tejido mesodérmico, tejido hematopoyético y las líneas celulares está desapareciendo pues las células capaces de regenerar los vasos sanguíneos, el músculo esquelético y el músculo cardíaco también se encuentran en la médula ósea [26-28]. El potencial inesperado para la miogénesis y la cardiomiogénesis se han adscrito tanto a las HSC como a las MSC en la médula [29-31]. Las SSC pueden, tal vez, transformarse en neuronas o glías [11], las HSC de ratón pueden regenerar las células hepáticas [32] y, también, las células capaces de regenerar el hueso se pueden encontrar en la sangre [33]. Posiblemente-

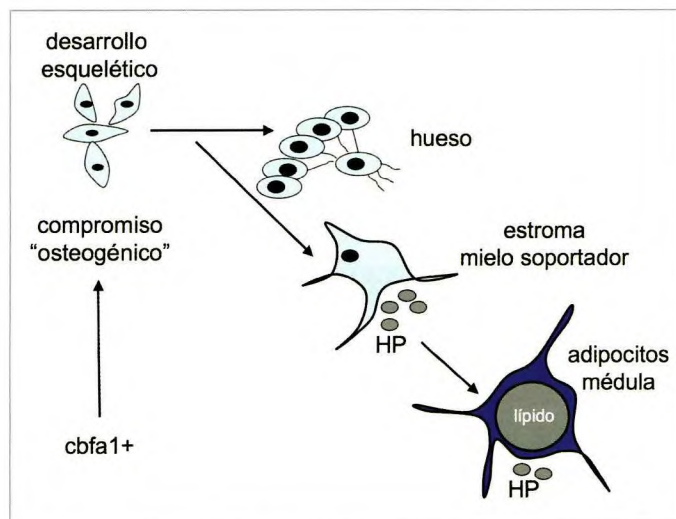


Fig. 5. Durante el desarrollo las células precursoras se dirigen hacia la esqueletogénesis por inducción del factor de transcripción osteogénico *cbfa1+*. Cuando se forma una cantidad determinada de hueso, estas células constituyen el estroma de la médula ósea que sirve como lecho de la hematopoyesis. Cuando la hematopoyesis es suficiente, estas mismas células cambian su fenotipo para constituir adipocitos medulares. Células de estos tres fenotipos (osteoblástico, mielo soportador y adipocítico) forman una red continua a través del órgano hueso-médula ósea y mantienen la expresión de *cbfa1*. Las células diferenciadas son capaces de cambiar de un fenotipo a otro, dependiendo del estado metabólico del organismo.

te las HSC son, mucho más de lo que pensamos actualmente [21], células multipotenciales troncales verdaderas con potencial transgénico [32] que en condiciones normales están dedicadas a la hematopoyesis.

Las células medulares tienen la ventaja de ser fáciles de obtener y cultivar de un organismo adulto y las células HSC pueden ser aisladas y purificadas de un organismo *ex vivo*.

Renovación o flexibilidad: tejidos, progenitores y moléculas

Muchos tejidos con células adultas contienen poblaciones de células con capacidad para renovarse después de un trauma, enfermedad o con la edad. El problema que se plantea es si son sólo las MSC o es el conjunto de células del tejido las que se diferencian, cada una de ellas, en dos o tres líneas [14]. Las células postnatales diferenciadas del sistema estromal pueden adoptar fenotipos alternativos de otras células del mismo sistema, tanto *in vivo* como *in vitro*. La deformación de las células adipocíticas de médula del conejo nacido puede revertir al fenotipo osteogénico cambiando las condiciones del suero [34]. También las células reticulares adventicias humanas fosfatasa alcalina positivas, que normalmente funcionan como elementos mielo-soportadores, pueden acumular grasa de forma rápida y aparecer como adipocitos actuando como mielosupresores *in vivo*. Estas células son capaces de girar dinámicamente entre dos fenotipos «terminales» reconocidos (reticular y adipocito) de la progenie de las MSC [22]. Este fenómeno refleja la plasticidad del sistema estromal de la médula ósea y se diferencia del sistema hematopoyético. La plasticidad de los fenotipos diferenciados en el sistema estromal implica que el compromiso y la diferenciación pueden ser no irreversibles, tanto en células completamente diferenciadas como en condrocitos hipertróficos o células mielo soportadoras. Por otro camino, las células estromales siguen la corriente de una MSC putativa indiferenciada que puede diferenciarse simultáneamente y multipotencial.

La fase sólida de los tejidos mesodermes necesita ser plástica. La relevancia fisiológica de los fenómenos de la remodelación de la matriz en organismos en crecimiento, la integridad de los tejidos se ha ilustrado con el ratón MT1-MMP deficiente, un ratón con un fenotipo de membrana tipo 1 metaloproteinasas de matriz deficiente en el cual la remodelación del tejido conectivo está bloqueada como resultado de una degradación de la matriz llevando a cambios adversos en el tejido mesodérmico [35].

La remodelación y adaptación coordinada de tejidos de interfaz (hueso/tendón, hueso/ligamento, hueso / cartílago, tendón / músculo) durante el crecimiento orgánico requiere que

las uniones físicas entre los diferentes tejidos sea capaz de girar en el espacio. Plasticidad y multipotencialidad de las células residentes en el tejido mesodérmico puede ser crucial en tejidos conectivos y sus progenitores como la autorrenovación es para la sangre y las células hematopoyéticas.

La renovación y los patrones asociados de replicación celular y diferenciación sirve para el relleno de células no adherentes de corta vida en un organismo de larga vida, mientras que la flexibilidad fenotípica y la flexibilidad en el control de la transcripción durante la diferenciación sirve para la adaptación de los tejidos [24]. La renovación se refiere a los patrones biológicos y mecanismos que preservan el estado troncal indiferenciado [18]. Se han utilizado *arrays* genómicos para identificar firmas moleculares que mantienen el estado troncal de las células, incluidas las MSC [36].

La liberación de factores que estimulan las células troncales *in situ* para iniciar la regeneración de un tejido, más que su cicatrización, es un hecho que empieza a ser conocido y depende de la dosis, falta de factores locales activos e incapacidad para mantener un factor presente el tiempo necesario. Para superar estos problemas han surgido las «matrices activadas génicamente» que captan las células *in vivo*. Si la reconstrucción fue la frontera inicial de la ingeniería tisular, la corrección genética es la siguiente.

Las células troncales son el ingrediente crítico en la regeneración tisular pero también son la diana crítica de cualquier estrategia llamada a corregir un defecto genético [22].

Aislar las MSC

Se disponen de numerosos protocolos para obtener MSC. Los métodos más sencillos incluyen su característica de células adherentes, por lo que fueron descubiertas por Friedenstein et al [15]. Se coloca un pequeño trozo de hueso directamente en el interior de un frasco de cultivo o sobre una placa y las células crecen sobre la base de plástico del frasco.

Una modificación de este protocolo incluye la densidad de centrifugación de la médula ósea que incluye el uso de soluciones de alta densidad con baja viscosidad y baja presión osmótica, para conseguir la fracción mononucleada de la médula ósea que contiene MSC. Subsecuentemente, la adherencia al plástico se produce en la población de MSC. El número inicial de MSC puede aumentar hasta un 36% con la recolección y recolocación en un nuevo frasco de la población celular inicial no adherente que es lavada (Figura 6).

Con cualquier método, el sistema debe procurar la pureza de las MSC sin contaminación con otro tipo de células, como son las hematopoyéticas. Para evitarlo se han propuesto dos técnicas muy similares la selección magnética y las célu-

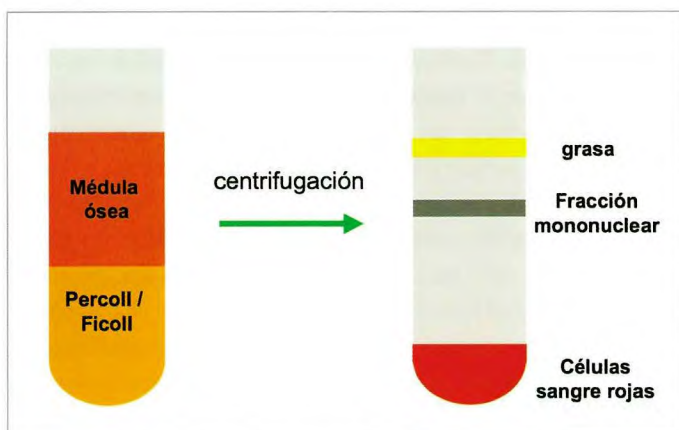


Fig. 6. Método para aislar MSC por centrifugación.

las activadas por fluorescencia. La selección magnética utiliza epitopes positivos para MSC los cuales están marcados con anticuerpos sobre bolitas magnéticas. La aplicación de un campo magnético externo separa las células marcadas positivas de las negativas. La selección de células activadas por fluorescencia (FACS) es un método alternativo para aislar MSC por el cual una población de células heterogéneas, de sangre, médula ósea, etc, son caracterizadas y separadas según la intensidad de la fluorescencia que emitan. El citómetro aislará únicamente aquellas células cuya emisión de luz encuentra los parámetros definidos. Más específico es marcar uno o más anticuerpos monoclonales con una tinción fluorescente para que se una a una población específica de células. Las células según sean negativas o positivas para estos anticuerpos serán incluidas o excluidas de los tubos colectores. Se han utilizado un gran número de anticuerpos con esta técnica según el perfil fenotípico de las MSC (Figura 7).

Una fuente alternativa para obtener MSC de la médula ósea o también de tejidos sólidos, hueso, cartílago o grasa, es hacer un tratamiento con collagenasas, enzimas capaces de romper las uniones peptídicas en la triple hélice de la molécula de colágeno. De esta forma, las células se liberan del tejido y pueden ser recogidas por medio de lavado y centrifugación.

La cantidad de MSC obtenidas por este sistema del hueso es muy superior a la centrifugación de la médula ósea aunque diferentes autores sugieren que que las células obtenidas de uno y otra son idénticas, tanto en el potencial de diferenciación como de las características fenotípicas [37,38]. Sin embargo, Thomas et al [39] han llegado a la conclusión que las células aisladas por medio enzimático poseen mayor actividad metabólica, nivel de proteínas intracelulares y

producción de calcio comparado con los aspirados aunque la actividad de ALP fue menor en las células aisladas enzimáticamente [39].

Expansión y cultivo

La expansión de las MSC puede estar afectado por diferentes factores dependientes del donante o de la técnica empleada. Pero las MSC pueden expandirse de forma considerable en un corto periodo de tiempo, con aumentos de hasta mil veces, en dos a tres semanas [40]. Además, las MSC pueden proliferar unas 19 veces sin perder su propiedad de proliferar y diferenciarse [41]. Sin embargo, la expansión reduce gradualmente el potencial máximo de diferenciación de las MSC. Las células pueden envejecer perdiendo capacidad para crecer, llegando a la apoptosis. La transcripción retroviral con un gen humano de telomerasa puede extender las células con más de 260 pases sin pérdida de su capacidad para diferenciarse en diferentes líneas [42]. Por otro lado, hay datos que sugieren que los cultivos prolongados pueden adquirir espontáneamente un potencial cancerígeno [43]. El efecto cardioprotector de las MSC se reduce después de 5 a 10 pases, posiblemente por la pérdida del potencial de liberación del VEGF [44]. Estos sueros no están exentos de problemas cuando se aplican en clínica por el potencial efecto de transmitir enfermedades y crear posibles reacciones inmunológicas.

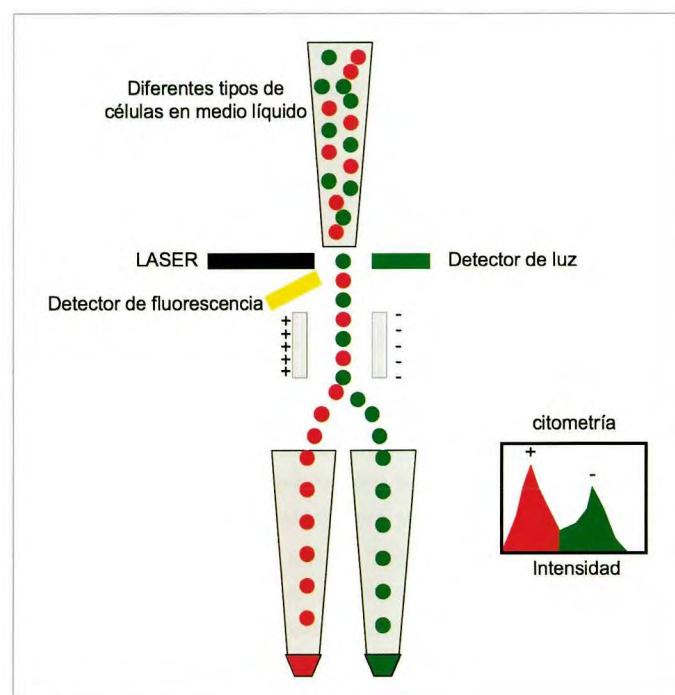


Fig. 7. Método para aislar MSC por fluorescencia.

Otro tema de interés es la forma de cultivar las células. El cultivo monocapa es el más clásico y económico para expandir las MSC. Los cultivos en monocapa crecen en frascos de vidrio o de poliestireno, discos o frascos de cultivo. Los recipientes de plástico se tratan de forma adecuada para obtener una buena adherencia celular a la pared del frasco. El cultivo celular requiere, además, una temperatura de 37° y una atmósfera humidificada con un 95% O₂ y suplementada con un 5% CO₂. Generalmente el medio de cultivo se cambia cada 2 o 3 días y cuando las células alcanzan la confluencia son tratadas con tripsina y depositadas en dos nuevos frascos.

También se han propuesto diversos sistemas para cultivar MSC tridimensionalmente incluyendo alginato, ácido hialurónico, colágeno, fibrina y quitosán y formar, así, el andamiaje para encapsular y soportar las MSC. Los inconvenientes encontrados con los sistemas 3-D es que la proliferación es más lenta y desigual [45]. Los biorreactores reproducen las condiciones ambientales de las células con una menor tensión de cizallamiento, microgravedad, mejor distribución de los nutrientes y eliminación de desechos.

Factores de crecimiento proliferativos

Durante la expansión se pueden aplicar factores de crecimiento para aumentar el tiempo y mejorar el rendimiento de las células. El FGF (*Fibroblast Growth factor*) es un mitógeno que puede emplearse aunque también se han descrito que produce HLA-DR e induce Stro-1 y disminuye la regulación de CD44, así como los niveles de diferenciación [46,47]. También se pueden utilizar otros factores como PDGF-BB, EGF, IGF, TGF- β 1 o bajos niveles de radiación con láser.

El factor inhibidor de la leucemia (LIF), los FGFs y el Wnts (*mammalian homologues of Drosophila wingless*) [48], entre otros factores de crecimiento y citoquinas están implicados en el mantenimiento de la «tronicidad» de las MSC [48-52] (Figura 4). El FGF2 mantiene el estado troncal de las MSC prolongando su viabilidad en los cultivos [51].

Biología de las MSC

Las células estromales de la médula, un tipo de células que muestra una gran plasticidad son, de hecho, células perivasculares, semejantes a los pericitos retinales, las células perivasculares del sistema nervioso central. Se ha propuesto que los distritos microvasculares pueden constituir el nicho específico donde los progenitores multipotenciales son retenidos en los tejidos adultos [21].

La característica más importante de las MSC obtenidas en el hueso es su capacidad de diferenciarse en diferentes ti-

pos celulares *in vivo* e *in vitro*. Las células aisladas del aspirado de médula ósea es lo que conocemos como CFU-F (*fibroblast colony-forming units*) y muestran un potencial de diferenciación no hematopoyética. El compartimiento no hematopoyético de la médula ósea consiste en una población heterogénea de células. Morfológicamente las MSC son células fusiformes cuboides, como fibroblastos, difíciles de distinguir de las otras células obtenidas del aspirado medular. Moreno et al, [53] inyectaron aspirado de médula ósea en los callos de elongación sin encontrar resultados positivos.

Para identificar las MSC *in vitro*, los investigadores se aprovechan de dos características de estas células. En primer lugar su capacidad de adherirse al plástico de cultivo. Excepto los monocitos, las células hematopoyéticas no lo hacen y se pierden con el lavado. La segunda característica es que las MSC son positivas para un número específico de marcadores de superficie y negativos para los marcadores hematopoyéticos (Figura 3).

Las MSC son células estromales no hematopoyéticas que se aíslan inicialmente de la médula ósea aunque también de otros órganos y estructuras del adulto. Tienen una diferenciación multilineal siendo capaces de alcanzar diferentes tipos celulares como son los osteoblastos, condrocitos, mioцитos, adipocitos, tenocitos y, posiblemente, también células neurales.

Las MSC, en el organismo adulto, representan reservorios de células reparadoras sin ninguna característica específica para ningún tejido. Las señales que disparan el proceso podría ser la propia lesión, la inflamación o la necrosis. Se ha visto que estas células migran y colonizan la lesión después de su inyección intravenosa [54,55] y acuden a la lesión cuando se inyectan en la cavidad articular [56].

El trasplante de MSC en un sistema abierto, como puede ser el espacio bajo la cápsula renal genera un osículo quimérico que es una estructura que reproduce la histología y arquitectura del hueso en miniatura y compromete a los tejidos tanto donantes como receptores. Este resultado puede demostrar que las células estromales huésped proveen la estructura, mientras que las células donantes llevan la hematopoyesis. También se pueden trasplantar células en cámaras de difusión que evitan la migración de las células hematopoyéticas en los tejidos estromales. En estas condiciones se producen un abanico de tejidos conjuntivos, cartílago, hueso, fibroso y adipocitos, a partir de las células donantes [17]. Este hecho provocó que los primeros investigadores [16,17] considerasen que el cartílago, grasa, hueso y otros tejidos conectivos derivan de un ancestro común, la célula estromal.

La morfología celular y los índices de proliferación cambian considerablemente dependiendo de la habilidad para formar estructuras nodulares o multicapa. La expresión de diferentes marcadores de los fenotipos osteoblásticos, condrogénicos y adipogénicos depende no sólo de las diferentes deformaciones celulares si no también del tiempo de cultivo. Es más, en los trasplantes algunos CFU-Fs forman hueso y mantienen la hematopoyesis y adipogénesis, otras sólo forman hueso, mientras que otras construyen únicamente tejido conectivo únicamente [33].

Desde que se comenzaron a utilizar marcadores específicos se han podido conocer mejor las verdaderas células troncales estromales de la médula, una población heterogénea de células estromales adherentes que no se renuevan indefinidamente o presentan un multipotencial homogéneo [19]. Las MSC, supuestamente purificadas, reproducen todas las virtudes conocidas y también los vicios de las CFU-F de la médula como un todo, excepto que estas células se obtienen con una eficacia menor que con los protocolos iniciales.

El nicho de las MSC

El concepto de nicho en las MSC es importante pues las MSC no están aisladas en la médula ósea de los mamíferos, así como de otros tejidos de origen mesodérmico como es el tejido adiposo, músculo, hueso y tendón. El concepto de nicho lo introdujo Schofield [57], considerando todos los elementos que rodean las MSC cuando están en su estado nativo, incluyendo las células no troncales que están en contacto con ellas, la matriz extracelular y las moléculas solubles encontradas en el mismo medio.

Todos los elementos actúan conjuntamente para mantener las células troncales indiferenciadas permanentemente. Tienen que existir señales en el nicho para que las células troncales se diferencien cuando sea necesaria la regeneración o repoblación de un tejido.

Componentes celulares

Parece que el nicho de las MSC tiene una naturaleza perivascular (Figura 6) basado en la expresión de actina-a de músculo liso (aSMA) en las MSC aisladas y en la localización inmunohistoquímica con CD45-/CD31-/Sca-1+/Thy-1+ en células perivasculares. Además, se ha visto que las MSC se han identificado con marcadores Stro-1 y CD146 formando líneas alrededor de los vasos en la médula ósea y pulpa dental [58]. Estas células expresan aSMA y algunas expresan 3G5, un marcador celular de superficie relacionado con los pericitos. Se ha hipotetizado, incluso, que las MSC son de hecho pericitos ya que también se diferencian en osteoblastos, condrocitos y adipocitos [59]. La localiza-

ción de MSC en los nichos perivasculares le darían facilidad de acceso a todos los tejidos y contribuye a la creencia de que las MSC pueden reparar muchos y diferentes tejidos.

Las MSC en su nicho o «microambiente» son como plantas en el suelo, pero el microambiente de la médula ósea es muy complejo. No sólo contiene HSC y MSC, hay otros muchos tipos de células, como son los macrófagos adherentes, antígenos, células dendríticas, endoteliales y células de origen mesenquimal como son los osteoblastos y adipoblastos. Las MSC se diferencian y producen tejido mesenquimal dentro y fuera de la médula ósea incluyendo el propio estroma medular, hueso, cartílago, tendón, grasa y músculo [19].

Es necesario plantearse la pregunta de ¿si las MSC están en su propio nicho que admite HSC o, por el contrario, comparte el mismo nicho con células hematopoyéticas? Es posible que ambos tipos de células ocupen el mismo nicho dado que ambas están muy cerca unas de otras. Sin embargo, las señales extra o intracelulares necesarias para mantener el desarrollo del microambiente de ambas en la médula ósea es muy distinto. Una caracterización de las interacciones celulares, bioquímicas y moleculares de las MSC en su nicho es necesario para entender como se regulan las células *in vitro*.

Liechty et al [55] trasplantaron MSC en el útero de ovejas preñadas y fueron inyectadas en la cavidad peritoneal del feto. La oveja recién nacida fue sacrificada, 13 meses después de la inyección. Estudiando el bazo, hígado, pulmón, médula ósea, timo, cerebro, corazón, músculo esquelético, cartílago y sangre se analizaron y caracterizaron las MSC, demostrando que contribuyen de alguna forma a la formación de los condrocitos, adipocitos, miocitos, cardiomiocitos, células estromales de la médula ósea y estroma tímico. No se encontraron signos de rechazo lo que demuestra que tienen propiedades inmunológicas únicas, además de su características multipotenciales.

Un aspecto relevante es que el medio medular óseo es hipóxico (Figura 8). Comparando los MSC humanos cultivados en condiciones de hipoxia frente a condiciones normales (2% y 20% de oxígeno) muestran que su capacidad proliferativa es muy superior en la primera [60]. La hipoxia dobla el número de CFU-Fs presentes y mejora la expresión de oct-4 y rex-1, genes expresados por las células troncales embrionarias, fundamentales para dirigir la «tronalidad». Es decir, la hipoxia es necesaria para mejorar la proliferación de las MSC y mantener su plasticidad.

Por otro lado, no se han establecido los componentes de la matriz específicos que ayudan a mantener las MSC en su estado nativo.

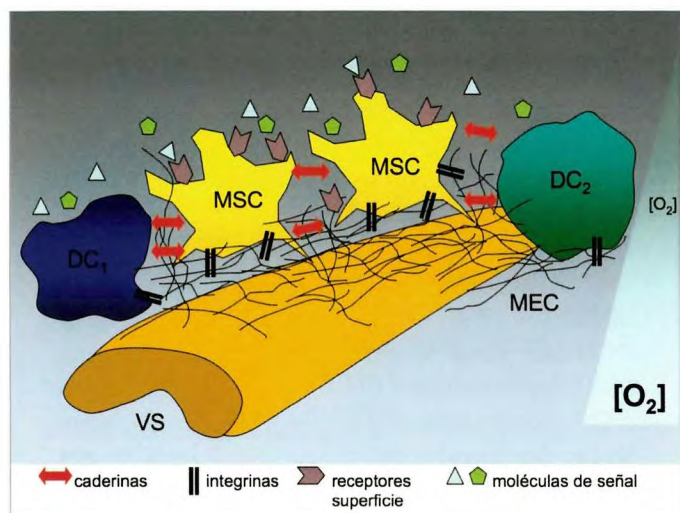


Fig. 8. La biología de las MSC es un sistema desconocido en el que intervienen los vasos (VS), la matriz extracelular, las señales y la hipoxia.

El mensaje y la curación de lesiones

Otro aspecto relacionado con el nicho es la transmisión de mensajes de las células troncales a los lugares de lesión y, posteriormente, su capacidad de reparar tejidos. Para ello son necesarios señales de las células troncales/progenitoras desde el nicho hasta el lugar de la lesión y diferenciarse en el tipo de célula requerida.

En animales sanos, las MSC son capaces de recibir un mensaje en muy diferentes tejidos [60]. Es interesante la capacidad de una MSC para mandar un mensaje y está relacionada, en parte, con la expresión de Stro-1 [61], mientras que las células con marcaje negativo a Stro-1 son mejores para ayudar en el anclaje y supervivencia de las HSC que son células Stro-1+ capaces de establecer señales y anclar en la mayoría de los tejidos estudiados [62].

Lo que se sabe es que las lesiones alteran el patrón de migración y diferenciación de las MSC añadidas exógenamente. Por su parte, las células dañadas son capaces de secretar no sólo señales como también señales de diferenciación. También hay que tener en cuenta que las células maduras no siempre inducen diferenciación de MSC a lo largo de su propia línea. El contacto directo con condrocitos induce osteogénesis pero no condrogénesis [63]. Evidente, el medio de una MSC es un factor crítico para definir su identidad [18].

Las MSC también se han aislado de otros muchos tejidos de origen no mesodérmico como son el cerebro, el bazo, hígado, riñón, pulmón, timo y páncreas de ratón [64], todas las células mantienen una morfología similar e inmunofenotipo después de muchos pasajes.

Desconocemos si el nicho de las MSC es común para todos estos tejidos, o tienen una función autónoma, independiente de su medio. Ojeda-Urbe et al [65] no identificaron MSC en la sangre periférica después de quimioterapia o tratamiento con factores de crecimiento; tampoco Wexler et al [66] demostraron MSC en el flujo vascular periférico. Tampoco Lazarus et al [67] consiguieron cultivar MSC de sangre periférica en pacientes tratados con quimioterapia. Sin embargo, otros autores han tenido más éxito, Luria et al [68] demostraron CFFu junto a las células nucleadas en la sangre periférica del cobaya y Huss et al [69] aislaron células tipo fibroblásticas adherentes CD34- de sangre periférica del perro. Zvaifler et al [70] por su parte, estimaron que el número de MSC, en sangre periférica, en el adulto es muy bajo, entre 0,5 – 5 por millón de las células mononucleadas. Además, Wan et al [71] demostraron que las MSC de la sangre periférica son similares a las células de la médula ósea en el conejo, a pesar de que las colonias es 20 veces superior con células de la médula ósea que de la sangre periférica, lo que demuestra que hay más MSC en la médula ósea aunque el potencial formador de hueso es muy similar en ambas fuentes cuando se utiliza el mismo número de células.

Biología de las MSC *in vitro*

Cada vez se conoce más del proceso que dirige la diferenciación de los MSC en osteoblastos, condrocitos y tejido adiposo. En muchos casos es un sistema sencillo el que dispara las señales moleculares requeridas para inducir diferentes tipos de tejidos (Tabla 3). A nosotros, sin embargo, nos interesan las señales moleculares que dirigen los cambios a tejido óseo.

Los suplementos osteogénicos son el ascorbato, 1,25-dihidroxitamina D3, β glicerfosfato y dexametasona inducen la osteogénesis *in vitro* [72-76]. La dexametasona estimula la proliferación de MSC y soporta la diferenciación de la línea osteogénica mientras que el β -glicerfosfato tiene funciones en la mineralización y modulación de las actividades osteoblásticas. También el ascorbato y la 1,25-dihidroxitamina D3 inducen la osteogénesis pero también aumentan la expresión de fosfatasa alcalina y promueven la producción de osteocalcina. Más todavía, el ascorbato es una vitamina esencial implicada en la conversión de residuos de prolina en moléculas de colágeno a hidroxiprolina. Durante la osteogénesis, los fosfatos libres pueden inducir mRNA y la expresión proteica de marcadores osteogénicos, como la osteopontina [77]. Los fosfatos también tienen un efecto sobre la producción y exportación nuclear de una llave reguladora del gen Cbfa1 (*core binding factor alpha 1*) [78]. Sin olvidar que las BMP son factores de crecimiento que también se uti-

Tabla 3. Perfil fenotípico de las MSC

Receptores hematopoyéticos		Factores de crecimiento y citoquinas	
CD1a	neg	CD25 (interleuquina-2R)	neg
CD14 (receptor liposacárido)	neg	CD71 (receptor transferrina)	pos
CD34	neg	CD114 Granulocyte- colony stimulating factor receptor)	neg
CD45 (antígeno leucocitos común)	neg	CD117 (Stem Cell Factor receptor)	neg
CD133 (AC133)	neg	CDw119 (Interferon Á R)	pos
Moléculas adhesión		CD120	pos
CD31	neg	CD121 (interleuquina 1R)	pos
CD44 (receptor hialuronato)	pos	CD123 (interleuquina – 3R)	pos
CD50 (molécula adhesión intercelular 3)	pos	CD124 (interleuquina 4R)	pos
CD54 (molécula adhesión intercelular 1)	pos	CD126 (interleuquina 6R)	pos
CD56 (molécula adhesión célula neural)	pos	CD127 (interleuquina 7R)	pos
CD58 (función linfocito – asociado antígeno 3)	pos	CD140a (PDGF receptor)	pos
CD62E (E – selectin)	neg	FGFR (FGF receptor)	pos
CD62L (L – selectin)	pos	CD271 (baja afinidad receptor nerve growth factor)	pos
CD62P (P- selectin)	neg	Otros marcadores	
CD102 (molécula adhesión intercelular 2)	pos	CD3	neg
CD106 (célula vascular adhesión intercelular 1)	pos	CD9 (tetraspanina)	pos
CD144 (cadherina 5)	neg	CD13 (aminopeptidasa)	pos
CD166 (leucocito activado)	pos	CD19 (antígeno B4 de superficie linfocito B)	neg
Integrinas		CD73 (ecto-5-nucleotidasa)	pos
CD11a (linfocito – asociado antígeno 1 a)	neg	CD80 (B7-1)	neg
CD11b (antígeno macrófago – 1)	neg	CD83 (HB15a)	neg
CD11c (receptor complementario cadena tipo 4 a)	neg	CD86 (B7-2)	neg
CD18 (linfocito función asociada antígeno- 1 b)	pos	CD90 (Thy-1 glicoproteína)	pos
CD29 (antígeno β) pos	pos	CD105 (endogлина)	pos
CD49a (antígeno α1) pos	pos	CD146 (MUC18, Mel-CAM, S-endo)	pos
CD49b (antígeno α2) pos	pos	CD157 (BP-3 o antígeno 1 células estromales médula ósea)	pos
CD49c (antígeno α3) pos	pos	SH3 (Src homología 3)	pos
CD49d (antígeno α4) neg	neg	D7-FIB	pos
CD49e (antígeno α5) pos	pos	STRO-1	pos
CD51 (vitronectina R cadena α) neg	neg	HLA-A,B,C	pos
CD61 (vitronectina R cadena β) pos	pos	SSEA-3,4	pos
CD104 (integrina β ₄) pos	pos		

lizan frecuentemente en la osteoinducción [79]. El aporte de factores osteogénicos reducen el número de células hematopoyéticas presentes en el estroma medular *in vivo* [74]. La secreción de proteínas conocidas como Wnts están implicadas en diferentes programas de diferenciación, como la osteogénesis [20] mientras que la falta de expresión de la telomerasa aumenta la expansión de las MSC *in vitro* y el potencial de diferenciación osteogénica [42].

La técnica ideal de ingeniería ósea debe obtener un número suficiente de células progenitoras en la toma inicial, costo bajo y un tiempo corto de cultivo celular para poder

ser implantado por el paciente en el mismo acto quirúrgico. En los aspirados medulares, a pesar de obtener una población heterogénea, el proceso es doloroso, la fracción total de MSC presente en la médula es baja (0,001-0,01% o, aproximadamente, 1 MSC por 105 células estromales adherentes) y precisan ser cultivadas un tiempo largo *in vitro* antes de disponer de las suficientes células. Para evitar este problema contamos hoy con dos soluciones una comercializada, el sistema Harvest® de aspiración, centrifugación e implantación y la obtención de MSC del tejido graso del paciente (Figura 9).

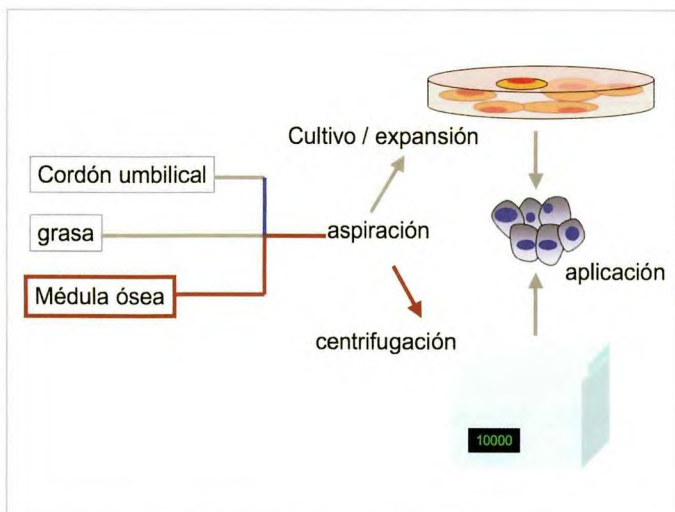


Fig. 9. Obtención de MSC en clínica, zonas donantes más habituales (médula ósea, tejido adiposo o cordón umbilical) y obtención directa en quirófano y de aplicación inmediata por centrifugación o, más tardía, por cultivo y expansión.

Comparadas con las MSC de la médula ósea, las células adiposas son más fáciles de obtener, con anestesia local sin provocar dolor al paciente, y mínima morbilidad y se disponen en gran número, aproximadamente 4×10^7 células/100 cm³ de los aspirados grasos frente a 1×10^5 células/30 cm³ de los aspirados de médula ósea. Disponer de mayor cantidad de MSC en la obtención reduce la cantidad de tejido necesario y reduce o elimina el coste y una larga expansión de las células. ■

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MacArthur BD, Oreffo ROC. Bridging the gap. *Nature* 2005; 433:19.
2. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science* 1993; 260:920-6.
3. Vacanti JP, Langer R. Tissue engineering: the design and fabrication of living replacement devices for surgical reconstruction and transplantation. *Lancet* 1999; 354(supl 1):S32-4.
4. Schneider A, Taboas JM, McCauley LK, Krebsbach PH. Skeletal homeostasis in tissue-engineered bone. *J Orthop Res* 2003; 21:859-64.
5. Hansen-Angelstaedt N, Algensatedt P, Böttcher A, Joscheck C, Schwarzloh B, Schaefer C et al. Bilaterally increased VEGF-levels in muscles during experimental unilateral callus distraction. *J Orthop Res* 2003; 21:805-12.

6. Vats A, Tolley NS, Buttery LDK, Polak JM. The stem cell in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg (Br)* 2004; 86-B:159-64.
7. Giannoudis P, Einhorn T, Marsch D. Fracture healing: A harmony of optimal biology and optimal fixation? *Injury* 2007; 38(supl 4):S1-S2.
8. Giannoudis P, Einhorn T, Marsch D. Fracture healing: The diamond concept. *Injury* 2007; 38(supl 4):S3-S4.
9. Jordan CT, Guzman ML, Noble M. Cancer stem cells. *N Engl J Med* 2006; 355:1253-61.
10. Polyak K, Hahn WC. Roots and stems: stem cells in cancer. *Nat Med* 2006; 12:296-300.
11. Bosch J, López-Picazo JM, García-Foncillas J, Prósper F. Células madre y cáncer: dilucidando el origen de la célula madre tumoral. *Rev Med Univ Navarra* 2007; 51:14-7.
12. Clevers H. Stem cells, asymmetric division and cancer. *Nat Genet* 2005; 37:1027-8.
13. Wodarz A, Gonzalez C. Connecting cancer to the asymmetric division of stem cells. *Cell* 2006; 124:1121-3.
14. Handschel J, Kübler NR. Cell sources for bone reconstruction therapies. *European Musculoskeletal Rev* 2006; 71-3.
15. Friedenstein AJ, Chailakhjan RK, Lalykina KS. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. *Cell Tissue Kinet* 1970; 3:393-403.
16. Friedenstein AJ, Petrakova KV, Kurolesova AI, Frolova GP. Heterotopic transplants of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues. *Transplantation* 1968; 6:230-47.
17. Owen M. Marrow stromal cells. *J Cell Sci* 1988; 10(supl):63-76.
18. Kolf CM, Cho E, Tuan RS. Biology of adult mesenchymal stem cells: regulation of niche, self-renewal and differentiation. *Arthritis Research & Therapy* 2007; 9:204-14.
19. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284:143-7.
20. Tuan RS, Boland G, Tuli R. Adult mesenchymal stem cells and cell-based tissue engineering. *Arthritis Res Ther* 2003; 5:32-45.
21. Bianco P, Robey PG. Marrow stromal stem cells. *J Clin Invest* 2000; 105:1663-8.
22. Bianco P, Robey PG. Stem cells in tissue engineering. *Nature* 2001; 414:118-21.
23. Bianco P, Constantini M, Dearden LC, Bonucci E. Alkaline phosphatase positive precursors of adipocytes in the human bone marrow. *Br J Hematol* 1988; 68:401-3.
24. Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall AL, Karsenty G. *Osf2/Cbfa1*: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell* 1997; 89:747-54.

25. Komori T, Yagi H, Nomura S et al. Targeted disruption of Cbfa1 results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblasts. *Cell* 1997; 89:755-764.
26. Ferrari G et al. Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science* 1998; 279:1528-30.
27. Kocher AA et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nature Med* 2001; 7:430-8.
28. Ortic D et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410:701-5.
29. Gussoni E et al. Dystrophin expression in the mdx mouse restored by stem cell transplantation. *Nature* 1999; 401:390-4.
30. Makino S et al. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. *J Clin Invest* 1999; 103:697-705.
31. Wakitani S, Saito T, Caplan AI. Myogenic cells derived from rat bone marrow mesenchymal stem cells exposed to 5-azacytidine. *Muscle Nerve* 1995; 18:1417-26.
32. Lagasse E, Shizuru JA, Uchida N, Tsukamoto A, Weissman IL. Toward regenerative medicine. *Immunity* 2001; 14:425-36.
33. Kuznetsov SA et al. Circulating skeletal stem cells. *J Cell Biol* 2001; 153:1133-40.
34. Bennett JH, Joyner CJ, Triffitt JT, Owen ME. Adipocytic cells cultured from marrow have osteogenic potential. *J Cell Sci* 1991; 99:131-9.
35. Hombeck K et al. MT1-MMP-deficient mice develop dwarfism, osteopenia, arthritis and connective tissue disease due to inadequate collagen turnover. *Cell* 1999; 99:81-92.
36. Song L, Webb NE, Song Y, Tuan RS. Identification and functional analysis of candidate genes regulating mesenchymal stem cell self-renewal and multipotency. *Stem Cells* 2006; 24:1707-18.
37. Sakaguchi Y, Sekiya I, Yagishita K, et al. Suspended cells from trabecular bone by collagenase digestin become virtually identical to mesenchymal stem cells obtained from marrow aspirates. *Blood* 2004; 104:2728-35.
38. Tuki R, Seghatoleslami MR, Tuli S, et al. A simple, high-yield method for obtaining multipotential mesenchymal progenitor cells from trabecular bone. *Mol Biotechnol* 2003; 23:37-49.
39. Thomas CB, Kellam JF, Burg KL. Comparative study of bone cell culture methods for tissue engineering applications. *J ATSM Int* 2004; 1:1-17.
40. Chen RR, Mooney DJ. Polymeric growth factor delivery strategies for tissue engineering. *Pharm res* 2003; 20:1103-12.
41. Muraglia A, Cancedda R, Quarto R. Clonal mesenchymal progenitors from human bone marrow differentiate in vitro according to a hierarchical model. *J Cell Sci* 2000; 113:1161-6.
42. Simonsen JL, Rosada C, Serakinci N, Justesen J, Stenderup K, Rattan SI, et al. Telomerase expression extends the proliferative life-span and maintains the osteogenic potential of human bone marrow stromal cells. *Nat Biotechnol* 2002; 20:592-6.
43. Rubio D, Garcia-Castro J, Martin MC, et al. Spontaneous human adult stem cell transformation. *Cancer Res* 2005; 65:3035-9.
44. Crisostomo PR, Wang M, Wairiuko GM et al. High passage number of stem cells adversely affects stem cell activation and myocardial protection. *Shock* 2006; 26:575-80.
45. Alsberg E, Anderson KW, Albeiruti A et al. Cell-interactive alginate hydrogels for bone tissue engineering. *J Dent Res* 2001; 80:2025-9.
46. Sotiropoulou PA, Perez SA, Salagianni M, et al. Characterization of the optimal culture conditions for clinical scale production of human mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2006; 24:462-71.
47. Walsh S, Jefferiss C, Stewart K, et al. Expression of the developmental markers STRO-1 and alkaline phosphatase in cultures of human marrow stromal cells: regulation by fibroblast growth factor (FGF)-2 and relationship to the expression of FGF receptors 1-4. *Bone* 2000; 27:185-95.
48. Kleber M, Sommer L. Wnt signaling and the regulation of stem cell function. *Curr Opin Cell Biol* 2004; 16:681-7.
49. Boland GM, Perkins G, Hall DJ, Tuan RS. Wnt3a promotes proliferation and suppresses osteogenic differentiation of adult human mesenchymal stem cells. *J Cell Biochem* 2004; 93:1210-30.
50. Metcal D. The unsolved enigmas of leukemia inhibitory factor. *Stem Cells* 2003; 21:5-14.
51. Tsutsumi S, Shimazu A, Miyazaki K, Pan H, Koike C, Yoshida E et al. Retention of multilineage differentiation potential of mesenchymal cells during proliferation in response to FGF. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 288:413-9.
52. Zaragosi LE, Ailhaud G, Dani C. Autocrine FGF2 signaling is critical for self-renewal of human multipotent adipose-derived stem cells. *Stem Cells* 2006; 24:2412-9.
53. Moreno JL, Fernández J, Forriol F, Cañadell J. El efecto de la inyección de médula ósea sobre la osteogénesis a distracción. *Mapfre Medicina*, 1998, 3:163-1.
54. Barbash IM, Chouraqui P, Baron J et al. Systemic delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the infarcted myocardium: feasibility, cell migration, and body distribution. *Circulation* 2003; 108:863-8.
55. Liechty KW, MacKenzie TC, Shaaban AF, Radu A, Moseley AM, Deans DR et al. Human mesenchymal stem cells engraft and demonstrate site-specific differentiation after in utero transplantation in sheep. *Nat Med* 2000; 6:1282-6.

56. Murphy JM, Fink DJ, Hunziker EB, Barry FP. Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:3464-74.
57. Schofield R. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. *Blood Cells* 1978; 4:7-25.
58. Shi S, Gronthos S. Perivascular niche of postnatal mesenchymal stem cells in human bone marrow and dental pulp. *J Bone Miner Res* 2003; 18:696-704.
59. Doherty MJ, Canfield AE. Gene expression during vascular pericyte differentiation. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1999; 9:1-17.
60. Grayson WL, Zhao F, Izadpanah R, Bunnell B, Ma T. Effects of hypoxia on human mesenchymal stem cell expansion and plasticity in 3D constructs. *J Cell Physiol* 2006; 207:331-9.
61. Bensidhoum M, Chapel A, Francois S, Demarquay C, Mazurier C, Fouillard L, et al. Homing of in vitro expanded Stro-1- or Stro-1+ human mesenchymal stem cells into the NOD/SCID mouse and their role in supporting human CD34 cell engraftment. *Blood* 2004; 103:3313-19.
62. Simmons PJ, Torok-Storb B. Identification of stromal cell precursors in human bone marrow by a novel monoclonal antibody, STRO-1. *Blood* 1991; 78:55-62.
63. Gerstenfeld LC, Barnes GL, Shea CM, Einhorn TA. Osteogenic differentiation is selectively promoted by morphogenetic signals from chondrocytes and synergized by a nutrient rich growth environment. *Connect Tissue Res* 2003; 44(suppl 1):85-91.
64. Da Silva Meirelles L, Chagstelles PC, Nardi NB. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *J Cell Sci* 2006; 119:2204-13.
65. Ojeda-Urbe M, Brunot A, Lenat A et al. Failure to detect spindle-shaped fibroblastoid cell progenitors in PBPC collections. *Acta Haematol* 1993; 90:139-43.
66. Wexler SA, Donaldson C, Denning-Kendall P, et al. Adult bone marrow is a rich source of human mesenchymal stem cells but umbilical cord and mobilized adult blood are not. *Br J Haematol* 2003; 121:368-74.
67. Lazarus HM, Haynesworth SE, Gerson SL et al. Human bone marrow-derived mesenchymal (stromal) progenitor cells (MPCs) cannot be recovered from peripheral blood progenitor cell collections. *J Hematother* 1997; 6:447-55.
68. Luria EA, Panasyuk AF, Friedenstien AY. Fibroblast colony formation from monolayer cultures of blood cells. *Transfusion* 1971; 11:345-9.
69. Huss R, Lange C, Weissinger EM et al. Evidence of peripheral blood-derived, plastic-adherent CD34(-/low) hematopoietic stem cell clones with mesenchymal stem cell characteristics. *Stem Cells XX*; 18:252-60.
70. Tuominen T, Jämsä T, Tuukkanen J et al. Native bovine bone morphogenetic protein improves the potential of biocoral to heal segmental canine ulnar defects. *Int Orthop* 2000; 24:289-94.
71. Wang JS, Aspenberg P. Basic fibroblast growth factor increases allograft incorporation. Bone chamber study in rats. *Acta Orthop Scand* 1994; 65:27-31.
72. Bellows CG, Heersche JN, Aubin JE. Determination of the capacity for proliferation and differentiation of osteoprogenitor cells in the presence and absence of dexamethasone. *Dev Biol* 1990; 140:132-8.
73. Chung CH, Golub EE, Forbes E, Tokuoka T, Shapiro IM. Mechanism of action of beta-glycerolphosphate on bone cell mineralization. *Calcif Tissue Int* 1992; 51:305-11.
74. Herbertson A, Aublin JE. Dexamethasone alters the subpopulation make-up of rat bone marrow stromal cell cultures. *J Bone Min Res* 1995; 10:285-94.
75. Jaiswal N, Haynesworth SE, Caplan AI, Bruder SP. Osteogenic differentiation of purified, culture-expanded human mesenchymal stem cells in vitro. *J Cell Biochem* 1997; 64:295-312.
76. Liu P, Oyajobi BO, Russell RG, Scutt A. Regulation of osteogenic differentiation of human bone marrow stromal cells: interaction between transforming growth factor beta and 1,25(OH)₂ vitaminin D3 in vitro. *Calcif Tissue Int* 1999; 65:173-80.
77. Beck GR, Zerler B, Moran E. Phosphate is a specific signal for induction of osteopontin gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:8352-7.
78. Fujita T, Izuno N, Fukuyama R, Meguro T, Nakamuta H, Kohno T et al. Phosphate provides an extracellular signal that drives nuclear export of Runx2/Cbfa1 in bone cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280:348-52.
79. Dragoo JL, Choi JY, Lieberman JR, Huang J, Zuk PA, Zhang J et al. Bone induction by BMP-2 transduced stem cells derived from human fat. *J Orthop Res* 2003; 21:622-9.

Conflicto de intereses

Los autores no hemos recibido ayuda económica alguna para la realización de este trabajo. Tampoco hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial. Ninguna entidad comercial ha pagado, ni pagará, a fundaciones, instituciones educativas u otras organizaciones sin ánimo de lucro, a las que estamos afiliados.

Tensor de difusión por Resonancia Magnética y Velocidad de procesamiento: Estudio de la Sustancia Blanca en pacientes con Traumatismo Craneoencefálico

Tensor diffusion by MRI and speed processing of the white matter after brain injuries

Ríos-Lago M^{1,2,3}, Alonso R⁴, Perriáñez JA⁵, Paúl N², Oliva P², Álvarez-Linera J^{3,4}

¹ Dpto. Psicología Básica II. UNED. Madrid, ² Unidad de Daño Cerebral. Hospital Beata María Ana. Madrid, ³ Unidad de Investigación Proyecto Alzheimer (UIPA). Fundación CIEN-Fundación Reina Sofía, ⁴ Sección de Neurorradiología. Hospital Ruber Internacional. Madrid, ⁵ Dpto. Psicología. Universidad de las Islas Baleares. Palma de Mallorca

Esta investigación ha sido financiada por FUNDACIÓN MAPFRE

Resumen

Objetivos: Estudiar la relación entre la sustancia blanca cerebral, la lentitud en el procesamiento de información y las alteraciones del control atencional, características tras un TCE grave.

Material y métodos: Se obtuvieron imágenes de tensor de difusión por resonancia magnética (DTI) en 15 pacientes con TCE y 15 controles. Todos fueron también evaluados con el Test de Stroop y el Trail Making Test, para estudiar la existencia de correlaciones entre medidas de conducta y neuroimagen.

Resultados: El análisis de la conducta reveló una alteración del rendimiento de los pacientes en las puntuaciones influidas por la velocidad de procesamiento, y en el TMT-B/A. El análisis de las imágenes mostró una correlación entre anisotropía y velocidad de procesamiento. En contraste, no se encontraron correlaciones significativas entre el estado axonal y las puntuaciones libres de la velocidad.

Conclusiones: Parte de las dificultades de los pacientes con TCE grave en tareas de control atencional se deben a un déficit en la velocidad de procesamiento. Los resultados del análisis DTI permiten afirmar por vez primera que dichas alteraciones están directamente relacionadas con las lesiones de la sustancia blanca cerebral.

Palabras clave:

Atención, tensor de difusión, traumatismo craneoencefálico, lesión axonal difusa.

Abstract

Objetivos: The present work studies the possible ties among white matter, slowness of information processing and the deficits on attentional control, frequently impaired after TBI.

Method: Fractional anisotropy (FA) values were measured in 15 TBI patients and 15 healthy controls. All subjects were also assessed using the Stroop Test and the Trail Making Test.

Results: The analyses revealed impairments in the scores influenced by the speed of processing, and in the TMT-B/A. The analyses of the images showed a correlation between anisotropy and speed of processing. On the other hand, there were no significant correlations between the axonal integrity and the scores free of information processing speed.

Conclusion: Part of the difficulties showed by TBI patients in attentional control tasks rely on a slowed information processing speed. The results DTI of analyses reveal for the first time that these deficits are directly related to the injuries caused in cerebral white matter.

Key words:

Attention, diffusion tensor, traumatic brain injury, diffuse axonal injury.

Correspondencia

M. Ríos Lago
Dpto. Psicología Básica II. UNED.
Juan del Rosal, 10. 28040 Madrid
mrios@psi.uned.es

Introducción

Los traumatismos craneoencefálicos (TCE) son uno de los mayores problemas de salud en la sociedad actual. Muchos pacientes sobreviven al TCE convirtiéndolo en una de las primeras causas de discapacidad neurológica en diversos países [1-3]. Las consecuencias del TCE son múltiples y abarcan aspectos físicos, cognitivos, emocionales y conductuales a largo plazo.

Junto con las alteraciones en la memoria y en las funciones ejecutivas, los problemas atencionales son unos de los más frecuentes y discapacitantes asociados al TCE (en adelante, nos referiremos al daño cerebral cerrado con el término genérico de TCE, sin incluir a los traumatismos denominados abiertos) [4-6]. Sin embargo, la naturaleza y el substrato neuroanatómico de las dificultades atencionales son cuestiones aún no resueltas [7-9]. Desde un abordaje neuropsicológico diversos autores han tratado de esclarecer la causa principal por la que los pacientes con TCE muestran un rendimiento disminuido en diversos tests. Recientemente se ha demostrado que la disminución del rendimiento en test neuropsicológicos podría estar explicada casi totalmente por un problema de lentitud en el procesamiento de información [10]. Estos resultados fueron parcialmente confirmados en trabajos posteriores, si bien, no todas las alteraciones podían ser explicadas por la lentitud, y en ocasiones también se observan alteraciones en otros procesos cognitivos (flexibilidad y memoria operativa) [9,11,12]. En cualquier caso, la importancia de la lentitud en el procesamiento de información se hace evidente y buena parte de las dificultades de los pacientes puede describirse en términos de la alteración dos componentes: velocidad y control [9,13,14] (Figura 1). Así, el abordaje terapéutico de las dificultades cognitivas tras un TCE requiere la inclusión tanto de los componentes específicos de la atención, como de aspectos de la ejecución como la velocidad de procesamiento.

Existen algunas dificultades a la hora de estudiar la relación entre las dificultades cognitivas y las alteraciones fisiopatológicas de los pacientes con TCE. Sin embargo, parece existir acuerdo en que uno de los factores más relevantes en las alteraciones cognitivas es la lesión en la sustancia blanca cerebral. Diversos autores han demostrado que la implicación de la sustancia blanca es prototípica en los TCE [15-18]. Estas lesiones fueron descritas por vez primera por Strich [19, 20] mostrando que la degeneración difusa de la sustancia blanca se asociaba a los cortes y cizallamientos producidos por las fuerzas de aceleración y desaceleración súbitas propias de un TCE. Incluye también el daño secundario como consecuencia de las reacciones metabólicas que

siguen al impacto inicial. Así, en la actualidad el término «lesión axonal difusa» (en adelante LAD) es el más empleado, y hace referencia a una lesión en los axones extendida y generalizada, que se caracteriza por lesiones multifocales en la sustancia blanca, especialmente en el cuerpo calloso y la sustancia blanca subcortical [21].

Algunos trabajos han empleado medidas tales como el tamaño del cuerpo calloso o la dilatación ventricular para explorar la relación entre rendimiento neuropsicológico e integridad de sustancia blanca cerebral [22]. Sin embargo, es probable que dichas medidas subestimen la verdadera extensión de la lesión axonal difusa. Ello podría explicar la presencia de correlaciones moderadas o nulas en los estudios que han tratado de explorar la relación entre función cognitiva y LAD [23]. Por ejemplo el empleo de una medida indirecta de la lesión axonal, como son las microhemorragias visibles como hipointensidades en las imágenes T2* reveló una ausencia de correlación entre los datos neuropsicológicos y la LAD [24]. Sin embargo, podría señalarse que procedimientos como el descrito no aportan información sobre la integridad funcional o estructural de los tractos,

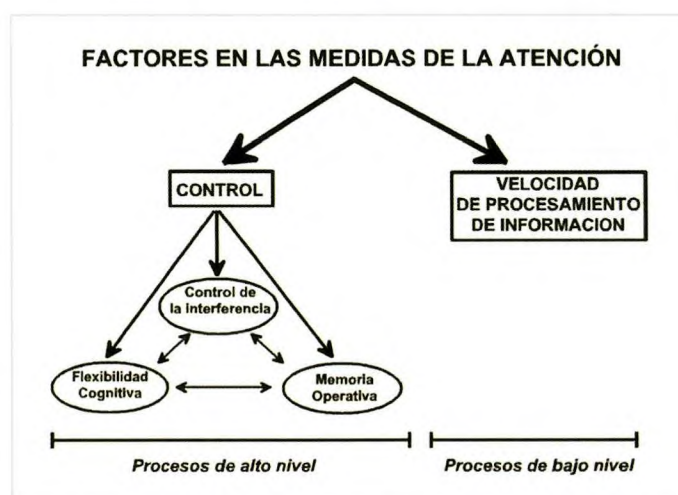


Fig. 1. Estructura factorial de las medidas de la atención. La mayoría de las tareas que realizan los pacientes en su vida cotidiana puede describirse en términos de dos componentes: velocidad y control. Éstas se reflejan a su vez en dos características de las tareas: presión del tiempo y estructura. En términos atencionales, la presión del tiempo requiere velocidad y la estructura de la tarea determina el nivel de control. Si la tarea es muy estructurada, la cantidad de control necesario es mínima y la velocidad de procesamiento es el factor principal, estando la ejecución del sujeto prácticamente dirigida por la estimulación (*Stimulus-driven*). Por el contrario, el control es máximo en tareas con escasa organización que no pueden ser resueltas con respuestas rutinarias. En ellas es necesaria la participación del control de la interferencia, la flexibilidad cognitiva y la memoria operativa [46].

por lo que pese a considerarse un procedimiento útil para diagnosticar LAD, no resultaría útil como parámetro de funcionalidad axonal.

El desarrollo de nuevas técnicas de análisis de la señal RM ha permitido establecer nuevos indicadores neurofisiológicos de deterioro axonal. Así se ha descrito la existencia de correlaciones más elevadas entre diferentes parámetros de función cognitiva y la gravedad de las LAD. Los resultados de Garnett et al. [25] mostraron una reducción del N-acetil-aspartato mediante espectroscopia por RM, que correlacionaba con la gravedad de la lesión. Otros, mediante Imagen por transferencia de campo magnético (magnetization transfer imaging, MTI), detectaron algunas alteraciones que correlacionaban con el rendimiento cognitivo [26]. Parece que existen algunos resultados que de forma indirecta apoyarían la relación entre la LAD y la patogénesis de las disfunciones cognitivas en los TCE.

Sin duda, una de las recientes aportaciones respecto del estudio de la integridad y funcionalidad de la sustancia blanca cerebral lo constituyen las imágenes de Tensor de difusión por resonancia magnética (en adelante DTI, del inglés Diffusion Tensor Imaging). Esta metodología permite crear imágenes de los tractos y fibras del sistema nervioso basadas en las características de la difusión del agua en las diferentes regiones [27], haciendo posible explorar la integridad celular o su patología [28].

El uso de DTI en TCE puede determinar con mayor precisión que la RM convencional la extensión de la lesión sobre el tejido cerebral [29]. El DTI ha sido empleado recientemente para investigar los cambios en la difusión producidos en la fase aguda tras el TCE, mostrando una disminución de la anisotropía así como un aumento y reducción de la difusión en áreas lesionadas, en imágenes de RM que mostraban un tejido normal [30-34]. Otros autores han centrado sus trabajos en el estudio de las relaciones entre diferentes índices obtenidos de imágenes de DTI con medidas de gravedad de la lesión o medidas de pronóstico. Por ejemplo, la extensión de la LAD correlaciona con diferentes medidas de gravedad, como la GCS, la duración del periodo de coma o la duración del periodo de amnesia postraumática (APT) [32, 35]. Sin embargo son muy pocos los trabajos realizados durante la fase crónica postraumática en TCE, y menos los que se han centrado en el estudio de las relaciones entre el estado axonal y el rendimiento cognitivo [36]. Los resultados obtenidos en estos casos son bastante modestos aunque prometedores. El trabajo de Salmond et al. [37] mostró una correlación significativa entre la difusión media y el rendimiento en índices de memoria. Así, una mayor difusión se asoció a un peor rendimiento en una tarea de pares asociados.

El objetivo del presente trabajo, se centra en la exploración de la relación entre el grado de integridad/deterioro de la sustancia blanca cerebral medida con DTI y los procesos de control atencional y la velocidad de procesamiento medidos mediante tareas neuropsicológicas convencionales (TMT y Stroop). Para ello se empleó una muestra de pacientes con TCE en fase crónica y otra de controles sanos. El análisis basado en voxel con una sensibilidad igual en todas las regiones cerebrales, permitirá identificar las áreas del cerebro relacionadas con la ejecución de las diferentes pruebas neuropsicológicas. Si las alteraciones en la velocidad de procesamiento de los pacientes con TCE en fase crónica son debidas a la magnitud del deterioro de la sustancia blanca cerebral, cabría esperar correlaciones significativas entre las medidas DTI de deterioro de la sustancia blanca cerebral (anisotropía) y aquellas puntuaciones neuropsicológicas que impliquen velocidad de procesamiento (positivas para los subtests Stroop palabra, Stroop color y Stroop palabra-color, dado que una mayor puntuación en el test implica un mejor rendimiento; y negativas para el TMT-A y TMT-B, donde las puntuaciones altas implican una ralentización de la ejecución). Por el contrario, aquellas puntuaciones libres de la influencia de la velocidad de procesamiento (Stroop interferencia y TMT-B/A, de acuerdo a lo establecido en trabajos previos [9] no mostrarán relación con el grado de deterioro de la sustancia blanca cerebral.

I Material y Métodos

Participantes

La muestra estuvo formada por 15 pacientes con TCE (Unidad de Daño Cerebral del Hospital Beata María Ana de Madrid) y 15 voluntarios sin lesión cerebral. Para la selección de los participantes se emplearon los siguientes criterios de exclusión:

- Menores de 15 años y mayores de 50 años.
- Pacientes con alteraciones que podían interferir con la evaluación (dificultades visuales, afasia o apraxia).
- Pacientes dentro del periodo de amnesia postraumática (APT) en el momento de la evaluación.
- Participantes con historia previa de complicaciones médicas, problemas psiquiátricos, abuso de sustancias o alteraciones neurológicas que pudieran interferir con el proceso de evaluación o la interpretación de los resultados.

De acuerdo con estos datos, la muestra final estuvo formada por 15 pacientes con daño cerebral de los cuales sólo 12 conformaron la muestra final (tres pacientes con

TCE fueron excluidos del análisis por dificultades metodológicas en el tratamiento de las imágenes). Todos ellos habían sufrido un TCE grave de acuerdo a una puntuación en la escala de coma de Glasgow (GCS) menor o igual a 8 puntos (Media = 4.67; DT = 1.83). La duración media de la APT fue de 56 días (DT = 33.93). Para los pacientes cuya APT fue mayor a tres meses se registró una puntuación de 99 días. La media de edad para el grupo de pacientes fue de 26.13 años (DT = 10.46). El nivel educativo medio fue de 12 años (DT = 3.5). El tiempo medio desde la lesión hasta el momento de la evaluación fue de 23.17 meses (DT = 11.77).

El grupo control estuvo formado por 14 sujetos que fueron equiparados en edad, pero no en nivel educativo con el grupo de pacientes ($F[1, 24]=2.41$; $p=0.004$), por lo que esta variable fue introducida como covariable en el análisis de los datos. La media de edad fue 29.5 (DT = 2.1). El nivel educativo medio fue 15.5 años (DT = 2.41).

Instrumentos y Procedimiento

Cada participante completó una batería neuropsicológica como parte del protocolo de evaluación habitual de la Unidad de Daño Cerebral. Las instrucciones se presentaron verbalmente en todos los casos. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado una vez que les fue explicada la naturaleza y procedimiento del estudio. Fueron seleccionadas dos pruebas neuropsicológicas para evaluar diferentes aspectos de la atención: Trail Making Test (TMT) [38], y el Test de Stroop [39].

En el TMT se registró el tiempo de ejecución de cada parte (A y B). Además se calculó una puntuación derivada TMT B/A, libre del peso de la velocidad de procesamiento. La puntuación obtenida al dividir el tiempo de ejecución de la parte B entre el tiempo de la parte A proporciona un índice del componente ejecutivo de la prueba. La comparación entre ambas partes supone una medida del control ejecutivo implicado en la alternancia entre las dos secuencias que debe seguir el sujeto, de modo que puntuaciones superiores a tres puntos son indicativas de una alteración ejecutiva de cambio atencional [11, 40].

En el caso del Test de Stroop, se registró el número de respuestas correctas en 45 segundos para cada una de las tres condiciones de la prueba: Palabras (P), Colores (C) y Palabras-Colores (PC). También se calculó una puntuación derivada llamada Interferencia que informa sobre la capacidad del sujeto para inhibir la respuesta prepotente, eliminando el efecto de la velocidad de procesamiento. La fórmula para el cálculo de esta puntuación es: $PC-PC'=Interferencia$, donde $PC'=(C \times P)/(C+P)$.

Las imágenes de tensor de difusión (Diffusion Tensor Imaging o DTI) por RM se obtuvieron mediante una secuencia echo-planar (EPI) en un equipo de 3.0 Teslas GE Signa Infinity Scanner (General Electric, Milwaukee, USA) con una antena de recepción estándar de cabeza. Se obtuvieron 20 cortes axiales DTI a lo largo de 15 direcciones independientes con un valor-b (b-value) de 1000 s/mm², utilizando los siguientes parámetros de adquisición: matriz = 128x128, TE = 76, TR = 5800, flip angle = 90°, FOV = 24x24, grosor del corte = 5 mm, sin espacio entre cortes. También fue adquirida una imagen de referencia T2 sin peso en difusión (b0).

Análisis de la conducta

Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov (KS) con el objetivo de analizar el ajuste a la distribución normal de los datos obtenidos. Comprobada la normalidad se utilizó un ANCOVA para estudiar las diferencias empleando el nivel educativo como covariable. También se realizaron análisis de covarianza con el objetivo de controlar la influencia de la velocidad de procesamiento sobre de las variables neuropsicológicas medidas. Todos los análisis fueron realizados mediante el SPSS v12.0 (2003; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

Análisis de las imágenes

Los análisis de las imágenes de RM fueron realizados por un miembro del equipo ciego a los resultados de la evaluación neuropsicológica, siguiendo el procedimiento descrito a continuación. Las adquisiciones de difusión fueron tratadas para obtener las imágenes de anisotropía de tipo Fractional Anisotropy (FA), utilizando el software DTI Studio [41]. Se emplearon máscaras binarias para determinar el área cerebral a partir de las imágenes b0 utilizando el software BrainVisa 2.3.1. La normalización y los análisis estadísticos fueron realizados mediante *software ad hoc* que funciona bajo Matlab 6.5 (MathWorks, Natick, MA), utilizando algoritmos de SPM2 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London; www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm). Las imágenes de FA se normalizaron mediante los siguientes pasos. Las imágenes b0 de todos los participantes fueron normalizadas a la imagen (template) EPI incluida en SPM2 y definida dentro del espacio estereotáctico del estándar MNI. Todos los parámetros obtenidos de esta normalización fueron aplicados a las imágenes FA y posteriormente se obtuvo una imagen media de las FA normalizadas. Esta media constituye un template ad hoc para el protocolo que fue utilizado para normalizar las imágenes de FA de todos los participantes. La escritura de las imágenes normali-

Tabla 1. Diferencias entre los grupos clínico y control

Variable	Pacientes (N = 12) Media (D.T.)	Controles (N=14) Media (D.T.)	Sig.
STR P	80.17 (22.49)	116.64 (15.95)	**
STR C	59 (16.69)	83.86 (7.99)	***
STR PC	35.67 (13.18)	51.93 (9.69)	**
STR Int	1.69 (9.75)	3.39 (10.49)	n.s.
TMT A	63.42 (41.7)	23.79 (5.29)	*
TMT B	122.75 (47.46)	49.36 (11.17)	***
TMT B/A	2.27 (1.01)	2.11 (0.39)	n.s.

(*** $p < 0.001$ ** $p < 0.01$ * $p < 0.05$; n.s.: diferencias no significativas) (STR P: Stroop Palabra; STR C: Stroop Color; STR PC: Stroop Palabra-Color; STR Int: Puntuación derivada Stroop Interferencia; TMT A: Trail Making Test A; TMT B: Trail Making Test B; TMT B/A: Puntuación derivada Trail Making Test B/Trail Making Test A).

zadas se ha realizado conservando la luminosidad total de la imagen de partida. Se consideraron sólo los voxels con FA > 0.2. Finalmente, se suavizaron las imágenes con un filtro de tamaño doble del voxel a las FA normalizadas. Se realizaron test estadísticos de las imágenes FA normalizadas siguiendo el modelo lineal general basado en la teoría de campos gaussianos. Por último, se realizaron test de correlación entre las imágenes FA y los resultados de los distintos test neuropsicológicos descritos de acuerdo con el procedimiento establecido en el SPM2.

I Resultados

Diferencias neuropsicológicas entre los grupos

Todas las variables mostraron una distribución normal de acuerdo con los análisis de Kolmogorov-Smirnov. La tabla I muestra las puntuaciones medias y las desviaciones típicas para ambos grupos (clínico y control), además del nivel de significación obtenido para los valores de F una vez controlado el efecto del nivel educativo.

El grupo clínico mostró una ejecución significativamente peor que el grupo control en casi todas las puntuaciones. A pesar de ello, no se encontraron diferencias significativas en las variables Stroop Interferencia y TMT B/A.

Análisis de covarianza

Se realizaron dos análisis adicionales con el objetivo de controlar la influencia de la velocidad de procesamiento en las diferencias en ejecución medidas entre los pacientes con TCE y los controles sanos. El objetivo de este análisis era clarificar si las diferencias encontradas entre el grupo clínico y el grupo control en puntuaciones de control atencional

se debían a la influencia de la lentitud en el procesamiento de información o por el contrario eran debidas a dificultades de control atencional específicas. Así, las variables que incluyen un componente de velocidad de procesamiento fueron tomadas como covariables en el análisis. Tanto la puntuación Stroop PC como TMT-B fueron seleccionadas como variables dependientes para el análisis. De este modo las puntuaciones Stroop P y Stroop C, fueron empleadas como covariables de la puntuación Stroop PC y el TMT-A fue la covariable empleada para el análisis de las diferencias entre grupos en el TMT-B.

El análisis mostró que el grupo clínico y el grupo control no diferían significativamente en Stroop PC una vez eliminada la influencia de la velocidad ($F(1, 24) = 1.18$, $p = 0.29$). Por el contrario, las diferencias permanecieron significativas en el caso del TMT B a pesar de haber eliminado el efecto del TMT A ($F(1, 24) = 9.73$, $p = 0.005$).

Correlación de variables neuropsicológicas y Mapas de Anisotropía fraccional (FA)

Los análisis de correlaciones entre las imágenes de FA normalizadas y los test neuropsicológicos Stroop P, Stroop C, Stroop PC, TMT-A y TMT-B señalaron la presencia de múltiples áreas de la sustancia cerebral que correlacionan significativamente con las puntuaciones obtenidas en los tests ($p < 0.005$; umbral: 20 voxels). Estas regiones se describen en las tablas 2 y 3 para cada una de las puntuaciones empleadas. La denominación anatómica se realizó de acuerdo con los mapas proporcionados por el programa MRIcro (Chris Rorden, www.mricro.com) así como por los proporcionados por el atlas de sustancia blanca para RM (42).

Tabla 2. Regiones anatómicas que muestran correlación con el Test de Stroop-Palabra (Stroop-P), Stroop-Color (Stroop-C) y Stroop Palabra-Color (Stroop PC)

Regiones	Coordenadas MNI			puntuación z
	x	y	z	
STROOP P				
Cíngulo anterior	10	24	32	4,46
Cíngulo medio	14	14	34	5,83
Cíngulo posterior	2	-40	12	4,88
Cíngulo posterior	-6	-42	12	4,63
Circunvolución occipital media	-34	-90	22	3,7
Corona radiada superior	-10	12	56	5,5
Corona radiada/forceps menor	-14	38	2	3,83
Cuerpo Calloso	0	2	22	3,9
Fascículo fronto-occipital inferior	-24	-82	-6	3,62
Fascículo longitudinal superior	-30	-4	44	4,89
Fascículo talámico superior	-30	-22	24	3,94
Fornix	-2	-6	14	3,83
Región retrolenticular de la cápsula interna	40	-34	8	4,2
Tracto corticoespinal	12	-20	-20	3,86
STROOP C				
Cíngulo anterior	-10	46	-10	3,96
Cíngulo posterior	8	28	-12	3,62
Tapetum	28	-42	22	4,61
Tracto cortico-espinal	-12	-22	-18	5,62
Corona radiada anterior	-14	38	2	3,64
Fascículo fronto-occipital inferior	30	10	2	4,41
Fascículo longitudinal superior	-30	-6	40	4,29
Fascículo longitudinal inferior	-32	0	-30	3,58
Fascículo longitudinal superior	30	2	44	3,86
Fornix	0	-2	10	4,61
Cuerpo calloso	16	-16	36	3,59
STROOP PC				
Cíngulo	12	20	28	3,97
Cíngulo anterior	-6	20	26	3,42
Fascículo fronto-occipital inferior	-32	-42	0	3,99
Corona radiada anterior	18	12	46	4,29
Cuerpo calloso	16	-16	36	3,59
Fascículo longitudinal inferior	-48	-18	-10	3,75
Fascículo longitudinal superior	38	-10	28	4,61
Fornix/stria terminalis	-26	-20	-4	4,14
Tracto corticopontino	-6	-18	-24	3,63

Otras regiones en la misma localización anatómica no se han incluido en la lista.
Coordenadas MNI: Coordenadas Montreal Neurological Institute.
($p<0.005$ en todos los casos).

Los mapas de FA mostraron una correlación positiva (directa) con las puntuaciones Stroop P, Stroop C y Stroop PC, de forma que a mayor FA, mayor numero de ítems conseguidos mayor velocidad (ver Figura 2). Asimismo, los ma-

pas de FA mostraron una correlación negativa (inversa) con las puntuaciones TMT-A y TMT-B, de forma que a mayor FA, menor tiempo en completar la prueba (mayor velocidad; ver Figura 3).

Tabla 3. Regiones anatómicas que muestran correlación con el Trail Making Test A (TMT-A) y el Trail Making Test B (TMT-B).

Regiones	Coordenadas MNI			puntuación z
	x	y	z	
TMT-A				
Corona radiada anterior	32	10	38	3,79
Cuerpo calloso	-22	-60	24	4,32
Fascículo longitudinal superior	-28	6	24	5,6
Fascículo uncinado	34	30	0	3,93
Pedúnculo cerebeloso superior	8	-32	-14	3,31
Tracto corticoespinal	22	-50	44	3,83
Tracto corticopontino	-28	-32	10	5,21
TMT-B				
cuerpo calloso	16	-16	36	3,59
circunvolución occipital media izquierda	-32	-72	24	3,75
Fascículo fronto-occipital inferior	30	4	10	3,75
Fascículo longitudinal inferior	46	-34	10	4,3
Fascículo longitudinal superior	28	10	40	3,85
Fornix	-1	-5	11	4,63
cíngulo medio derecho	16	-22	-12	3,17
cíngulo posterior	12	-40	28	3,97

Otras regiones en la misma localización anatómica no se han incluido en la lista.

($p < 0.005$ en todos los casos).

Coordenadas MNI: Coordenadas Montreal Neurological Institute.

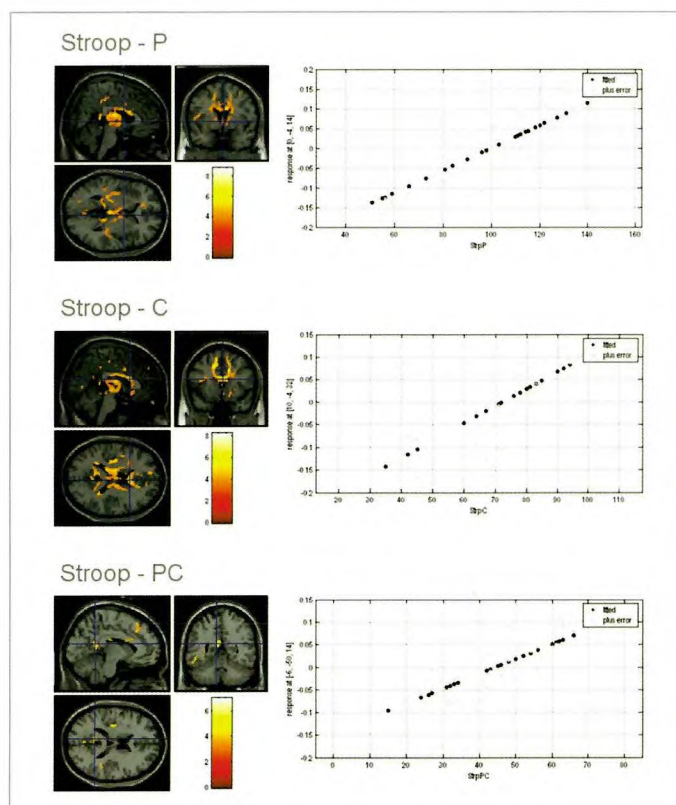


Fig. 2. Áreas de correlación estadísticamente significativa entre los mapas de FA y el test de Stroop ($p < 0.005$).

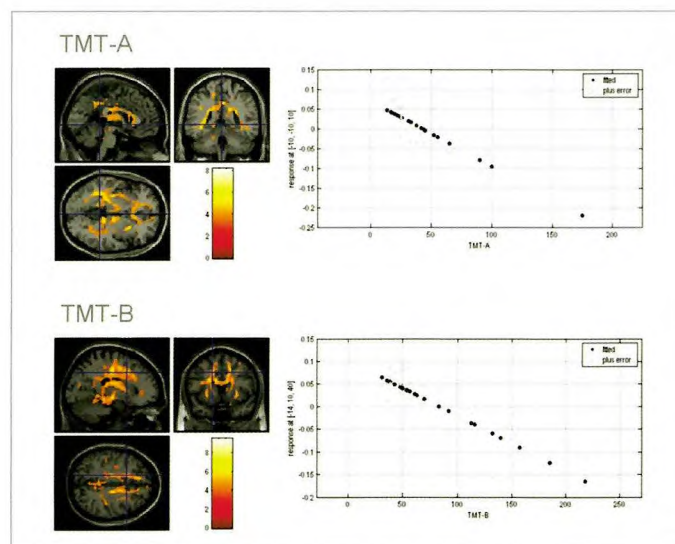


Fig. 3. Áreas de correlación estadísticamente significativa entre los mapas de FA y el Trail Making Test (TMT) ($p < 0.005$).

No se obtuvieron correlaciones significativas entre las imágenes de FA normalizadas y las puntuaciones libres de la influencia del tiempo de ejecución (Stroop Interferencia y TMT-B/A).

I Discusión

Los resultados en los test neuropsicológicos mostraron la existencia de diferencias significativas entre el grupo clínico y el grupo control en casi todas las puntuaciones medidas. Estos datos suponen una buena evidencia de la alta sensibilidad de las pruebas empleadas para detectar las disfunciones cerebrales tras un TCE grave [43]. El grupo de pacientes mostró un patrón de ejecución significativamente lento en todas aquellas puntuaciones en que se empleó el tiempo de ejecución como variable dependiente (Stroop P, Stroop C, Stroop PC, TMT A y TMT B). Estos datos, confirman los resultados previos con relación a la existencia de lentitud en el procesamiento de la información como consecuencia de un TCE [7,9,44]. Sin embargo, las pruebas de diferencia de medias no permitieron establecer si la ralentización de la velocidad de procesamiento puede explicar por sí sola la dificultad de ejecución. El análisis de covarianza permitió controlar el posible efecto de la velocidad sobre la ejecución en los tests, observándose una disociación en los resultados del test de Stroop y el TMT. Por una parte, los pacientes con TCE grave no mostraron una mayor propensión a la distractibilidad cuando el efecto de la variable velocidad fue eliminado de la condición Stroop PC en comparación con el grupo control. Por tanto, el rendimiento de los pacientes en esta prueba parece relacionarse en mayor medida con la lentitud que con la existencia de una alteración atencional específica en la capacidad de gestionar el conflicto entre respuestas competitivas. Estos resultados concuerdan con los expuestos en otros trabajos previos y confirman la ausencia de diferencias entre los grupos, puesta ya de manifiesto por la puntuación Stroop Interferencia [12,9,8].

Por otra parte, los resultados del análisis de covarianza realizado para el TMT, mostraron que la lentitud en el procesamiento de información no fue suficiente para explicar las diferencias entre los grupos, y apunta la existencia de un déficit específico de los procesos implicados en la ejecución del TMT-B. En consonancia con otros trabajos previos, la presencia de diferencias entre los grupos una vez controlado la influencia de la velocidad supone una evidencia contraria a la explicación de las dificultades de los pacientes con TCE exclusivamente en términos de lentitud de procesamiento [9,8]. Por tanto podría indicarse que existe un déficit atencional específico y disociable en aquellas habilidades atencionales relacionadas con las demandas de flexibilidad cognitiva, necesaria cuando la tarea exige cambios continuos entre diferentes esquemas de acción y requiera de la participación de la memoria operativa para su correcta ejecución.

Confirmada la existencia de diferencias entre grupos en los test neuropsicológicos, y delimitado el alcance y naturaleza de las dificultades, se procedió a analizar su relación con la integridad de la sustancia blanca cerebral. Así, el análisis basado en voxel (*voxel-based analysis*) mostró una correlación significativa entre diversas áreas de la sustancia blanca cerebral (imágenes de anisotropía, FA) y el rendimiento en todas las tareas neuropsicológicas que incluyen un componente de velocidad de procesamiento (Stroop P, Stroop C, Stroop PC, TMT-A y TMT-B). Tal y como se ha descrito, esta relación afecta a diversos tractos distribuidos a lo largo de todo el cerebro, incluyendo tanto comisuras interhemisféricas como fibras de asociación de diferente longitud (frontales, temporales, parietales y occipitales). Así, en nuestros datos, una disminución de la anisotropía se asoció a una disminución en el rendimiento en tareas que implican velocidad durante la ejecución.

El número de áreas de correlación entre la FA y el Test de Stroop disminuye a medida que aumenta el número de procesos cognitivos implicados en la ejecución de cada una de sus partes (Stroop P, Stroop C y Stroop PC). Tanto las correlaciones del Stroop P como del Stroop C se observan numerosas regiones de correlación. Estos dos subtest se basan fundamentalmente en la velocidad de procesamiento de información, especialmente afectada en pacientes con TCE [9], por lo que se encuentra una elevada correlación con el estado de los axones. Por otra parte, el Stroop PC es un subtest que incluye componentes de control atencional y el peso de la velocidad de procesamiento en la ejecución de la tarea disminuye, mostrando así una menor cantidad de regiones en sustancia blanca cerebral con las que correlaciona. Así, a medida que aumenta la implicación del control atencional, disminuye la relación con la integridad de los axones. En cuanto al *Trail Making Test* (TMT), se trata de una prueba basada en la participación de componentes perceptivos y motores, pero basada también en la velocidad de procesamiento. La parte A del test muestra numerosas áreas de correlación con las imágenes de FA, lo cual es compatible con la importancia de la integridad axonal para la realización rápida del test. En la parte B, también se observan diversas regiones implicadas en la realización del test. Este hecho pone de manifiesto que la integridad axonal es necesaria para la realización de la parte B, y no sólo por la afectación directa sobre la velocidad de procesamiento, sino también de modo indirecto por cómo esta afecta a la funcionalidad de los componentes de control atencional que incluye el test [9].

Por el contrario, tal y como se había pronosticado, aquellas puntuaciones libres de la influencia de la velocidad

(Stroop Interferencia y TMT-B/A) no mostraron correlación alguna con las imágenes de FA. Este resultado es consistente con los aportados por investigaciones de otros autores [37,45].

Por lo tanto, sólo la velocidad correlaciona con las medidas de anisotropía, lo que pone de manifiesto la relación entre la sustancia blanca cerebral y la velocidad de procesamiento de información, pero no se encuentra una relación entre medidas de anisotropía y las puntuaciones neuropsicológicas libres de la influencia de la velocidad de procesamiento (Figuras 2 y 3). Los resultados muestran por vez primera la existencia de una relación entre la microestructura de los axones y la lentitud en el procesamiento de información en pacientes con TCE, que si bien ya había sido apuntada por diversos autores, sólo había podido ser estudiada mediante medidas indirectas con técnicas de neuroimagen convencionales y en otras patologías [22,46,47]. Este dato es consistente con aquellos hallazgos que muestran que la integridad de la sustancia blanca cerebral es necesaria para una correcta velocidad de conducción axonal, y basan ésta en la mielinización del axón [48]. En este sentido, en cuanto a la utilidad de las medidas de anisotropía, nuestros resultados sí muestra la utilidad de las imágenes de FA como parámetro funcional de la sustancia blanca cerebral. Por tanto, parece que la capacidad de las imágenes FA para detectar cambios en el rendimiento cognitivo se limita a aquellas medidas que incorporan un componente de velocidad de procesamiento.

Los resultados neuropsicológicos presentados confirman la importancia de la lentitud en la explicación de los déficit atencionales observados en pacientes con TCE grave. Pese a ello, y en línea con trabajos anteriores [9,12], los datos señalaron que las dificultades de velocidad de procesamiento no son suficientes por sí solas para explicar el conjunto de alteraciones de los pacientes con TCE grave en las distintas pruebas de control atencional [7,10]. El uso del tensor de difusión por RM en neuropsicología implica un avance en el conocimiento de la patología subyacente a las alteraciones cognitivas prototípicas tras sufrir un TCE. Los resultados presentados contribuyen a esclarecer cuales de las puntuaciones de los tests empleados están relacionadas con el estado de la sustancia blanca cerebral (velocidad de procesamiento), y cuáles no parecen tener una clara relación con el estado axonal (los diferentes mecanismos de control atencional). En particular, las puntuaciones Stroop P, Stroop C Stroop PC, TMT-A y TMT-B, mediadas por la velocidad de ejecución de la tarea, mostraron una clara correlación con el estado de la sustancia blanca cerebral. Por el contrario, las puntuaciones libres de la influencia de la

velocidad (Stroop Interferencia y TMT-B/A) no mostraron relación alguna con la microestructura de los axones medida con las imágenes de anisotropía. Esta disociación tanto en el nivel de la conducta, como en el nivel del sustrato neuroanatómico supone una evidencia convergente que avala la disociación entre los componentes del control atencional y la velocidad de procesamiento de información. Ambos han de ser tenidos en cuenta durante los procesos de evaluación y rehabilitación del daño cerebral traumático ya que influyen de manera determinante en el correcto desempeño de diferentes actividades de la vida diaria. Por otro lado, desde un punto de vista teórico, tiene implicaciones para los modelos de control atencional, afianzando la validez de aquellos que incluyen un componente de velocidad de procesamiento de información que pueda explicar tanto la ejecución normal como alterada de tareas de atención. ■

Agradecimientos

A Juan Manuel Muñoz Céspedes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehabil* 2006; 21:375-8.
2. Jennett B, McMillan R. The epidemiology of head injury. *Br Med J* 1981; 282:101-4.
3. Vazquez-Barquero A, Vazquez-Barquero JL, Austin O, Pascual J, Gaite L, Herrera S. The epidemiology of head injury in Cantabria. *Eur J Epidemiol* 1992; 8:832-7.
4. Cappa SF, Benke T, Clarke S, Rossi B, Stemmer B, Van Heugten CM. EFNS guidelines on cognitive rehabilitation: report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology* 2005; 12:665-80.
5. Levin HS. Memory deficit after closed head injury. *J Clin Exp Neuropsychol* 1990; 12:129-53.
6. Kinsella GJ. Assessment of attention following traumatic brain injury: A review. *Neuropsychological Rehabilitation* 1998; 8:351-75.
7. Spikman JM, van Zomeren AH, Deelman BG. Deficits of attention after closed-head injury: slowness only? *J Clin Exp Neuropsychol* 1996; 18:755-67.
8. Ríos-Lago M, Muñoz-Céspedes JM. La Atención y el control ejecutivo después de un traumatismo craneoencefálico. Madrid: Fundación Mapfre Medicina; 2004.
9. Ríos-Lago M, Perianez JA, Muñoz-Céspedes JM. Attentional control and slowness of information processing after severe traumatic brain injury. *Brain Inj* 2004; 18:257-72.

10. Spikman JM, Deelman BG, van Zomeren AH. Executive functioning, attention and frontal lesions in patients with chronic CHI. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2000; 22:325-38.
11. Perianez JA, Rios-Lago M, Rodriguez-Sanchez JM, Adrover-Roig D, Sanchez-Cubillo I, Crespo-Facorro B, et al. Trail Making Test in traumatic brain injury, schizophrenia, and normal ageing: Sample comparisons and normative data. *Arch Clin Neuropsychol* 2007.
12. Ríos M, Yubero R, Periañez JA, Paul N, Gil P. Attentional Control and Speed of Information processing: differences in TBI and normal ageing. *International Neuropsychological Society SVNP/GNP Meeting*; 2006 July 26th - 30th; Zurich; 2006. p. 64.
13. Spikman JM, Kiers HA, Deelman BG, van Zomeren AH. Construct Validity of Concepts of Attention in Healthy Controls and Patients with CHI. *Brain Cogn* 2001; 47:446-60.
14. van Zomeren AH, Spikman JM. Testing speed and control: The assessment of attentional impairments. In: Halligan PW, Wade DT, editors. *Effectiveness of rehabilitation for cognitive deficits*. Oxford University Press; 2006. p. 71-80.
15. Adams JH, Graham DI, Gennarelli TA, Maxwell WL. Diffuse axonal injury in non-missile head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54:481-3.
16. Adams JH, Graham DJ, Scott G. Brain damage in fatal non-missile head injury. *Journal of Clinical Pathology* 1980; 33:1132-45.
17. Gennarelli TA, Adams JH, Graham DI. Acceleration induced head injury in the monkey. I. The model, its mechanical and physiological correlates. *Acta Neuropathol Suppl (Berl)* 1981; 7:23-5.
18. Gennarelli TA, Graham DI. Neuropathology of the Head Injuries. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1998; 3:160-75.
19. Strich SJ. Diffuse degeneration of the cerebral white matter in severe dementia following head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1956; 19:163-85.
20. Strich SJ. Shearing of nerve fibres as a cause of brain damage due to head injury. A pathological study of twenty cases. *Lancet* 1961:443-8.
21. Staines WR, Black SE, Graham SJ, McIlroy WE. Somatosensory gating and recovery from stroke involving the thalamus. *Stroke* 2002; 33:2642-51.
22. Levin HS. Neuroplasticity following non-penetrating traumatic brain injury. *Brain Inj* 2003; 17:665-74.
23. Levin H, Williams D, Eisenberg H. Serial magnetic resonance imaging and neurobehavioral findings after mild to moderate closed head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:255-62.
24. Scheid R, Preul C, Gruber O, Wiggins C, Von Cramon DY. Diffuse axonal injury associated with chronic traumatic brain injury: evidence from T2* -weighted gradient echo imaging at 3 T. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24:1049-56.
25. Garnett MR, Cadoux-Hudson TA, Styles P. How useful is magnetic resonance imaging in predicting severity and outcome in traumatic brain injury? *PG - Curr Opin Neurol* 2001; 14.
26. Bagley LJ, McGowan JC, Grossman RI, Umile EM, Cecil KM, Bagley LJ. Magnetization transfer imaging of traumatic brain injury. *J Magn Reson Imaging* 2000; 11:1-8.
27. Basser PJ, Mattiello J, Le Bihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 1994; 66:259-67.
28. Rugg-Gunn FJ, Symms MR, Barker GJ, Greenwood R, Duncan JS. Diffusion imaging shows abnormalities after blunt head trauma when conventional magnetic resonance imaging is normal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70:530-3.
29. Assaf Y, Beit-Yannai E, Shohami E, Berman E, Cohen Y. Diffusion- and T2-weighted MRI of closed-head injury in rats: a time course study and correlation with histology. *J Magn Reson Imaging* 1997; 15:77-85.
30. Arfanakis K, Haughton VM, Carew JD, Rogers BP, Dempsey RJ, Meyerand ME. Diffusion Tensor MR Imaging in Diffuse Axonal Injury. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23:794-802.
31. Chan JH, Tsui EY, Peh WC, Fong D, Fok KF, Leung KM, et al. Diffuse axonal injury: detection of changes in anisotropy of water diffusion by diffusion-weighted imaging. *Neuroradiology* 2003; 45:34-8.
32. Huisman T, Schwamm LH, Schaefer PW, Koroshetz WJ, Shetty-Alva N, Ozsunar Y, et al. Diffusion Tensor Imaging as Potential Biomarker of White Matter Injury in Diffuse Axonal Injury. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25:370-6.
33. Liptak GS. The pediatrician's role in caring for the developmentally disabled child. *Pediatr Rev* 1996; 17:203-10.
34. Nakahara M, Ericson K, Bellander BM. Diffusion-weighted MR and apparent diffusion coefficient in the evaluation of severe brain injury. *Acta Radiol* 2001; 42:365-9.
35. Benson RR, Meda SA, Vasudevan S, Kou Z, Govindarajan KA, Hanks RA, et al. Global white matter analysis of diffusion tensor images is predictive of injury severity in traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2007; 24:446-59.
36. Moseley M, Bammer R, Illes J. Diffusion-tensor imaging of cognitive performance. *Brain and Cognition* 2002; 50:396-413.
37. Salmond CH, Menon DK, Chatfield DA, Williams GB, Pena A, Sahakian BJ, et al. Diffusion tensor imaging in chronic head injury survivors: correlations with learning and memory indices. *Neuroimage* 2006; 29:117-24.

38. Reitan RM. Validity of the Trailmaking Test as an indication of organic brain damage. *Percept Motor Skills* 1958; 8:271-6.
39. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935; 18:643-62.
40. Arbutnott K, Frank J. Trail making test, part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000; 22:518-28.
41. Jiang H, van Zijl PC, Kim J, Pearlson GD, Mori S. DtiStudio: resource program for diffusion tensor computation and fiber bundle tracking. *Comput Methods Programs Biomed* 2006; 81:106-16.
42. Mori S, Wakana S, Nagae-Poetscher LM, Van Zijl PC. *MRI Atlas of Human White Matter*. Amsterdam: Elsevier; 2005.
43. Stuss DT, Floden D, Alexander MP, Levine B, Katz D. Stroop performance in focal lesion patients: dissociation of processes and frontal lobe lesion location. *Neuropsychologia* 2001; 39:771-86.
44. Ferraro FR. Cognitive slowing in closed-head injury. *Brain Cogn* 1996; 32:429-40.
45. O'Sullivan MO, Morris RG, Huckstep B, Jones DK, Williams SC, Markus HS. Diffusion tensor MRI correlates with executive dysfunction in patients with ischaemic leukoaraiosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:441-7.
46. Meythaler JM, Peduzzi JD, Eleftheriou E, Novack TA. Current concepts: diffuse axonal injury-associated traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82:1461-71.
47. Felmington KL, Baguley IJ, Green AM. Effects of Diffuse Axonal Injury on Speed of Information Processing Following Severe Traumatic Brain Injury. *Neuropsychology* 2004; 18:564-71.
48. Felts PA, Baker TA, Smith KJ. Conduction in segmentally demyelinated mammalian central axons. *J Neurosci* 1997; 17:7267-77.

Conflicto de intereses

Los autores no hemos recibido ayuda económica alguna para la realización de este trabajo. Tampoco hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial. Ninguna entidad comercial ha pagado, ni pagará, a fundaciones, instituciones educativas u otras organizaciones sin ánimo de lucro a las que estamos afiliados.

Marcadores moleculares de inflamación en la depresión post-ictus

Molecular markers of inflammation in post-stroke depression

Jiménez I, Sobrino T, Brea D, Cristobo I, Rodríguez-Yáñez M, Blanco M, Pouso M, Sabucedo M, Leira R, Castillo J

Unidad de Neuropsicología, Laboratorio de Investigación en Neurociencias Clínicas, Servicio de Neurología - Unidad de Ictus, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Santiago de Compostela.

Esta investigación ha sido financiada por FUNDACIÓN MAPFRE.

Resumen

Objetivo: evaluar la respuesta inflamatoria sistémica durante la fase aguda del ictus isquémico y establecer la relación entre los niveles de Factor Neurotrófico derivado del Cerebro (BDNF), IL-6, ICAM-1, el pronóstico del ictus y la incidencia de depresión.

Material y métodos: Estudio prospectivo sobre 104 pacientes con primer episodio de ictus isquémico. Se recogieron antecedentes familiares de depresión y enfermedad psiquiátrica y datos familiares. Se realizó un TAC o RNM. La depresión se evaluó en el momento del alta y al mes, siguiendo el DSM IV. De muestras de sangre se obtuvieron los niveles de IL-6 e ICAM-1, BDNF.

Resultados: De 104 pacientes, 54 presentaron depresión al alta y 25 depresión mayor. La depresión se relacionó con: sexo femenino, viudedad, vivir con los hijos y edad. No se halló relación con la gravedad del ictus, el grado de afectación funcional, la localización o el volumen del infarto. Tampoco entre los marcadores estudiados y la depresión tras el ictus.

Conclusión: Los pacientes que desarrollan depresión tras el ictus, presentan peor pronóstico funcional, independiente del grado de afectación neurológica y de la localización de la lesión. No establecimos asociación entre la depresión y los marcadores de inflamación.

Palabras clave:

Ictus, depresión, BDNF, IL-6.

Abstract

Introduction: Depression is frequent after stroke, finding an association with inflammation. Our aim is to evaluate the relationship between inflammation in acute phase of stroke and depression.

Patients and methods: We included 134 patients with first ischemic stroke, excluding previous history of depression, and aphasia. Stroke severity was evaluated by NIHSS and functional outcome by modified Rankin Scale (mRS) and Barthel Index (BI). Depression was evaluated at discharge and at 1 month by DSM-IV criteria and Yesavage Scale. Serum levels of inflammatory molecules (IL-6, ICAM 1 and high-sensitive-CRP) and BDNF were determined at discharge.

Results: 40,3% of patients showed depression at discharge and 48.1% at one month. Patients with depression at one month showed poor outcome (BI 70 [90,100] vs 100 [95,100]; $p=0,001$; mRS 2 [1,3] vs 1 [0,2]; $p=0,03$). Depression at discharge was independently associated with live with offspring (OR: 7,62; CI95% [1,35, 43,09]; $p=0,022$), and at one month with female sex (OR:5,47; CI95% [1,45,20,67]; $p=0,012$) and depression at discharge (OR: 9,36; CI95% [2,46,35,59]; $p=0,002$). We found no relationship between the molecular markers and the depression after stroke.

Conclusion: No relationship was found between inflammation in acute phase and post-stroke depression.

Key words:

Depression, stroke, BDNF, IL-6

Correspondencia

J. Castillo
Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario
Travesa da Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela
mecasti@usc.es

I Introducción

La depresión es el trastorno afectivo que surge con más frecuencia tras un ictus, apareciendo, entre el 25% y el 79% de la totalidad de los pacientes [1]. Se conoce que la tasa de prevalencia es aproximadamente del 40%, cumpliendo el 20% de los pacientes criterios de depresión mayor y el 20% restante depresión menor [2], no existiendo una relación directa entre la gravedad del daño neurológico y la presencia de depresión [3].

Algunas alteraciones psicopatológicas se han relacionado con mecanismos de inflamación. La ansiedad y la depresión se asocian a un incremento de las concentraciones de algunas citoquinas, interleuquina-1b (IL-1b) e interleuquina-6, (IL-6) [4,5]. Por eso algunos estudios proponen la inflamación crónica como mecanismo subyacente a la depresión, al encontrar un aumento de los marcadores moleculares de inflamación (IL-1, IL-2, IL-6) en pacientes afectados de depresión mayor [6,7]. En esta misma línea existen estudios que han encontrado niveles altos de PCR (proteína C reactiva) en los trastornos depresivos en comparación con un grupo control [8,9], aunque existen datos contradictorios y en algunos casos sólo se ha encontrado dicha asociación con hombres [10]. Una revisión reciente sobre el papel de la PCR en el ictus concluye que, así como mayores niveles de PCR en la población se asocian con un mayor riesgo de ictus y predice la aparición de demencia, la relación entre PCR y depresión es transversal y no consistente y es necesario la realización de nuevos estudios prospectivos que estudien esta relación [11].

Por otra parte el Factor Neurotrófico derivado del Cerebro (BDNF) ha sido implicado en los mecanismos de acción de algunos fármacos antidepresivos. Se ha encontrado que los niveles de BDNF están incrementados en muestras de cerebros de pacientes con depresión tratados con antidepresivos [12,13], y los pacientes con depresión mayor muestran niveles de BDNF disminuidos en suero [14]. Además estudios en modelos animales muestran que el BDNF y los antidepresivos tienen efectos diferentes pero coordinados en la supervivencia, proliferación y recuperación neuronal [15].

Así mismo recientes líneas de investigación llevadas a cabo en patología isquémica coronaria encuentran una relación entre depresión mayor y marcadores moleculares de inflamación, como niveles elevados de las moléculas de adhesión intercelular (ICAM) y de PCR en pacientes deprimidos no tratados con estatinas, no encontrando diferencias significativas en cuanto a los niveles de IL-6 [16-19].

En la actualidad apenas existen estudios moleculares acerca de la relación existente entre depresión y daño cere-

brovascular, aunque en los últimos años se está señalando la inflamación como posible causa de la depresión tras el ictus. Así Spalletta et al [20] proponen la hipótesis de que la depresión postictus es el resultado de un aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias, resultado de la isquemia cerebral en áreas asociadas con la patogenia del estado de ánimo.

El objetivo de este estudio es evaluar si la respuesta inflamatoria sistémica, que se produce durante la fase aguda del ictus isquémico, se asocia al desarrollo de depresión en estos pacientes. Asimismo se pretende investigar la relación entre los niveles de BDNF y la incidencia de depresión y el pronóstico de pacientes con ictus isquémico.

I Material y métodos

Se realizó un estudio prospectivo en el que se incluyeron de manera consecutiva todos los pacientes con primer episodio de ictus isquémico, excluyendo aquellos con antecedentes de depresión, una puntuación en la NIHSS superior a 20, afasias graves, estados confusionales, enfermedades hepáticas, renales, hematológicas o inmunológicas, alteración de la función tiroidea, diabetes descompensada o infecciones en los días precedentes, esperanza de vida menor a un mes o falta de colaboración del paciente.

Los pacientes fueron tratados en la Unidad de Ictus, del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, de acuerdo con el Protocolo de nuestra Unidad adaptado a las recomendaciones del EUSI. Fueron tratados por el mismo equipo siguiendo las recomendaciones del grupo de estudio de enfermedades cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología [21].

Se recibieron 134 pacientes, 90 (67,2%) fueron varones, con una edad media de 70 años. Treinta pacientes no completaron la revisión al mes, por lo que entraron en el estudio 104 pacientes, nueve de los cuales no acudieron a la revisión al mes, 5 pacientes se encontraban encamados o con dificultades para el transporte al hospital, 4 pacientes se encontraban ingresados por otros motivos en el momento de la evaluación y, finalmente, 12 pacientes no se pudieron contactar.

Al ingreso se recogieron datos acerca de la historia médica, incluyendo factores de riesgo vascular, muestras sanguíneas y de coagulación, electrocardiograma, radiografía de tórax y ultrasonografía carotídea.

Los subtipos de ictus fueron clasificados en aterotrombóticos (11,8%), cardioembólicos (26,0%), lacunares (28,3%) e indeterminados (33,9%) siguiendo los criterios TOAST [22]. La gravedad del ictus fue evaluada siguiendo la escala NIH (NIHSS) [23], al ingreso, en el momento del

alta y al mes. El pronóstico funcional fue evaluado siguiendo la escala Rankin modificada (mRS) al alta y al mes.

Estudio de neuroimagen:

Entre el 4º y 7º día se realizó una prueba de neuroimagen (TC o RM) para la determinación del volumen del infarto mediante la fórmula:

Volumen infarto = 0,5 x a x b x c (a y b = mayor diámetro perpendicular, c = número de secciones de 10 mm donde aparece el infarto cerebral).

Evaluación psicológica:

Al ingreso se recogieron antecedentes familiares de depresión y enfermedad psiquiátrica, estado civil, número de personas con las que vive y contacto con familiares y nivel educativo.

La depresión se evaluó en el momento del alta y al mes mediante los criterios DSM IV y se cuantificó su gravedad mediante la escala *Geriatric Depression Scale* de Yesavage. Se consideró depresión mayor aquellos pacientes que presentaban 5 o más síntomas depresivos según los criterios del DSM IV, incluyendo el estado de ánimo depresivo o anhedonia y que causaban en el paciente una afectación significativa, y depresión menor aquellos que sin llegar a cumplir todos los criterios, presentaban 3 o 4 síntomas depresivos, incluyendo un estado de ánimo depresivo o anhedonia y una afectación significativa por dichos síntomas.

Estudios de Laboratorio

Las muestras de sangre recogidas en todos los pacientes en los 7 días, fueron tomadas en tubos de muestras, centrifugados a 3000g, 10 minutos, e inmediatamente congelados y almacenados a -80°C. Los niveles de IL-6 e ICAM-1 en suero fueron obtenidos mediante kits de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) (BenderMedSystems Diagnostics GmbH, Vienna, Austria). Los niveles de BDNF se determinaron con kits de ELISA (ChemiKine™, Chemicon® International, Inc) y los niveles de PCR-ultrasensible fueron determinados por IMMULITE 1000 System (Diagnostic Products Corporation (DPC), 5210. Los Angeles, Ca, Estados Unidos). Las determinaciones fueron realizadas por un laboratorio independiente y ciego a los datos clínicos, psicológicos y de neuroimagen.

Análisis estadísticos:

Los resultados son expresados en porcentajes para variables categóricas y como la media (DT) o la mediana (cuartiles) para las variables continuas, dependiendo si seguían o no una distribución normal. Las proporciones fueron comparadas usando el test de chi-cuadrado, y el test de

Student o de Mann-Whitney para la comparación de variables continuas entre grupos. Finalmente utilizamos las correlaciones divariadas de Spearman.

I Resultados

De los 104 pacientes que completaron el estudio, 54 (40,3%) presentaban depresión en el momento del alta, diagnosticándose en 25 (18,7%) de depresión mayor. Al mes el porcentaje de depresión (48,1%) y de depresión mayor (22,1%) fue mayor que en el momento del alta ($p=0,002$ y $p<0,001$, respectivamente) (Figura 1). Ocho pacientes (7,7%) que no presentaban depresión en el momento del alta desarrollaron depresión mayor durante el primer mes.

Encontramos que en el momento del alta, las variables que se asociaron a la presencia de depresión fueron el sexo femenino (52 % - 27,5 %) ($p=0,02$), la viudedad (36% - 10%) ($p<0,001$), el vivir con los hijos (36% - 6,4%) ($p<0,001$) y la edad avanzada (76 - 70 años) ($p=0,02$). No se encontró ninguna relación con la gravedad del ictus determinada mediante la escala NIHSS, el grado de afectación funcional, la localización o el volumen del infarto (Tabla 1).

Las variables relacionadas con la presencia de depresión al mes fueron haber presentado depresión en el momento del alta (47,6% - 9,9%) ($p<0,001$), género femenino (60,9% - 21,0%) ($p<0,001$) y el vivir con los hijos (26,1% - 7,2%) ($p=0,01$). Al igual que en el caso de la depresión al alta, no se encontró ninguna relación entre la presencia de depresión y la gravedad del ictus, la localización o el volumen del infarto, sin embargo se observó que los pacientes con depresión al mes presentaban un peor pronóstico funcional (IB 70 [90, 100] vs, 100 [95, 100], $p=0,001$; ERm 2 [1, 3] vs, 1 [0, 2], $p=0,03$) (Tabla 2).

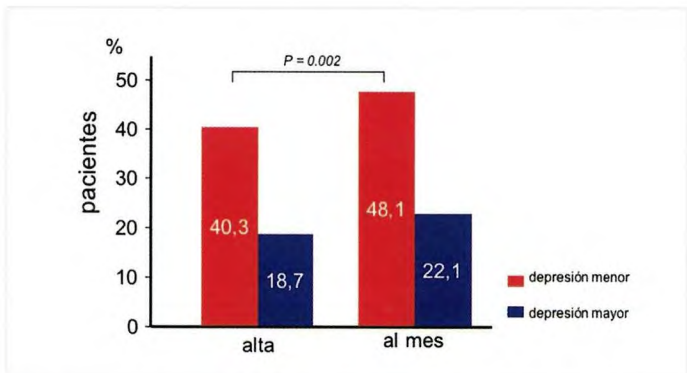


Fig. 1. Porcentaje de pacientes con diagnóstico de depresión mayor y menor en el momento del alta y al mes del ictus.

Tabla 1. Análisis univariado de depresión mayor al alta

	NO n=109	SI n=25	p
Edad	69 (DS = 7)	77 (DS = 8)	0,016
Sexo (% mujeres)	27,5	52,0	0,019
NIH al ingreso	2	3	0,470
Lateralización de la lesión(% izquierda)	48,6	52,0	0,466
Volumen del infarto (cc)	9,6 (DS = 13,6)	9,5 DS =19,9)	0,947
Leucoaraiosis (%)	19,3	32,2	0,573
Etiología (TOAST)			0,060
- Aterotrombótico (%)	13,7	4,0	
- Cardioembólico (%)	21,6	44,0	
- Lacunar (%)	27,5	32,0	
- Indeterminado (%)	37,3	20,6	
IL-6 (pg/mL)	18,2	16,2	0,972
ICAM-1 (ng/mL)	168,6	168,7	0,346
PCR (mg/dL)	0,46	0,90	0,364
BDNF (ng/mL)	12,9	13,6	0,565
NIH	1	0	0,969
BI	100	100	0,216
RS	2	3	0,213

Tabla 2. Análisis de depresión mayor al mes de ser dados de alta

	NO n=81	SI n=23	p
Edad	70 (DS = 9)	76 (DS = 10)	0,090
Sexo (% mujeres)	21,0	60,9	<0,0001
NIH al ingreso	2	4	0,072
Lateralización de la lesión (% izquierda)	53,2	56,5	0,486
Volumen del infarto (cc)	8,3 (DS = 11,7)	14,4 DS =23,2)	0,450
Leucoaraiosis (%)	21,0	17,4	0,919
Etiología (TOAST)			0,124
- Aterotrombótico (%)	15,8	4,3	
- Cardioembólico (%)	21,1	34,8	
- Lacunar (%)	25,0	39,1	
- Indeterminado (%)	38,2	21,7	
Depresión (%)	9,9	47,8	<0,0001
IL-6 (pg/mL)	18,8	16,2	0,435
ICAM-1 (ng/mL)	168,3	171,3	0,557
PCR (mg/dL)	0,43	0,99	0,168
BDNF (ng/mL)	13,5	11,4	0,365
NIH	1	1	0,301
BI	100	80	0,017
RS	1	2	0,093
NIH	0	0	0,259
BI	100	70	0,001
RS al mes	1	2	0,031

No encontramos una asociación significativa entre los distintos marcadores de estudiados y el diagnóstico de depresión tras el ictus, ni en el momento del alta, ni al mes. Así como tampoco con el factor neurotrófico del cerebro ni con las moléculas de adhesión intercelular.

■ Discusión

El 40,3% de los pacientes presentaban depresión en el momento agudo del ictus y de ellos el 19% desarrollan una depresión mayor. En comparación con los datos de otros estudios con población con ictus es un porcentaje relativamente bajo pero en una población con características semejantes a la nuestra, encontraron una prevalencia muy parecida (46% en el momento agudo) [24]. Y al igual que nosotros, tampoco vieron relación entre la presencia de depresión el subtipo de ictus o la localización de la lesión.

Nuestro estudio presenta limitaciones, la principal de las cuales es excluir a personas con alteraciones del lenguaje graves, alteraciones de conciencia o estados graves en los que se teme por la supervivencia del paciente. El no poder realizar una valoración objetiva del estado anímico del paciente en el momento del alta nos llevó a descartarlos, siendo conscientes de la infraestimación de las alteraciones del estado de ánimo que íbamos a obtener y un posible sesgo al hablar de la relación entre la gravedad del ictus y su relación con la depresión. No obstante, si encontramos relación entre la depresión y la puntuación en ambas escalas de dependencia funcional, lo que implica que al menos, la relación entre la dependencia funcional y la depresión es independiente de la gravedad del ictus. Otra limitación es el corto seguimiento de los pacientes, lo que nos impide valorar algunos aspectos psicológicos como el efecto que tiene la institucionalización en la depresión post ictus, ya que esta suele producirse tras un primer momento adaptación en la familia o en pacientes mas graves.

En nuestra muestra, al mes, aumenta significativamente el porcentaje de personas que presentan depresión. Aunque tradicionalmente se ha considerado como periodo de mayor riesgo de depresión tras ictus a los 3 primeros meses, una revisión muestra una ocurrencia similar en etapas tempranas, medias y largo tiempo después del ictus. Pero existen otros factores que pueden influir como son los criterios utilizados para el diagnóstico de depresión o el tipo de población utilizada [25], por lo que no disponemos de estudios de seguimiento válido para descartar que exista o no diferencias en la prevalencia de depresión a lo largo del tiempo, como sucede en nuestra muestra.

No debemos olvidar que aquellas personas que no acudieron a la revisión al mes, muchas de ellas ya presentaban depresión en el momento del alta por lo que podemos pensar que este porcentaje sea aún mayor. E incluso al presentar un porcentaje de depresión mayor de lo esperado, nos hace plantearnos la hipótesis de que la depresión misma no sea un factor implicado en el absentismo de la consulta de revisión, aunque necesitaríamos nuevos estudios que nos permitieran hacer dicha afirmación.

Al igual que sucede en la población general [26] y en la depresión postictus [27] aparece más frecuentemente en mujeres ($p=0,019$). A pesar de que otros estudios en depresión postictus no encontraran dicha asociación [28,29].

La depresión en el momento del alta tiende a producirse en pacientes con mayor afectación en las escalas funcionales, sin alcanzar diferencias significativas, pero al mes del ictus observamos una asociación significativa con peor pronóstico funcional ($p=0,031$), sin mayor déficit neurológico ($p=0,259$). Este es un punto controvertido en el análisis de la depresión postictus ya que hay autores que han publicado estos mismos resultados [3] mientras otros demuestran una asociación entre la depresión y la gravedad del infarto [30].

Creemos que la relación que hemos encontrado entre vivir con los hijos y presentar depresión en el momento del alta y al mes, puede estar influida por una asociación de distintas variables como la discapacidad, la viudedad, enfermedad o discapacidad del conyuge, etc, lo que hace que dicha relación sea directamente por convivir con los hijos, sino mas bien por aquello que hace que los hijos decidan que sus padres deben vivir con ellos.

Las concentraciones de marcadores de inflamación (IL-6, ICAM-1), de neuroprotección (BDNF) son independientes de la presencia o del desarrollo de depresión mayor. Así mismo, tampoco encontramos relación entre los niveles de PCR. Incluso incluyendo como variable el consumo de estatinas. En la literatura encontramos datos que apoyan estos resultados en otras poblaciones. En el estudio Rotterdam [5], en una muestra de 3884 adultos mayores de 60 años, no vieron asociación entre los niveles de PCR y la depresión. Tampoco en las alteraciones coronarias se han encontrado diferencias entre los niveles de PCR, IL-6 y TNF-alfa comparando pacientes con y sin depresión tras infarto de miocardio [30].

Los pacientes que desarrollan depresión tras el ictus, presentan un peor pronóstico funcional, independiente del grado de afectación neurológica y de la localización de la lesión. Sin embargo no hemos encontrado una asociación entre el desarrollo de depresión y los marcadores de inflamación en los pacientes que han sufrido un ictus. ■

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gordon WA, Hibbard MR. Poststroke depression: an examination of the literature. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78:658-63.
2. Starkstein SE, Robinson RG. Depression following cerebrovascular lesions. *Semin Neurol* 1990; 10:247-53.
3. Herrmann M, Bartels C, Schumacher M, Wallesch C, W. Poststroke depression, Is there a pathoanatomic correlate for depression in the postacute stage of stroke? *Stroke* 1995; 26:850-6.
4. Connor TJ, Leonard B. Depression, stress and immunological activation: The role of cytokines in depressive disorders. *Life Sciences* 1998; 62:583-6.
5. Tiemeier H, Hofman A, van Tuijl HR, Kiliaan AJ, Meijer J, Breteler MM. Inflammatory proteins and depression in the elderly. *Epidemiology* 2003; 14:103-7.
6. Maes M, Vandoelaeghe E, Ranjan R, Bosmans E, Bergmans R, Desnyder R. Increased serum interleukin-1-receptor-antagonist concentrations in major depression. *J Affect Disord* 1995; 36:29-36.
7. Dentino AN, Pieper CF, Rao MK, Currie MS, Harris T, Blazer DG, et al. Association of interleukin-6 and other biologic variables with depression in older people living in the community. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47:6-11.
8. Penninx BW, Kritchewsky SB, Yaffe K, Newman AB, Simonsick EM, Rubin S, et al. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the Health, Aging and Body Composition study. *Biol Psychiatry* 2003; 54:566-72.
9. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohou C, Tsetsekou E, Papageorgiou C, Christodoulou G, et al. ATTICA study, Inflammation, coagulation, and depressive symptomatology in cardiovascular disease-free people: the ATTICA study. *Eur Heart J* 2004; 25:492-9.
10. Ford DE, Erlinger TP. Depression and C-reactive protein in US adults: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2004; 164:1010-4.
11. Danner M, Kasl SV, Abramson JL, Vaccarino V. Association between depression and elevated C-reactive protein. *Psychosom Med*, 2003; 65:347-56.
12. Kuo HK, Yen CJ, Chang CH, Kuo CK, Chen JH, Sorond F. Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders and depression in the general population: systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2005; 4:371-80.
13. Saarelainen T, Hendolin P, Lucas G, Koponen E, Sairanen M, MacDonald E, et al. Activation of the TrkB neurotrophin receptor is induced by antidepressant drugs and is required for antidepressant-induced behavioral effects. *J Neurosci* 2003; 23:349-57.
14. Castren E. Neurotrophic effects of antidepressant drugs. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4:58-64.
15. Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum BDNF levels in major depression. *Psychiatry Research* 2002; 109:143-9.
16. Sairanen M, Lucas G, Ernfors P, Castren M, Castren E. Brain-Derived Neurotrophic Factor and antidepressant drugs have different but coordinated effects on neuronal turnover, proliferation, and survival in the adult Dentate Gyrus. *J Neurosci* 2005; 25:1089-94.
17. Lesperance F, Frasere-Smith N, Theroux P, Irwin M. The association between major depression and levels of soluble intercellular adhesion molecule 1, Interleukin-6 and C-Reactive Protein in patients with recent acute coronary syndromes. *Am J Psychiatry* 2004; 161:271-7.
18. Apells A, Bar FW, Bar J, Bruggeman C, de Baets M. Inflammation, depressive symptomatology, and coronary artery disease. *Psychosom Med* 2000; 62:601-5.
19. Miller GE, Stetler CA, Carney RM, Freedland KE, Banks WA. Clinical depression and inflammatory risk markers for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1279-83.
20. Spalleta G, Bossu P, Ciaramella A, Bria P, Caltagirone C, Robinson RG. The etiology of poststroke depression: a review of the literature and a new hypothesis involving inflammatory cytokines. *Mol Psychiat* 2006; 11:984-91.
21. Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Prous Science, Barcelona 2004.
22. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial, TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24:35-41.
23. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20:864-70.
24. Caeiro L, Ferro JM, Santos CO, Figueira ML. Depression in acute stroke. *J Psychiatry Neurosci* 2006; 31:377-83.
25. Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS. Frequency of depression after stroke. A systematic review of observational studies. *Stroke* 2005; 36:1330-40.
26. Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet* 2005; 365:1961-70.

27. Carod-Artal FJ. Depresión postictus (I), Epidemiología, criterios diagnósticos y factores de riesgo. *Rev Neurol* 2006; 42:169-75.
28. Naess H, Nyland H, Thomassen L, Aarseth J, Myhr KM. Mild depression in young adults with cerebral infarction at long-term follow-up: A population-based study. *Eur J Neurol* 2005; 12:194-8.
29. Berg A, Palomäki H, Lehtihalmes M, Lönnqvist J, Kaste M. Poststroke Depresión. An 18-Month Follow-Up. *Stroke* 2003; 34:138-43.
30. Schins A, Tulner D, Lousberg R, Kenis G, Delanghe J, Crijns HJ, et al. Inflammatory markers in depressed post-myocardial infarction patients. *J Psychiat Res* 2005; 39:137-44.

Conflicto de intereses

Los autores no hemos recibido ayuda económica alguna para la realización de este trabajo. Tampoco hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial. Ninguna entidad comercial ha pagado, ni pagará, a fundaciones, instituciones educativas u otras organizaciones sin ánimo de lucro a las que estamos afiliados.

Detección y aislamiento de células inmaduras neuronales a partir de líneas celulares de tumores del sistema nervioso

Detection and isolation of immature neural cells from tumoral cell lines of the nervous system

Lázcoz P ^{1,2}, Balbuena J ¹, Enguita M ¹, Castresana JS ¹

¹ Unidad de Biología de Tumores Cerebrales, Universidad de Navarra, Pamplona. ² Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Pública de Navarra, Pamplona

Beca de Investigación de Fundación MAPFRE, 2006.

Resumen

Introducción: Hoy se sugiere que la teoría de carcinogénesis establecida en las últimas décadas, según la cual el cáncer se produce por el acúmulo de mutaciones en proto-oncogenes y genes supresores de tumores podría cuestionarse, a favor de una teoría más completa que incluya la participación de las denominadas células stem tumorales. Estas células poseerían la capacidad de iniciar y mantener el tumor, además de su propia capacidad de diferenciación y autorrenovación.

Objetivo: Determinar el fenotipo de marcadores de diferenciación y la posible existencia de células inmaduras (tal vez células stem) en las líneas celulares de tumores del sistema nervioso.

Material y métodos: Se estudió el nivel de expresión de los genes CD133, nestina, Musashi-1, FAS, NCAM1 y GFAP en 27 líneas celulares de tumores del sistema nervioso mediante RT-PCR semicuantitativa y citometría. La línea de neuroblastoma IMR-32 fue sometida a separación celular mediante SdFFF.

Resultados: Hemos podido separar diferentes subclones o células en diferentes estadios de diferenciación en la línea de neuroblastoma IMR-32. La correcta tipificación de estas líneas celulares podría ser relevante para establecer tratamientos quimioterápicos o de terapia génica, específicamente dirigidos contra los subclones celulares más inmaduros, que podrían corresponder (o no) a células stem tumorales.

Palabras clave:

Células madre tumorales, tumores cerebrales, neuroblastoma, CD133, SdFFF.

Abstract

Introduction: Nowadays it is suggested that the theory of carcinogenesis established along the last decades, according to which cancer is produced by the accumulation of mutations in proto-oncogenes and tumor suppressor genes might be questioned in favor of a more complete theory that includes the participation of the so called tumor stem cells. These cells would represent those in charge of initiating and maintaining the tumor; with their own capacity of differentiation and autorenewal.

Objective: To determine the phenotype of differentiation markers and the possible existence of immature cells (maybe stem cells) in cell lines of tumors of the nervous system.

Material and methods: The level of expression of CD133, nestine, Musashi-1, FAS, NCAM1 and GFAP genes was studied in 27 cell lines of tumors of the nervous system by semiquantitative RT-PCR and cytometry. The neuroblastoma cell line IMR-32 was subjected to cell separation by SdFFF.

Results: We could separate different subclones or cells in different stages of differentiation in the neuroblastoma cell line IMR-32. The correct description of these cells might be relevant to set up chemotherapeutic or gene therapy treatments specifically targeted against the most immature subclones, that might correspond (or not) to tumor stem cells.

Key words:

Tumor stem cells, brain tumors, neuroblastoma, CD133, SdFFF.

Correspondencia

J. Sáez Castresana
Unidad de Biología de Tumores Cerebrales
Universidad de Navarra
Irunlarrea 1. 31008 Pamplona
jscastresana@unav.es

Introducción

Los tumores del sistema nervioso debido a su rápido crecimiento y tendencia a metastatizar son tumores difícilmente tratables, y frecuentemente conducen a la muerte del paciente. Por ejemplo, el tiempo medio de supervivencia de un paciente con glioblastoma multiforme, tumor cerebral maligno más frecuente en adultos, es de tan sólo 10 a 12 meses. En el caso del meduloblastoma, tumor cerebral maligno más frecuente en niños, el pronóstico es más favorable. Tratamientos combinados de quimioterapia y radioterapia junto con la cirugía consiguen salvar a más de la mitad de los enfermos [1]. Asimismo, el neuroblastoma, tumor sólido maligno extracraneal más frecuente durante la infancia, produce el 15 % de las muertes debidas al cáncer en niños [2].

Desde hace algunos años se viene desarrollando la hipótesis de las «células madre tumorales», según la cual no todas las células presentes en un tumor tienen la misma capacidad de proliferar y mantener el crecimiento del mismo. Tan sólo una pequeña fracción de células del tumor, denominadas «células madre tumorales», poseerían una elevada capacidad de proliferación y autorrenovación. El resto de células perderían dicha capacidad, diferenciándose hacia células tumorales cuyo fenotipo sería el característico del tumor [3]. Se ha determinado la presencia de estas células en cáncer de mama, leucemia y tumores cerebrales, entre otros [4-6]. Se cree que estas células madre tumorales al igual que las células madre son resistentes al tratamiento quimioterápico, de ahí la importancia de su estudio para poder diseñar tratamientos más eficaces que erradiquen completamente el tumor y eviten las recidivas [7-10].

En lo que respecta a los tumores del sistema nervioso existen evidencias que indican que las células madre tumorales se originarían a partir de células madre neurales o de precursores neurales [1, 11]. De hecho, existen estudios que describen la presencia en tumores cerebrales de un pequeño número de células con propiedades similares a las de las células madre neurales [12-16]. Estas células tienen capacidad de proliferación, autorrenovación y diferenciación «*in vitro*». La identificación y caracterización «*in vitro*» de células madre tumorales en tumores cerebrales humanos se llevó a cabo por primera vez en función de la expresión de CD133 [13], glicoproteína de membrana cuya expresión fue descrita previamente en células madre neurales [17]. Estas células, denominadas *brain tumor stem cells* o BTSC, están presentes en tumores cerebrales tanto en niños como en adultos [18]. Las BTSC expresan además otros marcadores característicos de las células

madre neurales, como nestina, musashi-1, bmi-1 y sox-2 [1,13,14,19-21].

La mayoría de los estudios realizados hasta la fecha se basan en el aislamiento y caracterización de células madre tumorales a partir de tumores primarios. Sin embargo, recientemente se ha observado la presencia de estas células en líneas celulares tumorales de neuroblastoma, glioblastoma, tumor de próstata y mama, entre otros, llegándose en muchos de los casos a su aislamiento [7, 13-25]. Se han descrito diferentes técnicas que permiten el aislamiento de células madre tumorales, como son: MACS, SdFFF y FACS [13,26,27]. La SdFFF (*sedimentation field flow fractionation*) es un método de separación similar a la cromatografía. Basándose en las propiedades físicas de las células (tamaño, densidad y forma) esta técnica permite separar los distintos tipos celulares manteniendo íntegras sus cualidades y su viabilidad. El principio fundamental de esta técnica consiste en una elución diferencial de las células en un líquido (fase móvil) que transcurre por un canal. Los distintos tipos celulares, dependiendo de sus características físicas, responden de distinta manera a la aplicación de una fuerza de gravedad mayor que la de la Tierra, aplicada ésta perpendicularmente a la dirección del flujo de la fase móvil. En función de esta respuesta las células migran a distintas velocidades a lo largo del canal y son recogidas a distintos tiempos. De este modo las células más pequeñas y de mayor densidad se recogen en primer lugar, mientras que las células de mayor tamaño y menor densidad son retenidas durante más tiempo y son recogidas al final [28-32].

Los objetivos de este estudio fueron los siguientes: 1) determinar el grado de diferenciación celular presente en líneas celulares de neuroblastoma, glioblastoma y meduloblastoma; 2) determinar la presencia de células madre tumorales en las líneas celulares tumorales en función de la expresión de CD133; 3) Aislar las diferentes subpoblaciones celulares presentes en la línea celular de neuroblastoma IMR-32 mediante SdFFF.

Material y métodos

Líneas celulares

El estudio se llevó a cabo sobre un total de 12 líneas celulares de neuroblastoma (SK-N-DZ, SK-N-SH, SK-N-Be(2), SK-N-FI, BE(2)C, MC-IXC, IMR-32, Kelly, SIMA, SH-SY5Y, SK-N-MC, y MHH-NB-11), 9 de glioblastoma (A-172, U87MG, T98G MOG-G-CCM, CCF-STTG1, SW-1088, SW-1783, LN-405 y GOS3) y 6 de meduloblastoma (PFSK-1, Daoy, TE671, TE671 sub2, SK-PN-DW y

D283Med). Estas líneas celulares se obtuvieron desde la American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA), el Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ, Braunschweig, Germany) y la European Collection of Cell Cultures (ECACC, London, UK). Fueron cultivadas en condiciones standard utilizando DMEM o RPMI como medio de cultivo dependiendo de la línea celular.

Extracción de RNA

El RNA de las líneas celulares se extrajo utilizando el QuickPrep™ Total RNA Extraction Kit (Amersham Biosciences, Buckinghamshire, UK) siguiendo las instrucciones del mismo.

RT-PCR

La retrotranscripción se realizó partiendo de 1 μ g de RNA total al que se le añadió 1 μ l (250 ng) de hexámeros aleatorios, 1 μ l de 10 mM dNTPs y agua estéril hasta un volumen final de 12 μ l. Se incubó la mezcla a 65°C durante 5 min. Posteriormente, se añadieron 4 μ l de tampón 5X y 2 μ l de 0,1M DTT y se incubó durante 2 min a 42°C, tras lo cual se añadió 1 μ l (200 unidades) de la enzima Retrotranscriptasa Superscript™ RT (Invitrogen™, Life Technologies, Carlsbad, CA). Finalmente se inhibió la actividad enzimática de la retrotranscriptasa a 70°C durante 15 min.

Se estudió el nivel de expresión de los genes CD133, nestina, Musashi-1, FAS, NCAM1 y GFAP mediante RT-PCR semicuantitativa. Para ello se diseñaron oligonucleótidos específicos de cada gen con el programa Beacon Designer (Premier Biosoft Internacional, Palo Alto, CA, USA), según se describen en la Tabla 1. Las PCRs se realizaron partiendo de 75 ng de cDNA que se amplificaron en un volumen final de 25 μ l junto con 1,5-2,5 mM MgCl₂, tampón 1X, 0,2 mM de cada dNTP, 5 pmoles de cada oligonucleótido y una unidad de Amplitaq Gold™ (Ap-

plied Biosystems, Foster City, CA, USA). La temperatura de anillamiento varió entre 51 y 60°C dependiendo del gen estudiado.

Citometría de flujo

Se estudió la expresión a nivel proteico de los genes CD133, nestina, Musashi-1, FAS, NCAM1, GFAP y β tubulin III mediante citometría de flujo.

En el caso de los marcadores de membrana CD133/1 (Miltenyi Biotec, 1:11), FAS (Serotec, 1:100) y NCAM1 (Chemicon, 1:100), se incubaron un millón de células en presencia del anticuerpo primario diluido en PBS con un 0,5% de BSA y 2 mM de EDTA a 4°C durante 10-30 min. Posteriormente, se centrifugó y lavó el precipitado celular con la solución de marcaje. En el caso de FAS y NCAM1 se incubó con los anticuerpos secundarios Cy2-Donkey anti-mouse IgG (Jackson ImmunoResearch) y FITC-Donkey anti-rabbit IgG (Jackson ImmunoResearch) diluidos 1:100 en solución de marcaje durante 30 min a 4°C. Finalmente, se centrifugó, se lavó el precipitado celular y se resuspendió en PBS. La expresión de los marcadores intracelulares nestina (Chemicon, 1:100), Musashi-1 (Chemicon, 1:50), GFAP (Chemicon, 1:1000) y β tubulina III (Chemicon 1:100) se analizó siguiendo las instrucciones del Fixation/Permeabilization Solution Kit (BD Biosciences). Las células se analizaron en un citómetro COULTER EPIS XL de Beckman Coulter.

SdFFF

La línea celular de neuroblastoma IMR-32 se cultivó a 1/3 de confluencia durante 72 h para posteriormente ser sometida a SdFFF. Las condiciones de separación fueron: 10g; 1,2 ml/min; 4.106 células. Se recogieron tres fracciones celulares a distintos tiempos de elución dejando un espacio de 15 segundos entre cada fracción y la siguiente, para así obtener una mayor pureza de separación (Figura 1).

Tabla 1. Cebadores y condiciones empleados en las RT-PCRs.

Gen	Cebador sentido (5'-3')	Cebador antisentido (5'-3')	Tamaño (pb)	T (°C)	Ciclos
CD133	GCTGATGTTGAAACTGCTTGAG	TGGTGCCGTTGCCTTGG	152	55	30
nestin	GTGGCTCCAAGACTTCC	GCACAGGTGTCTCAAGG	153	55	30
Musashi-1	CCCTGGCTACACCTACC	AGGCAGTGAGAGGAATGG	101	53	32
Fas	GCCAATTCTGCCATAAGC	TTGTCTGTGTACTCCTTCC	115	51	35
NCAM1	GAATGCCACCGCCAACC	CAGCCTCGTCGTTCTTATCC	188	55	32
GFAP	ACGCAGTATGAGGCAATGG	CGGTAGTCGTTGGCTTCG	140	56	30
TFR	GTCAATGTCCCAAACGTCACCAGA	ATTCGCGGAATGCTGAGAAAACAGACAGA	298	60	30

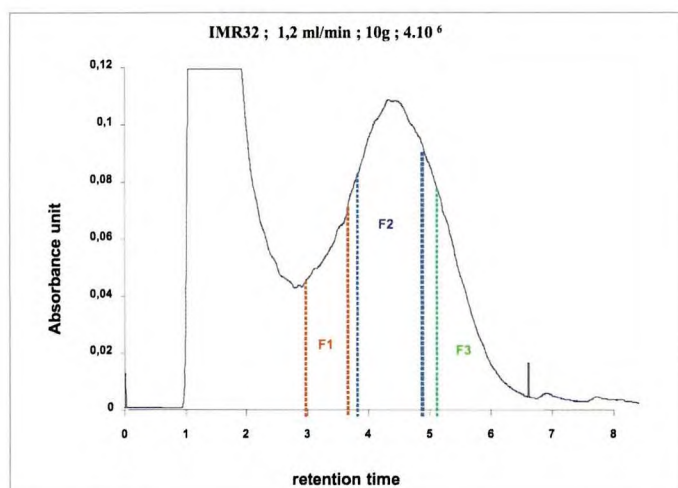


Fig. 1. Condiciones empleadas en la SdFFF.

Resultados

RT-PCR

Mediante RT-PCR se observó expresión de CD133 en todas las líneas celulares de neuroblastoma, a excepción de SK-N-FI y MHH-NB-11. Asimismo, estas líneas celulares expresaron nestina, NCAM1, Fas y Musashi 1, mientras que tan solo Kelly y Be(2)C mostraron expresión, aunque débil, de GFAP (Tabla 2, Figura 2). Todas las líneas celulares de meduloblastoma mostraron expresión de CD133, nestina, NCAM1, Fas y Musashi-1. Sin embargo, sólo se observó expresión de GFAP en Daoy y TE671 (Tabla 2). En lo que respecta a las líneas celulares de glioblastoma sólo SW1088 mostró expresión de CD133. Todas ellas expresaron nestina y Musashi-1. No se observó expresión de

Tabla 2. Expresión de CD133, nestina, NCAM1, Fas, Musashi-1 y GFAP mediante RT-PCR, en líneas celulares de neuroblastoma, meduloblastoma y glioblastoma.

Línea celular	CD133	nestin	NCAM1	Fas	Musashi-1	GFAP
Kelly	+	+	+	+	+	-/+
SIMA	+	+	+	+	+	-
MC-IXC	-/+	-/+	-/+	+	+	-
SK-N-FI	-	+	+	+	+	-
SH-SY5Y	+	+	+	-/+	+	-
SK-N-SH	-/+	+	+	+	+	-
SK-N-MC	+	-/+	-/+	+	+	-
IMR-32	-/+	+	+	+	+	-
MHH-NB-11	-	+	+	+	+	-
SK-N-Be(2)	-/+	+	+	+	+	-
SK-N-DZ	+	+	+	+	+	-
BE(2)-C	+	+	+	+	+	-/+
PFSK-1	+	+	+	-/+	-/+	-
Daoy	-/+	-/+	+	+	+	-/+
TE671	+	+	+	-/+	+	+
TE671 Sub2	+	+	+	-/+	+	-
SK-PN-DW	-/+	-/+	+	+	+	-
D283Med	+	+	+	+	+	-
A-172	-	+	+	+	+	-
GOS 3	-	+	-	+	+	+
T98G	-	+	-	+	+	-
LN405	-	+	+	+	+	-
SW1088	+	+	+	-	+	-
SW1783	-	+	+	+	+	-
MOG-G-CCM	-	+	+	+	+	+
CCF-STTG1	-	+	+	+	+	+
U87MG	-	+	+	+	+	+

(-: no se expresa; +: se expresa; -/+: expresión débil)

Tabla 3. Expresión de CD133, nestina, NCAM1, Fas, Musashi-1, GFAP y β tubulin III mediante citometría de flujo en líneas celulares de neuroblastoma, meduloblastoma y glioblastoma.

Línea celular	CD133	nestin	NCAM1	Fas	Musashi-1	GFAP	β Tubulin III
Kelly	0	31,7	21,5	0	1,4	0	82,3
SIMA	33	62,8	57,3	4,2	84	0	81,6
MC-IXC	0	2,3	0,9	0	16,6	0	21
SK-N-FI	0	39,4	20,9	0	3	0	47,1
SH-SY5Y	2,7	63,2	7,9	5	11	0	24
SK-N-SH	8,2	92,3	3,7	4,7	0	0	83
SK-N-MC	6,4	9,3	3,9	0	0	0	25,8
IMR-32	0	27	29	0	3	0	27
MHH-NB-11	0	49,4	29,4	0	1	0	53,8
SK-N-Be(2)	0	88	9,3	0	5,1	0	90
SK-N-DZ	28,3	53,4	53,5	0	87,8	0	75,5
BE(2)-C	0	17,5	13,9	0	7,3	0	46,1
PFSK-1	0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Daoy	1,2	n.a.	5,4	3,8	0	0	n.a.
TE671	65,8	87,7	n.a.	n.a.	1,5	6,4	48,6
TE671 Sub2	38,4	48,5	3,3	n.a.	0	0	40,6
SK-PN-DW	0	9,9	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	23,6
D283Med	82,9	76,3	1,6	0	64,6	3,1	68,1
A-172	n.a.	n.a.	n.a.	3,9	n.a.	n.a.	n.a.
GOS 3	0	n.a.	0	0	n.a.	n.a.	n.a.
T98G	0	n.a.	0	0	n.a.	n.a.	n.a.
LN405	0	n.a.	n.a.	+	n.a.	n.a.	n.a.
SW1088	0	n.a.	0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
SW1783	n.a.	n.a.	0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
MOG-G-CCM	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
CCF-STTG1	n.a.	n.a.	0	0	n.a.	n.a.	n.a.
U87MG	0	n.a.	0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Datos expresados como porcentaje de células que expresan los diferentes marcadores.

n.a.: no analizada

NCAM1 en GOS 3 y T98G. La línea celular SW1088 no mostró expresión de Fas. Por último, cuatro de las nueve líneas celulares de glioblastoma expresaron GFAP (Tabla 2).

Citometría de flujo

La expresión a nivel proteico de los diferentes marcadores se estudió por citometría de flujo. Los resultados variaron dependiendo de las líneas celulares estudiadas y de los marcadores (Figura 3). Los resultados se resumen en la Tabla 3.

SdFFF

Se sometió a la línea celular de neuroblastoma IMR-32 a SdFFF obteniéndose 3 fracciones celulares con características morfológicas diferentes. La fracción 1 poseía células pequeñas y redondas con morfología de neuroblasto. La fracción 2 con-

tenía los dos tipos celulares característicos de la línea celular, es decir tanto células con aspecto de neuroblasto como células fibroblastoideas. Por último, en la fracción 3 predominaban las células fibroblastoideas de mayor tamaño (Figura 4).

Discusión

Funcionalmente, las células madre se definen como células multipotenciales capaces de autorrenovarse y dar lugar por diferenciación a los más de 200 tipos de tejidos diferentes que forman un organismo [33-35]. La existencia de células madre neurales en el cerebro adulto se puso definitivamente en evidencia en la pasada década [36-38], aunque los primeros descubrimientos se remontan a los años 60 cuando se sugería la posibilidad de que existiera neurogénesis en el cerebro adulto [39]. El sistema de cultivo de neuroesferas

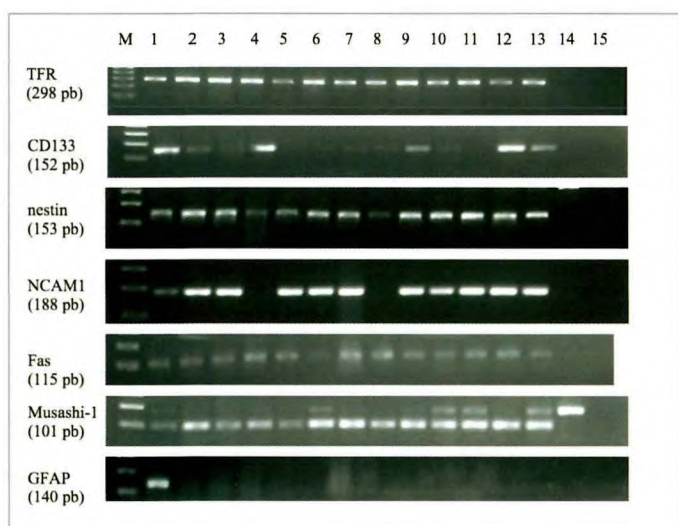


Fig. 2. Expresión de CD133, nestin, NCAM1, Fas, Musashi1 y GFAP en líneas celulares de neuroblastoma. Geles de agarosa al 2,5% teñido con bromuro de etidio (0,1 µg/ml). M: marcador de peso molecular (1Kb Plus DNA Ladder, Invitrogen). 1: cDNA de tejido pulmonar normal o de cerebro normal (control positivo de expresión normal). 2: Kelly. 3: BE(2)-C. 4: SK-N-MC. 5: SK-N-FI. 6: SK-N-Be(2). 7: IMR-32. 8: MC-IXC. 9: SH-SY5Y. 10: SK-N-SH. 11: MHH-NB-11. 12: SIMA. 13: SK-N-DZ. 14: DNA genómico. 15: agua.

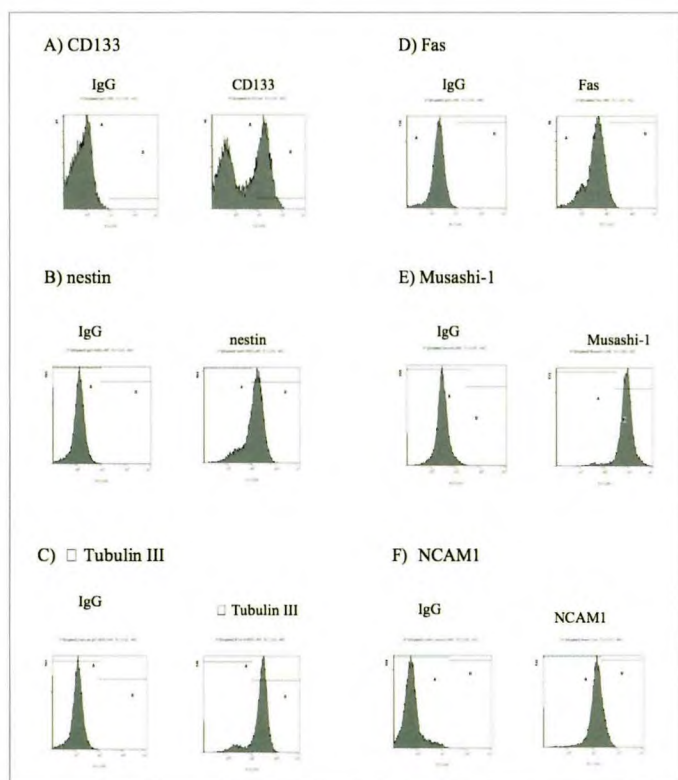


Fig. 3. Estudio por citometría de flujo de la expresión de CD133, nestina, βTubulin III, NCAM1, Fas y Musashi-1 en la línea celular de neuroblastoma IMR-32.

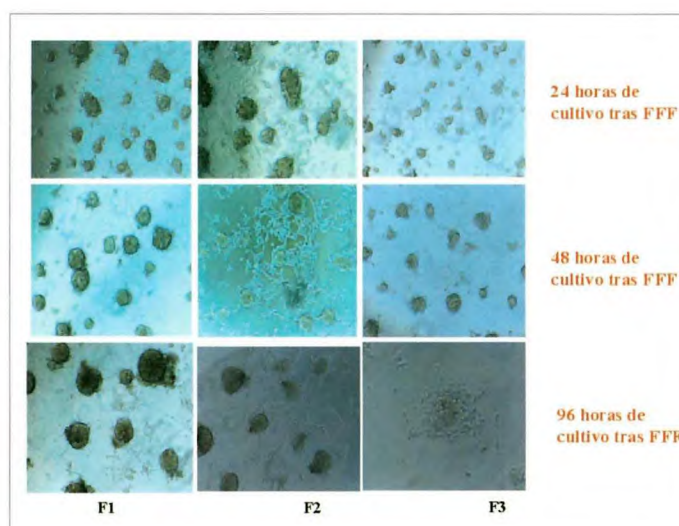


Fig. 4. Morfología de las diferentes fracciones obtenidas de la línea celular IMR-32 mediante SdFFF tras 96 horas de cultivo.

[40] ha permitido la identificación y caracterización de las células madre neurales *«in vitro»*. Asimismo, en los últimos años se están aislando estas células en función de la expresión de marcadores presentes en la membrana celular [17].

El concepto de célula madre tumoral surge tras la observación de una elevada similitud entre los mecanismos de autorrenovación de las células madre y de las células tumorales [34,41]. En tumores hematológicos como la leucemia y el mieloma múltiple [42,43], al igual que en tumores sólidos como el cáncer de mama [4], se han aislado un pequeño número de células dentro de la masa tumoral con un elevado potencial de autorrenovación, siendo estas células las únicas capaces de originar y mantener el tumor. Debido a que las células madre somáticas pueden autorrenovarse y mantener un equilibrio entre la autorrenovación y la diferenciación, el cáncer podría definirse como una patología causada por una disregulación del proceso de autorrenovación [34].

En el caso de los tumores del sistema nervioso se habla de las *brain tumor stem cells* o BTSC. Estas células estarían presentes tanto en tumores infantiles como en tumores de adultos, presentando capacidad de proliferación, autorrenovación y diferenciación *«in vitro»*. Además expresan marcadores típicos de células madre neurales como la nestina y CD133. La existencia de estas células podría explicar la resistencia de estos tumores al tratamiento con algunos fármacos y la aparición de recidivas. Por ello, el aislamiento y caracterización de estas BTSC es necesaria para crear nuevas drogas más eficaces y encontrar nuevas dianas terapéuticas [44-46] más eficaces contra estos tumores.

Nuestros resultados sugieren la existencia de diferentes subpoblaciones celulares con distintos grados de diferenciación, en líneas celulares de glioblastoma, meduloblastoma y neuroblastoma. En el caso de las líneas de neuroblastoma y meduloblastoma casi todas mostraron expresión de CD133 e incluso algunas de ellas revelaron por citometría de flujo la existencia de dos subpoblaciones diferentes. Estos datos parecen indicar la presencia de células madre tumorales o al menos de células tumorales inmaduras en líneas celulares de tumores del sistema nervioso, lo que concuerda con diversos estudios que afirman la presencia de este tipo de células en líneas celulares [7, 22, 24, 25]. ■

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oliver TG, Wechsler-Reya RJ. Getting at the root and stem of brain tumors. *Neuron* 2004; 42: 885-8.
2. Grosfeld JL. Risk-based management of solid tumors in children. *Am J Surg* 2000; 180:322-7.
3. Dirks PB. Brain tumor stem cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11:12-3.
4. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 3983-8.
5. Liu BB, Qin LX, Liu YK. Adult stem cells and cancer stem cells: tie in or tear apart? *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; 131:631-8.
6. Bonnet D. Leukemic stem cells show the way. *Folia Histochem Cytobiol* 2005; 43: 183-6.
7. MacKenzie IC. Retention of stem cell patterns in malignant cell lines. *Cell Prolif* 2005; 38:347-55.
8. Blagosklonny MV. Target for cancer therapy: proliferating cells or stem cells. *Leukemia* 2006; 20:385-91.
9. Behbod F, Rosen JM. Will cancer stem cells provide new therapeutic targets? *Carcinogenesis* 2005; 26:703-11.
10. Dean M. Cancer stem cells: redefining the paradigm of cancer treatment strategies. *Mol Interv* 2006; 6:140-8.
11. Holland EC. Gliomagenesis: genetic alterations and mouse models. *Nat Rev Genet* 2001; 2:120-9.
12. Hemmati HD, Nakana I, Lazareff JA, Masterman-Smith M, Geschwind DH, Bronner-Fraser M, et al. Cancerous stem cells can arise from pediatric brain tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:15178-83.
13. Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, Bonn VE, Hawkins C, Squire J, et al. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res* 2003; 63:5821-8.
14. Ignatova TN, Kukekov VG, Laywell ED, Suslov ON, Vriornis FD, Steindler DA. Human cortical glial tumors contain neural stem-like cells expressing astroglial and neuronal markers in vitro. *Glia* 2002; 39:193-206.
15. Galli R, Binda E, Orfanelli U, Cipelletti B, Gritti A, De Vitis S, et al. Isolation and characterization of tumorigenic, stem-like neural precursors from human glioblastoma. *Cancer Res* 2004; 64:7011-21.
16. Uchida K, Mukai M, Okano H, Kawase T. Possible oncogenicity of subventricular zone neural stem cells: case report. *Neurosurgery* 2004; 55:977-8.
17. Uchida N, Buck DW, He D, Reitsma MJ, Masek M, Phan TV, et al. Direct isolation of human central nervous system stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:14720-5.
18. Singh SK, Clarke ID, Hide T, Dirks PB. Cancer stem cells in nervous system tumors. *Oncogene* 2004; 23:7267-73.
19. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, et al. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature* 2004; 432:396-401.
20. Leung C, Lingbeek M, Shakhova O, Liu J, Tanger E, Saremaslani P, et al. Bmi1 is essential for cerebellar development and is overexpressed in human medulloblastomas. *Nature* 2004; 428:337-41.
21. Pilkington GJ. Cancer stem cells in the mammalian central nervous system. *Cell Prolif* 2005; 38:423-33.
22. Locke M, Heywood M, Fawell S, MacKenzie IC. Retention of intrinsic stem cell hierarchies in carcinoma-derived cell lines. *Cancer Res* 2005; 65:8944-50.
23. Welm B, Behbod F, Goodell MA, Rosen JM. Isolation and characterization of functional mammary gland stem cells. *Cell Prolif* 2003; 36(Suppl 1):17-32.
24. Kondo T, Setoguchi T, Taga T. Persistence of a small subpopulation of cancer stem-like cells in the C6 glioma cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:781-6.
25. Walton JD, Kattan DR, Thomas SK, Spengler BA, Guo HF, Biedler JL, et al. Characteristics of stem cells from human neuroblastoma cell lines and in tumors. *Neoplasia*. 2004; 6: 838-845.
26. Hirschmann-Jax C, Foster AE, Wulf GG, Nuchtern JG, Jax TW, Gobel U, et al. A distinct «side population» of cells with high drug efflux capacity in human tumor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:14228-33.
27. Lautrette C, Cardot PJ, Vermot-desroches C, Wijdenes J, Jauberteau MO, Battu S. Sedimentation field flow fractionation purification of immature neural cells from a human tumor neuroblastoma cell line. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003; 791:149-60.
28. Metreau JM, Gallet S, Cardot PJ, Le Maire V, Dumas F, Hervann A, et al. Sedimentation field-flow fractionation of cellular species. *Anal Biochem* 1997; 251:178-86.
29. Assidjo E, Chianea T, Dreyfuss MF, Cardot PJ. Validation

- procedures of sedimentation field-flow fractionation techniques for biological applications. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1998; 709:197-207.
30. Battu S, Roux A, Delebasee S, Bosgiraud C, Cardot PJ. Sedimentation field-flow fractionation device cleaning, decontamination and sterilization procedures for cellular analysis. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2001; 751:131-41.
 31. Comte I, Battu S, Mathonnet M, Bessette B, Lalloue F, Cardot P, et al. Neural stem cell separation from the embryonic avian olfactory epithelium by sedimentation field-flow fractionation. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2006; 843:175-82.
 32. Begaud-Grimaud G, Battu S, Liagre B, Leger DY, Beneytout JL, Cardot PJ. Pre-apoptotic sub-population cell sorting from diosgenin apoptosis induced 1547 cells by Sedimentation Field-Flow Fractionation The effect of channel thickness on sorting performance. *J Chromatogr A* 2006; 1128:194-202.
 33. Fuchs E, Segre JA. Stem cells: a new lease on life. *Cell* 2000; 100:143-55.
 34. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414:105-11.
 35. Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell* 2000; 100:157-68.
 36. Gage FH. Mammalian neural stem cells. *Science* 2000; 287:1433-8.
 37. Gage FH. Neurogenesis in the adult brain. *J Neurosci* 2002; 22:612-3.
 38. Temple S. The development of neural stem cells. *Nature* 2001; 414:112-7.
 39. Gross CG. Neurogenesis in the adult brain: death of a dogma. *Nat Rev Neurosci* 2000; 1:67-73.
 40. Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science* 1992; 255:1707-10.
 41. Pardal R, Clarke MF, Morrison SJ. Applying the principles of stem-cell biology to cancer. *Nat Rev Cancer* 2003; 3:895-902.
 42. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med* 1997; 3:730-7.
 43. Blair A, Hogge DE, Ailles LE, Lansdorp PM, Sutherland HJ. Lack of expression of Thy-1 (CD90) on acute myeloid leukemia cells with long-term proliferative ability in vitro and in vivo. *Blood* 1997; 89:3104-12.
 44. Vescovi AL, Galli R, Reynolds BA. Brain tumour stem cells. *Nat Rev Cancer* 2006; 6:425-36.
 45. Tunici P, Irvin D, Liu G, Yuan X, Zhao H, et al. Brain tumor stem cells: new targets for clinical treatments? *Neurosurg Focus* 2006; 20: E27.
 46. Lasky JL, Liao LM. Targeting stem cells in brain tumors. *Technol Cancer Res Treat* 2006; 5:251-60.

Conflicto de intereses

Los autores no hemos recibido ayuda económica alguna para la realización de este trabajo. Tampoco hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial. Ninguna entidad comercial ha pagado, ni pagará, a fundaciones, instituciones educativas u otras organizaciones sin ánimo de lucro a las que estamos afiliados.

Nueva propuesta de valoración baremada de perjuicio estético dentro del Real Decreto Legislativo 8/2004

New proposal for the evaluation and quantification of aesthetic damage within Legislative Royal Decree 8/2004

Sánchez Rodríguez E, Hernández-Cueto C

Departamento de Medicina Legal, Toxicología y Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Granada

Resumen

El perjuicio estético ha sido tradicionalmente relegado en los baremos de valoración, sin establecer con claridad cuáles eran los elementos a considerar en su valoración y cuantificación. La existencia de factores tanto funcionales, como de alteración de la normal forma, han podido determinar una imprecisa valoración, especialmente plasmada en el baremo al uso más importante en nuestro país: el empleado para la indemnización de lesiones derivadas de los accidentes de tráfico contenido actualmente en el Real Decreto Legislativo 8/2004. Proponemos unos nuevos criterios de valoración que atiendan a todos los aspectos precisos, eliminando el capítulo especial de cuantificación del perjuicio estético e incluyéndolo con el resto de las secuelas cuantificables en los diferentes apartados de la Tabla VI.

Palabras clave:

Perjuicio estético, valoración, RDL 8/2004.

Abstract

The aesthetic damage traditionally has been relegated in the most important scales, and especially in the Spanish origin, at a second level, without clarity establishing with which are the elements to consider in their valuation and quantification. The existence of functional factors, and normal form alteration, has been able to determine a vague valuation, especially shaped in the scale of most important use in our country: this one to indemnification of injuries derived from the road traffic accidents contained into the Royal Legislative Decree 8/2004. We propose new criteria of valuation that take care of all the precise aspects, eliminating the special chapter of quantification of the aesthetic damage and including it with the rest of the quantifiable sequels in the different sections from the Table VI.

Key words:

Aesthetic damage, evaluation, outcomes.

Introducción

El perjuicio estético es uno de los principales problemas no adecuadamente resueltos en el actual baremo sobre daños corporales, debido a las diversas implicaciones que presenta. Si bien se trata de una alteración importante desde el

punto de vista social, debido a la relevancia que en nuestra época tiene la belleza corporal para cualquier tipo de actividad y relación, su valoración ha quedado en un segundo plano en los baremos al ser la alteración de la función la verdadera protagonista, recibiendo un tratamiento de segundo nivel, especialmente en el baremo de referencia en España, el contenido en el RDL 8/2004.

El problema central de esta cuestión se refiere a que es un daño objetivable por el observador, y por tanto mensurable y valorable, que causa un daño subjetivo en el que lo padece que resulta más complicado en su medición y valoración y

Correspondencia

C. Hernández Cueto
Departamento de Medicina Legal
Facultad de Medicina. Universidad de Granada. 18071 Granada
chc@ugr.es

ello exista o no además una consecuencia funcional. En este sentido, es el médico valorador el responsable, mediante un adecuado proceso de anamnesis, de realizar esta evaluación lo más acertada posible, valorando el trastorno de la normal forma, la consecuencia funcional, las consecuencias sociales, laborales, familiares y otras y, finalmente, las consecuencias subjetivas incluyendo el daño moral.

Además es en el perjuicio estético donde se manifiesta con mayor claridad que el daño es evolucionable, un elemento dinámico, en muchos casos y con el paso del tiempo, puede disminuir o aumentar su visibilidad; es el caso de las cicatrices que reducen su intensidad con el paso del tiempo, o pueden disminuir su visibilidad merced a la reparación estética o, incluso, aumentar por mala cicatrización o alteración epidérmica.

Como hemos apuntado, su valoración no solo comprende aspectos tales como tamaño y localización, sin restarle importancia, sino que consideramos otros factores a tener en cuenta; como la edad, sexo y los derivados de los problemas a nivel de relaciones tanto sociales como familiares y en el desarrollo de sus actividades, no solo en el campo laboral sino también en las actividades extraprofesionales que el individuo desarrolle.

Otro elemento complica aún más esta valoración: el perjuicio estético es reparable o, al menos, reducible en gran número de ocasiones. Así, hay que valorar la alteración estética una vez estabilizada, o teniendo en cuenta la mayor estabilidad a la que pueda llegar, y considerar la posibilidad de reparación mediante técnicas de cirugía reconstructiva o plástica, los posibles resultados que de ella se deriven y si el lesionado accede a realizarse dicho tratamiento, así como el coste para añadirlo a la indemnización.

Quizá debamos dejar para otra ocasión la discusión sobre la sorprendente costumbre, tan solo en el perjuicio estético, de indemnizar el daño y su reparación (esto es, incluir en el *Quantum* indemnizatorio el coste de los presupuestos para la cirugía reparadora), haciendo así que el pagador abone doblemente, mientras que no se plantea así en otros casos como la implantación de cualquier material de osteosíntesis o el coste de la alteración odontológica para colocación de implantes dentales tras la pérdida traumática de los dientes, indemnizándose sólo el valor baremado de esta última.

Tanto en los baremos precedentes como en el vigente, la valoración del perjuicio estético no ha sido desarrollada al mismo nivel que el resto de las alteraciones funcionales, las cuales están especificadas dentro de cada uno de sus apartados correspondientes. El perjuicio estético, sin embargo, ha quedado relegado a una tabla en la que solo aparecen reseñas cualitativas con un intervalo de puntuación asignado a

cada una. Este hecho quizá se haya producido por ocupar en tiempos anteriores el perjuicio estético un lugar más relegado dentro del daño corporal y en los posteriores baremos no se ha modificado, pudiendo haberse asumido que no era necesario un cambio. Sin embargo, actualmente la belleza o su ausencia ocupan un lugar elevado dentro de la escala de valores y, por lo tanto, se hace necesaria una revisión de los viejos criterios asumidos desde hace más de una década.

Justificación

La dificultad conceptual y de valoración del perjuicio estético se plasma en los propios baremos al uso, donde el criterio valorador no ha estado en modo alguno claro. Impera mencionar el hecho existente en la Ley 30/1995 y en su homóloga 34/2003 y RDL 8/2004, de la consideración de mastectomía tanto uni como bilateral dentro del mismo como lesión y su correcta valoración como pérdida de un órgano bajo el epígrafe «Capítulo 2: tronco. Tórax» y sin embargo, existir una ausencia en la valoración, por ejemplo, de las cicatrices. Así, la pérdida de la mama es considerada como pérdida funcional pero no estética. Creemos que la pérdida de la mama, al igual que la existencia de cicatrices, quemaduras o amputaciones en cualquier otra región corporal, no debe ser solamente valorada como una pérdida funcional (concepto que no es discutido), sino también como una alteración en la estética de la persona que conlleva no solo la alteración de la función, sino también una tara estética que acompañará al sujeto tanto en su vida de relación como en el desempeño de sus tareas cotidianas, y debe estar incluida en el mismo capítulo.

Asimismo, entendemos que la alteración estética no representa una alteración solo en la esfera definida como perjuicio estético, sino que también abarca una amplia gama de esferas entre las que se encuentra, por poner un ejemplo, la esfera funcional, ya que puede alterarse la estética y afectar a determinadas zonas corporales entre las que quedarían también afectadas funciones físicas, como es el caso de la pérdida o desviación del tabique nasal, que si bien la alteración estética que produce es obvia, no es menos importante mencionar la gran alteración funcional que provocaría debido a la disminución e incluso pérdida de la función olfatoria y la insuficiencia respiratoria que conllevaría siendo irreparable, aunque la función estética si pudiera ser mejorada mediante la realización de cirugía plástica reparadora. Así, en este ejemplo se deberían valorar tanto la alteración estética producida como las consecuencias funcionales respiratorias que hayan sido afectadas.

Aslo y Cobo [1], plasman a la perfección esta diferencia: «...no parece tan terrible estar en coma, o estar parapléjico

o tetraplégico, que el resto de las consecuencias disminuyen en intensidad...» «...no debemos olvidar que además ha perdido una determinada cantidad de patrimonio estético...» Por estos motivos consideramos que deben valorarse independientemente los daños funcionales de los daños estéticos, ya que hay lesiones que corresponden únicamente a alteraciones estéticas y otras que afectan a ambos tipos y por ser valoradas solo como daños funcionales no quedan cubiertas las alteraciones que se cumplen estéticamente. Son diversos los autores, como es el caso de Criado [2] y de García Blázquez y Pérez Pineda [3], los que presentan una línea de opinión similar, por ejemplo, en el caso de las amputaciones.

Mesonero [4], entiende que; «secuelas comprendidas y puntuadas como perjuicio estético son aquéllas que siendo estéticamente perjudiciales no han tenido una valoración propia en el resto de los capítulos; no pudiendo ser puntuada una misma secuela o conjunto de ellas por más de un capítulo». Según esto, en el capítulo de perjuicio estético solamente estarían valoradas las cicatrices, quemaduras y poco más como perjuicio estético; sin embargo ¿no es la amputación un grave perjuicio estético independientemente de la función que desempeñe la zona lesionada? ¿No debe valorarse estéticamente su falta dentro del mismo apartado en el que valoramos su repercusión funcional? No es admisible, ya que el texto legal no se pronuncia en este sentido, que dentro del intervalo de puntuación se considera el perjuicio estético. Además, caso de ser así, no se justificaría un capítulo especial para el perjuicio estético.

En la Tabla 1, representamos las actuales lesiones con repercusión estética que se encuentran recogidas dentro del actual baremo y que consideramos que presentan alguna alteración estética. Muchas de ellas, a nuestro criterio, se encuentran valoradas dentro de un rango de puntuación que considera el trastorno estético que produce, si bien no ocurre en todos los casos. Sírvese de ejemplo la baja puntuación que presentan la maloclusión o la mastectomía. Además, mencionar la falta de otro grupo de alteraciones funcionales con repercusiones estéticas que son las que proponemos que se incluyan (pérdida de superficie labial, de areola mamaria, existencia de máculas, etc.).

Es por ello que consideramos que la valoración del perjuicio estético en un apartado diferente y especial del resto de las secuelas, carece de sentido, supone una minusvaloración de la secuela, o al menos, una valoración errónea y por ello debe ser reformada.

Si bien se puede crear un apartado independiente donde se reúnan todas las alteraciones concernientes al perjuicio estético, no hay ninguna razón para no incluir cada una en el apartado correspondiente al órgano, aparato o sistema al

Tabla 1. Propuesta de nueva puntuación para la valoración del perjuicio estético

	Zona corporal y puntuación asignada
1. CABEZA Y CUELLO	
Pérdida de tabique nasal: parcial	10 – 20
Pérdida de pabellón auricular: parcial	21 – 26
Pérdida de superficie labial:	5 – 12
Parcial	8 – 12
Total	13 – 16
2. TÓRAX Y ABDOMEN	
Extirpación de mama	
Unilateral parcial	5 – 14
Unilateral total	15 – 25
Bilateral parcial	15 – 24
Bilateral total	25 – 40
Pérdida de sustancia en areola mamaria:	
Unilateral	4 – 8
Bilateral	9 – 13
Pérdida de pezón mamario	
Unilateral	2 – 6
Bilateral	7 – 12
3. MIEMBROS INFERIORES (MMII)	
Amputación	
Muslo unilateral	50 – 70
Muslo bilateral	70 – 90
Pierna unilateral	45 – 65
Pierna bilateral	60 – 80
Pie unilateral	30 – 40
Pie bilateral	40 – 55
Dedos	10 – 20
Cojera	
Unilateral	5 – 15
Bilateral	15 – 20
4. MIEMBROS SUPERIORES (MMSS)	
Amputación de:	
Antebrazo unilateral	40 – 45
Antebrazo bilateral	70 – 75
Brazo unilateral	50 – 65
Brazo bilateral	70 – 90
Mano unilateral	30 – 40
Mano bilateral	60 – 70
Dedos 1, 2, 5	15 – 30
Dedos 3 y 4	7 – 11
5. CICATRICES FACIALES Y EN CUELLO	
Cicatriz no queloidea sin repercusión funcional en zona supraorbitaria, nasal o labial:	
Menor 20% superficie facial	1 – 5
20 - 50% superficie facial	6 – 10
Mayor 50% superficie facial	11 – 20

	Zona corporal y puntuación asignada
Cicatriz no queloidea sin repercusión funcional en zona malar, maxilar o frontal:	
Menor 20% superficie facial	1 – 3
20 - 50% superficie facial	4 – 6
Mayor 50% superficie facial	22 – 30
Cicatriz no queloidea con repercusión funcional en zona supraorbitaria, nasal o labial:	
Menor 20% superficie facial	3 – 7
20 - 50% superficie facial	8 – 12
Mayor 50% superficie facial	13 – 20
Cicatriz queloidea sin repercusión funcional en zona supraorbitaria, nasal o labial:	
Menor 20% superficie facial	7 – 14
20 - 50% superficie facial	15 – 20
Mayor 50% superficie facial	21 – 26
Cicatriz queloidea con repercusión funcional en zona supraorbitaria, nasal o labial:	
Menor 20% superficie facial	10 – 16
20 - 50% superficie facial	17 – 25
Mayor 50% superficie facial	26 – 32
Cicatriz queloidea sin repercusión funcional en zona malar, maxilar o frontal:	
Menor 20% superficie facial	4 – 8
20 - 50% superficie facial	9 – 13
Mayor 50% superficie facial	14 – 17
Cicatriz queloidea con repercusión funcional en zona malar, maxilar o frontal:	
Menor 20% superficie facial	6 – 10
20 - 50% superficie facial	11 – 15
Mayor 50% superficie facial	15 – 20
Cicatriz no queloidea	
Sin repercusión funcional en cuello:	1 – 6
con repercusión funcional en cuello:	7 – 12
Cicatriz queloidea	
sin repercusión funcional en cuello:	5 – 9
con repercusión funcional en cuello:	10 – 18
6. CICATRICES EN EL RESTO CUERPO	
Cicatriz no queloidea:	
Menor 20% superficie corporal	10 – 17
20 - 50% superficie corporal	18 – 23
Mayor 50% superficie corporal	24 – 32
Cicatriz queloidea:	
Menor 20% superficie corporal	15 – 21
20 - 50% superficie corporal	22 – 28
Mayor 50% superficie corporal	29 – 35

	Zona corporal y puntuación asignada
7. ALTERACIONES PIGMENTARIAS PIEL	
Mácula hipo- / hiperpigmentaria	
Facial	6 – 10
Cuello	2 – 5
Tórax	6 – 10
Abdomen	1 – 6
Miembros inferiores	7 – 10
Miembros superiores	7 – 10
Mancha hipo- / hiperpigmentaria	
Facial	8 – 12
Cuello	6 – 9
Tórax	8 – 12
Abdomen	7 – 10
Miembros inferiores	7 – 10
Miembros superiores	7 – 10
8. INJERTO DE SUSTANCIA	
Facial	
Menor de 2 cm	1 – 3
Entre 2 y 5 cm	4 – 8
Mayor de 5 cm	9 – 12
Tórax, abdomen, MMII, MMSS:	
Menor de 3 cm	1 – 5
Entre 3 y 10 cm	6 – 11
Mayor de 10 cm	12 – 20
9. PÉRDIDA DE SUSTANCIA	
Menor de 3 cm	2 – 5
Entre 3 y 10 cm	6 – 11
Mayor de 10 cm	12 – 18
10. QUEMADURAS	
Faciales	
Sin retracción de tejido	5 – 15
Con retracción de tejido	16 – 30
Cuello	
Sin retracción de tejido	4 – 12

que afecten, de modo que sean tratadas como cualquier otra alteración que pueda afectar al individuo y no aparezcan infravaloradas como si la afectación estética causara en el individuo un daño diferente al que pueda producir una alteración funcional.

Nuestra propuesta quiere atender a todos los aspectos, de manera que se pueda unificar lo estético con lo funcional, aunque nos basemos en el cambio del baremo de perjuicio estético. Intentaremos conseguir una mayor clarificación de

conceptos que consideramos fundamentales, para hacer que cualquier profesional que se encuentre en la disyuntiva de valorar desde una cicatriz simple hasta una importante pérdida de sustancia, posea unos valores de referencia para poder asumir una mejor unión entre las alteraciones funcionales junto a consecuencias y las alteraciones estéticas junto con las necesarias modificaciones posteriores para intentar alcanzar una restitución lo más parecida posible al estado previo de salud, recordando que la restitutio ad integrum no siempre es posible, pero persiguiendo la verdadera reparación integral que nuestra Doctrina tantas veces ha declarado fin último de nuestro ordenamiento en este ámbito.

Concepto de Perjuicio Estético

El problema conceptual en el caso del perjuicio estético se encuentra en el origen del error de criterios de valoración.

Como señaló la Sección 10ª de la Audiencia Provincial de Madrid en el año 2006: «Perjuicio estético ha de realizarse mediante una ponderación de su repercusión conjunta, sin que pueda atribuirse a cada uno de sus componentes una determinada puntuación parcial...» «...Indiscutida la posibilidad de oponer la plus petición como motivo de oposición. Como expone la Sentencia de esta misma Sección de 20 de Octubre de 2.001 (Pte. Sr. Illescas Rus) «Siendo incuestionable que ha de valorarse analíticamente la proyección elemental y notoria de las deficiencias anatómicas que, como las enjuiciadas, afectan a la imagen de la lesionado de forma que junto a la valoración del perjuicio biológico y funcional han de ser ponderadas asimismo de acuerdo con el capítulo especial de perjuicio estético, sin que deba entenderse que existe solapamiento o duplicidad valorativa de una misma secuela, sino que se está ante un daño residual que se descompone en una dualidad de valoraciones...Nótese que la consistencia del perjuicio estético radica en cualquier alteración significativa del aspecto que ofrecía el lesionado con anterioridad al momento de producirse el hecho dañoso. Como se cuida de precisar la S.T.S., Sala Segunda, de 11 de abril de 1991, es daño estético «cualquier tipo de defecto físico que altere peyorativamente la apariencia externa», noción en la que encuentran perfecto acomodo no sólo las cicatrices, sino también la pérdida de miembros, sustancia, cabello, piezas dentarias, o alteraciones de pigmentación, sino también las malformaciones, la claudicación o la pérdida de euritmia o armonía en los movimientos». Y añade que: «El artículo 1.2 de la L.R.C.S. dispone que «los daños y perjuicios causados a las personas, comprensivos del valor de la pérdida sufrida y de la ganancia que hayan dejado de obtener, previstos, previsibles o que conocidamente se deriven del hecho generador, incluyendo los daños morales, se cuantificarán en todo caso con arreglo a los

criterios y dentro de los límites indemnizatorios fijados en el Anexo de la presente Ley...» (Audiencia Provincial de Madrid, Sección 10ª, Auto de 3 Jul. 2006, rec. 87/2006)

El daño corporal podría definirse como: «cualquier alteración somática o psíquica que, de una forma u otra, perturbe e, amenace o inquiete la salud de quien la sufre, o simplemente, limite o menoscabe la integridad personal del afectado, ya en lo orgánico, ya en lo funcional» [5]. Según Borobia [6], se entendería como «anormalidad anatómica o disminución funcional que permanece después de una rehabilitación llevada a cabo al máximo y cuya anormalidad o disminución funcional considera el médico como estable o progresiva en el momento de la evaluación».

Gisbert Calabuig [7], asimiló el concepto médico legal de daño al de disfuncionalidad o funcionalidad alterada, que a su vez significa actividad alterada, operatividad alterada, capacidad alterada de expansión en el ámbito social, etc.

Una vez definida el daño corporal en general, definimos el perjuicio estético en un sentido mas concreto, de manera que consideramos perjuicio estético a cualquier secuela producida a causa de traumatismo que afecte a cualquier parte corporal de la persona, que produzca alteración morfológica dando lugar a afectación de la normal forma, produciendo un daño en el afectado que de lugar a malestar, no solo por la alteración en sentido de la alteración funcional que pueda provocar, sino también por la alteración en la armonía corporal que le produzca.

En la valoración del daño corporal estético desde la Ley 30/95, el perjuicio estético se caracteriza por ser una secuela que afecta a la normal forma o armonía biológica del individuo, generalmente consecuencia de lesiones anatómicas o funcionales [8]. Según Ley 8/2004, el perjuicio estético quedaría definido como cualquier modificación peyorativa que afecta a la imagen de la persona, constituye una dimensión diversa del perjuicio fisiológico que le sirve de sustrato; refiere tanto a su expresión estática como dinámica. (BOE [9])

A su vez, el perjuicio estético puede ser dividido en dos subconceptos [8], necesarios para comprender la importancia que representa una correcta valoración, que son los siguientes:

- Perjuicio estético dinámico: «carencia o pérdida de un cualidad o perfección, siendo apreciable con los cambios de actitud de la persona». Sería representada por cojera.
- Perjuicio estético estático: «aquel que permanece invariable, independientemente de los cambios de actitud que adopte la persona». En este caso sería representada por las cicatrices.

Estos dos conceptos pueden observarse por separado en cuanto quedan diferenciados claramente con respecto a la se-

cuela que quedaría patente; pero también pueden presentarse conjuntamente, como sería claro ejemplo el hecho de la pérdida del dedo pulgar de la mano derecha, de tal manera que no sólo se produciría un alteración funcional importante sino también la alteración estética que conlleva su falta.

En este sentido, la sentencia de la Sala Contencioso Administrativo de la Audiencia Nacional de 2006 señaló: “La ley 34/2003 de Modificación y adaptación a la normativa comunitaria de la legislación de seguros privados da una nueva redacción a la tabla VI «Clasificaciones y Valoración de Secuelas», del anexo (Sistema para la valoración de los daños y perjuicios causados a las personas en accidentes de circulación) de la Ley sobre Responsabilidad Civil y Seguro en la Circulación de Vehículos a Motor, Texto Refundido aprobado por Decreto 632/1968, de 21 de marzo. Dicha tabla establece unas reglas especiales para valorar el perjuicio estético señalando que «el perjuicio fisiológico y el perjuicio estético constituyen conceptos perjudiciales diversos. Cuando un menoscabo permanente de salud supone, a su vez, la existencia de un perjuicio estético, se ha de fijar separadamente la puntuación que corresponda a uno y a otro, sin que la asignada a la secuela fisiológica incorpore la ponderación de su repercusión antiestética» y la regla 3 establece que «El perjuicio fisiológico y el perjuicio estético se han de valorar separadamente y, adjudicada la puntuación total que corresponda a cada uno, se ha de efectuar la valoración que les corresponda de acuerdo con la tabla III por separado, sumándose las cantidades obtenidas al objeto de que su resultado integre el importe de la indemnización básica por lesiones permanentes» (Audiencia Nacional, Sala de lo Contencioso-administrativo, Sección 5ª, Sentencia de 22 Nov. 2006, rec. 705/2005).

Algunos autores [10] consideran que la deformidad debe reunir tres características para ser considerada como tal, que serían las siguientes: visibilidad, irreparabilidad y permanencia. Con respecto a esto, cabe hacer un alto para intentar aunar conceptos que consideramos importantes. «Visibilidad» puede producir un rechazo claro hacia esa persona, de tal manera que debería ser valorada con mayor importancia que si se encuentra en una zona corporal oculta, pero eso no exime del hecho que si se encuentra en una zona oculta no produzca malestar psíquico en la persona y le van a provocar una importante carga emocional. «Irreparabilidad», es considerada en el contexto de no volver a recuperar la *restitution ad integrum*, es decir que aunque quirúrgicamente sea posible disminuir la alteración mediante cirugía plástica o estética, no haya posibilidad de volver a la normalidad completa de la alteración que presente. En el caso de la amputación bilateral de miembros superiores se rea-

liza una valoración únicamente como pérdida de la función, pero no se tiene en cuenta la repercusión estética que produce. En este caso, y con la modificación que proponemos, quedaría suplido este defecto, que sí consideramos que tiene que ser valorado desde el punto de vista estético, ya que va a repercutir en las relaciones sociales del perjudicado.

Por último, «permanencia», de modo que quedaría incluido este concepto junto con el anterior, en el sentido de no poder ser eliminada en su totalidad.

Evolución, comparación y posibilidades futuras

Si bien los antecedentes históricos del daño corporal se remiten a las tablas Sumerias en el 2500 a.C. [2], el primer tratado completo corresponde al Código de Hammurabi (1700 a.C.). También encontramos referencias en las leyes hititas (Tablas de Boghazkeni), pero todas ellas se basan en criterios vengativos [11]. No existen reseñas de valoración del perjuicio estético como tal hasta las Leyes de Platón, (Libro IX) ya en la antigua Grecia [12]. En el libro del Éxodo [13] se hacen referencias específicas a la deformidad: «Además, si algunos riñeren, y uno hiriere a su prójimo con piedra o con el puño, y éste no muere, pero cayere en cama; si se levantara y anduviere fuera sobre su báculo, entonces será absuelto el que lo hirió; solamente le satisfará por lo que estuvo sin trabajar, y hará que le curen. Y si alguno hiriere a su siervo o a su sierva con palo, y muere bajo su mano, será castigado; mas si sobreviviere por un día o dos, no será castigado, porque es de su propiedad. Si algunos riñeren, e hirieren a mujer embarazada, y ésta abortare, pero sin haber muerte, serán penados conforme a lo que les impusiere el marido de la mujer y juzgaren los jueces [23]. Mas si hubiere muerte, entonces pagarás vida por vida, ojo por ojo, diente por diente, mano por mano, pie por pie, quemadura por quemadura, herida por herida, golpe por golpe. Si alguno hiriere el ojo de su siervo, o el ojo de su sierva, y lo dañare, le dará libertad por razón de su ojo. Y si hiciere saltar un diente de su siervo, o un diente de su sierva, por su diente le dejará ir libre. «Ya en la Edad Media, se pueden encontrar conceptos que a la traducción significarían “compensación económica o contraprestación», que aparecerían en textos como el Edicto de Rotari, las leyes visigodas y las leyes ostrogodas [11].

Alonso [14] diferenció tres periodos en la evolución del daño estético dentro del baremo de valoración:

1. Primer periodo: consideración exclusiva como daño moral
2. Segundo periodo: perjuicio material por ser susceptible de ser reparado mediante técnicas de cirugía reconstructiva.

Tabla 2. Secuelas con consecuencias estéticas importantes contenidas fuera del capítulo especial del Perjuicio Estético en la actual Tabla VI del RDL 8/2004. (BOE [16])

Pérdida de sustancia de paladar duro y blando sin comunicación con cavidad nasal	20 -25
Pérdida de dientes	
Incisivo	1
Canino	1
Premolar	1
Molar	1
Lengua	
Trastorno cicatricial	1 - 5
Amputación menor 50%	5 - 20
Amputación mayor 50%	20 - 45
Nariz	
Pérdida parcial	5 - 25
Pérdida total	25
Alteración respiratoria nasal por deformación ósea o cartilaginosa	2 - 5
Sistema ocular	
Ablación de un globo ocular	30
Ablación de ambos globos oculares	90
Maloclusión palpebral unilateral	1 - 6
Maloclusión palpebral bilateral	6 - 15
Ptosis palpebral unilateral	2 - 8
Ptosis palpebral bilateral	8 - 16
Sistema auditivo	
Deformación pabellón auditivo o pérdida unilateral	1 - 4
Deformación pabellón auditivo o pérdida bilateral	4 - 8
Laringe	
Parálisis de una cuerda vocal	5 - 15
Parálisis de ambas cuerdas vocales	25 - 30
Mamas	
Mastectomía unilateral	5 - 15
Mastectomía bilateral	15 - 25
Testículos	
Pérdida traumática de un testículo	20 - 30
Pérdida traumática de ambos testículos	40
Hombro	
Amputación/desarticulación unilateral	55 - 60
Amputación/desarticulación bilateral	90
Húmero	
Amputación unilateral	45 - 50
Amputación bilateral	80

Codo	
Amputación/desarticulación	40 - 45
Antebrazo	
Amputación unilateral	45 - 50
Amputación bilateral	70 - 75
Mano	
Amputación unilateral carpo o metacarpo	35 - 40
Amputación bilateral carpo o metacarpo	65
Amputación unilateral completa 1er dedo	15 - 20
Amputación bilateral completa 1er dedo	32
Amputación falange distal 1er dedo	8 - 10
Amputación unilateral completa 2º dedo	8 - 10
Amputación bilateral completa 2º dedo	18
Amputación falange distal 2º dedo	5 - 6
Amputación completa falange media y distal 2º dedo	6 - 7
Amputación completa falange distal 3er, 4º y 5º dedo	3 - 4
Amputación completa falange media y distal 3er, 4º y 5º dedo	5 - 6
Amputación completa 3er, 4º y 5º dedos	6 - 7
Cadera	
Amputación unilateral	60 - 70
Amputación bilateral	90 - 95
Muslo	
Amputación unilateral	50 - 60
Amputación bilateral	85 - 90
Pierna	
Amputación unilateral	55 - 60
Amputación bilateral	80 - 85
Tobillo	
Amputación unilateral	30 - 40
Amputación bilateral	60 - 70
Pie	
Amputación unilateral	15 - 30
Amputación bilateral	30 - 60
Dedos	
Húmero	
Amputación primer dedo	10
Amputación resto dedos	3
Amputación 2ª falange 1er dedo	3
Amputación 2ª y 3ª falange resto dedos	1

3. Actualmente: sobrevaloración de la alteración estética debida a la importancia que atribuye la sociedad a la belleza.

Si consideramos las valoraciones realizadas por otros países de la Unión Europea, observaremos la necesidad de un criterio unificado para evitar valoraciones distintas si los accidentes se producen dentro de los límites de la unión, de tal manera que podamos asignar de la misma forma un accidente de un inglés sufrido en España que de un español que sufre un accidente en Inglaterra y evitar problemas a nivel jurídico.

Entre los países europeos que utilizan sistemas de valoración legal o tasada, cabe destacar que sólo España tiene un sistema de baremo legal con efecto vinculante y que existen baremos orientativos en Francia, Bélgica e Italia, no existiendo sistemas de baremización en Alemania, Suiza, Holanda, Portugal, Austria, Irlanda o Reino Unido, donde la determinación judicial y los criterios jurisprudenciales definen la forma de proceder en la valoración de daños [15].

En este sentido, podemos analizar el caso de Francia, en el que el perjuicio estético no es valorado por el médico, el cual solo tiene designado la constatación de las lesiones pero no su evaluación médica (solo realiza una valoración «abstracta», sin tener en cuenta edad, sexo ni ocupación laboral), dejando su valoración al juez [16]. Ello es debido a que son consideradas como «*préjudice d'agrément*», si bien se cifra en perjuicio estético mediante una escala médica de 7 grados. No existe un baremo estandarizado, de tal modo que cada tribunal de apelación tiene el suyo propio, existiendo diferencias significativas a nivel nacional. Sin embargo, si existe un baremo oficial para clasificación del resto de secuelas, que valora según un porcentaje del 1-100. El baremo francés de la sociedad de Medicina Legal y Criminología Francesa de 1991, valora el daño estético en: muy ligero, ligero, moderado, medio, menos grave, grave y muy grave.

En el caso de Gran Bretaña, la cuantificación es dejada en manos del juez en todos los aspectos, de tal manera que el médico dirige su trabajo exclusivamente a la descripción de las secuelas y de las dolencias de la manera más clara y detallada posible.

Con respecto a Italia, indemnizan los daños biológicos independientemente de la pérdida de capacidad de trabajo y de ingresos. Con respecto a la tabla de valoración del perjuicio estético, diferencia sólo en dos categorías:

- perjuicio estético complejo y leve: a la que se le asigna una puntuación igual o menor de 5 puntos, y
- perjuicio estético complejo y de leve a moderado: asignándole una puntuación entre 6 y 9 puntos.

Para finalizar, en lo que se refiere a nuestro país, debe-

mos tener en cuenta las cuatro normas generales de aplicación que son:

La puntuación otorgada a cada secuela, según criterio clínico y dentro del margen permitido, tendrá en cuenta la intensidad y la gravedad de la misma, así como el lado dominante en que se haya producido, con independencia de la edad, sexo o profesión. En este punto, tenemos que hacer varias consideraciones. La primera, en relación con la puntuación otorgada, en la que hemos dado un margen de puntuación para que se pueda asignar según criterio clínico, dando mayor importancia según intensidad, gravedad y lado dominante. La segunda se refiere a la profesión, en la que si bien consideramos como correcto que exista una independencia en cuanto a edad, sexo y profesión, hay que tener en cuenta que las lesiones estéticas no tienen la misma repercusión en un niño que en un adulto (caso claro de las cicatrices, en las que cuando son producidas en la infancia pueden tener distinta evolución, de modo que pueden disimularse hasta el punto de pasar totalmente desapercibidas o, por el contrario, evolucionar hacia queloides con retracción de tejido). Asimismo, insistir en que la belleza es una cualidad muy en alza en nuestros tiempos, de modo que una alteración estética en determinadas profesiones puede incapacitar a la persona para ejercer su profesión (claro ejemplo en el caso de las modelos). La jurisprudencia en este sentido es contradictoria, ya que hay sentencias al respecto que indican que no deben existir diferencias con respecto al sexo y edad (Sentencia 38/34/1998, de 26 de mayo; STS, Sala 2ª, 30 de mayo de 1998), y otras en las que insisten en que si deben diferenciarse según sexo y edad, Tribunal Supremo en su auto de 27 de marzo de 1989.

Una secuela no debe ser valorada más de una sola vez, aunque la sintomatología de la misma se encuentre descrita en varios apartados de esta Tabla; y No se valorarán las secuelas que estén incluidas y/o se deriven de otra(s) secuela(s) aunque estén descritas de forma independiente. Referente a la puntuación, hay que aclarar que las hemos otorgado considerado oportuno valorarlas no sólo con respecto a la alteración estética que producen, sino que hemos tenido en cuenta la repercusión funcional, de manera que valoraríamos ambos conceptos, «...los puntos por los perjuicios estéticos se sumarán aritméticamente debe ser entendida como que esa suma aritmética no es la de los puntos propiamente dichos, sino la del valor de cada grupo de puntos una vez aplicados a cada grupo, independientemente considerado, los valores que le correspondan según la Tabla III... De seguir las otras tesis las valoraciones de las dos clases de perjuicios se realizarían en función de la importancia del otro cuando responden a conceptos diversos, lo que se podría

traducir en situaciones de desigualdad contrarias al principio igualitario de indemnización a las víctimas a que se refiere la regla explicativa 7.^a del sistema. La solución que aceptamos (la de la valoración separada) es la que mantienen las sentencias de la Secc. 10.^a de la AP Madrid de de 11 de Abril o 27 de Mayo de 2000 entre otras, o la de fecha 11 de Octubre de 2001 de la Sala Segunda del TS...» (Audien-
cia Provincial de Valladolid, Sección 3.^a, Sentencia 16 febrero 2006).

Igualmente se considerarán como secuela y por tanto como lesión permanente a aquellos procesos que tengan curación a corto/medio plazo. Los días de tratamiento de incapacidad temporal vendrán determinados por la fecha lógica de estabilización de la lesión. Con respecto a este punto, consideramos que no necesita aclaración, ya que hemos seguido este criterio a la hora de la valoración adoptada.

Nueva propuesta de baremación del Perjuicio Estético

Para concluir nuestra exposición, solo nos queda hacer un pequeño balance comparativo sobre las diferencias y similitudes entre el actual baremo y las modificaciones que proponemos (Tabla 1). Empezaremos aclarando que existen algunas alteraciones en las que hemos considerado que no eran necesarias modificaciones en ningún sentido, dado que las puntuaciones otorgadas incluyen, a nuestro juicio, una valoración estética además de la funcional (claro ejemplo en la pérdida de sustancia de paladar duro y blando sin comunicación con cavidad nasal, pérdida de dientes o ablación de globos oculares). Sin embargo, pensamos que es importante la existencia en el baremo de algunos apartados específicos, tales como la valoración específica de cicatrices, de las que es importante aunar conceptos en cuestión de la localización y el tipo de cicatrización que haya realizado el sujeto (queloides o no queloides), alteraciones en la pigmentación de la piel o quemaduras. En otros casos, hemos sugerido una puntuación diferente, ya que el perjuicio estético no estaría suficientemente representado dentro de la alteración funcional a la que se encuentra unida a nuestro criterio. En este grupo incluiríamos, por ejemplo, la pérdida parcial o total de pabellón auricular, amputación de los dedos de la mano, etc. ■

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aso Escario, J. Cobo Plana, J.A. Valoración de las lesiones causadas a las personas en accidentes de circulación a partir de la Ley 34/03. Barcelona: Ed Masson; 2006. p. 233-63.
2. Criado Del Río, M.T. Valoración Médico-Legal del daño a la persona. Madrid: Editorial Colex;1999.

3. García Blázquez, M. Pérez Pineda, B. En: C Borobia (ed). Valoración del Daño Corporal, Legislación, Metodología y Prueba Pericial Médica. Barcelona: Editorial Masson; 2006.
4. Mesonero Jimeno. En: M Medina Crespo (ed). Valoración legal del daño corporal. Madrid: Ed Dykinson SL; 1997.
5. Rodríguez. En: C Borobia (ed). Valoración del Daño Corporal, Legislación, Metodología y Prueba Pericial Médica. Barcelona: Ed Masson; 2006.
6. Borobia C. Valoración del Daño Corporal, Legislación, Metodología y Prueba Pericial Médica. Barcelona: Ed Masson; 2006.
7. Villanueva E, Hernández-Cueto C. Valoración Médica del Daño Corporal. En: E Villanueva (ed) Medicina Legal y Toxicología., Barcelona: Ed Masson; 2004. p:505-15.
8. López Rodríguez C., Fajardo Agustín A. Valoración del daño corporal estético según la ley 30/95.
En www.consultor.com/rf/valoracion.htm
9. BOE número 267, 29 de octubre de 2004; Por el que se aprueba el texto refundido de la Ley sobre responsabilidad civil y seguro en la circulación de vehículos a motor. pp.: 36662-95
10. Alcántara Machado. En: C López Rodríguez, A Fajardo Agustín (eds). Valoración del daño corporal estético según la ley 30/95. En: www.consultor.com/rf/valoracion.htm
11. Hernández Cueto C. Valoración médica del daño corporal. Barcelona: Ed Masson; 2001.
12. Hinojal R. Legislación, Metodología y Prueba Pericial Médica. En: C Borobia (ed). Valoración del Daño Corporal, Barcelona: Ed Masson; 2006.
13. Biblia de Jerusalén. J. Gotilla. Bilbao: Editorial Española Desclee de Brouwer; 1975.
14. Alonso Olea, M. En: C Borobia (ed). Valoración del Daño Corporal, Legislación, Metodología y Prueba Pericial Médica. Barcelona: Ed Masson; 2006.
15. Oficina Española de Aseguradoras de Automóviles. Semejanzas y divergencias en los sistemas de valoración europeo. www.ofesauto.es.
16. Moreno Fernández L. Un baremo europeo de valoración del daño corporal. Actas II Congreso Internacional de Responsabilidad Civil y Seguro, Córdoba, 2001. www.civil.udg.es.

Conflicto de intereses

Los autores no hemos recibido ayuda económica alguna para la realización de este trabajo. Tampoco hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial. Ninguna entidad comercial ha pagado, ni pagará, a fundaciones, instituciones educativas u otras organizaciones sin ánimo de lucro a las que estamos afiliados.

Su Majestad la Reina preside la entrega de los premios FUNDACIÓN MAPFRE

FUNDACIÓN MAPFRE entregó el martes 22 de abril, sus premios anuales 2007, que distinguen a personas e iniciativas en aquellas áreas de interés general para la sociedad en las que trabaja la institución. El acto, celebrado en la sede de FUNDACIÓN MAPFRE, en El Plantío, Madrid, fue presidido por Su Majestad la Reina, y contó con la participación de Bernat Soria, Ministro de Sanidad y Consumo, y José Manuel Martínez, Presidente de MAPFRE, así como con la asistencia de numerosos invitados.

Los premios, que están dotados con 15.000 euros cada uno, y con una escultura original de Alberto Corazón, han distinguido a las siguientes personas e instituciones:

- Premio a «Toda una Vida Profesional», que ha correspondido al Doctor Ciril Rozman, por su trayectoria científica y docente en el campo de la medicina interna y hematología, su contribución en el tratamiento de las leucemias, y su aportación al trasplante de médula ósea.
- Premio «Desarrollo de la Traumatología Aplicada», concedido al Doctor Pedro Luis Ripoll Pérez de los Cobos, y a su equipo, del Hospital San Carlos de Murcia, por su trabajo *Ingeniería tisular: aplicación de las células madre en cirugía ortopédica y traumatología. Aplicación de las células troncales pluripotenciales en las necrosis óseas avasculares*.
- Premio «Mejor Actuación Medioambiental», que se convoca por primera vez este año, y que ha correspondido a la Fundación Apadrina un Árbol, por el programa



Su Majestad La Reina, a su izquierda Bernat Soria, Ministro de Sanidad; a su derecha José Manuel Martínez, Presidente de MAPFRE, rodeados de los ganadores de los premios FUNDACIÓN MAPFRE.

de apadrinamiento de árboles, que tiene como objetivo la regeneración de las zonas afectadas por el incendio forestal que arrasó 13.000 hectáreas en la provincia de Guadalajara en julio de 2005. El premio ha sido recogido por José Luis Martínez Guijarro, Vicepresidente de la Fundación Apadrina un Árbol y Consejero de Medio Ambiente de la Comunidad de Castilla La Mancha.

- Premio «Superando Barreras», que se ha entregado a la Asociación de Espina Bífida e Hidrocefalia de Alicante (AEBHA), por su Proyecto Integral de Atención a la Infancia, dirigido a la población de menores afectados de espina bífida y/o hidrocefalia, y sus familiares. El proyecto beneficiará directamente a más de 80 personas e indirectamente a más de 100. El premio ha sido recogido por Antonio Ortega Rubio, Presidente de la Asociación de Espina Bífida e Hidrocefalia de Alicante (AEBHA).

Los objetivos de estos premios, extendidos a España, Portugal e Iberoamérica –y que este año han recibido cerca de 200 solicitudes–, son distinguir la trayectoria social y profesional de una persona mayor de 65 años en el área de la salud; premiar la investigación en materia de traumatología, mediante el reconocimiento de un trabajo que suponga la aplicación de nuevas técnicas en traumatología y cirugía ortopédica; reconocer a una institución que contribuya al desarrollo sostenible de la sociedad; y promover la superación de barreras para la integración de las personas con discapacidad. ■



Su Majestad La Reina, a su derecha Bernat Soria, ministro de Sanidad; a su izquierda José Manuel Martínez, Presidente de MAPFRE, durante la intervención de Carlos Álvarez Jiménez.



FUNDACIÓN MAPFRE convoca 75 Ayudas a la Investigación en las áreas de: Salud, Prevención y Medio Ambiente y Seguros

Resumen de las bases para acceder a estas ayudas, con una dotación de 15.000 euros cada una

FUNDACIÓN MAPFRE promueve la investigación convocando 75 Ayudas a la Investigación con el objeto de facilitar apoyo económico para proyectos de investigación en las siguientes áreas: Salud (45 ayudas), Prevención y Medio Ambiente (20 Ayudas) y Seguros (10 Ayudas). Las áreas temáticas sobre las que deberán versar los proyectos son las siguientes:

Salud

- Cirugía ortopédica y traumatología.
- Daño cerebral y medular.
- Valoración del daño corporal.
- Otras áreas: Gestión Sanitaria.

Prevención

- Accidentes en el hogar, centros educativos, ocio y tiempo libre.
- Prevención de incendios.
- Protección civil.
- Riesgos de la naturaleza.
- Riesgos laborales.

Medio Ambiente

- Educación medioambiental.
- Cambio climático.
- Gestión eficiente del agua.
- Energías renovables.
- Ahorro energético.

Seguros

- Derecho de seguros.
- Contabilidad y análisis económico-financiero de las compañías de seguros.
- Análisis técnico actuarial.
- Gerencia de riesgos.
- Gestión y organización de entidades aseguradoras.

Las Ayudas a la Investigación se dirigen a investigadores o equipos de investigación de ámbito académico o profesional, que deseen desarrollar programas de investigación en las áreas mencionadas, de forma independiente o en el marco de universidades, empresas o centros de investigación a los que estén

adscritos. La convocatoria se extiende a España, Portugal e Iberoamérica. La dotación económica de cada una de las ayudas será de un máximo de 15.000 euros, más, en los casos que proceda, el coste de la Seguridad Social que, de acuerdo con las previsiones del Real Decreto 63/2006, de 27 de enero, deba abonarse a la universidad o centro de investigación al que esté adscrito el receptor. La duración de la ayuda será de un año natural desde la fecha de aceptación y formalización.

Para optar a las ayudas, los interesados deberán remitir la siguiente documentación:

- Cuestionario de solicitud que se encuentra disponible en: www.fundacionmapfre.com
- Currículum vitae, con fotografía del solicitante o solicitantes, con designación del investigador principal cuando se trate de equipos de investigación.
- Fotocopia de los títulos universitarios u otros títulos de los que se esté en posesión, o en su defecto certificaciones, detallando los centros donde hayan sido cursados.
- Memoria explicativa del proyecto de investigación que se pretende realizar, con una extensión de cinco a diez folios, incluyendo un presupuesto detallado del mismo.
- Si el trabajo se va a desarrollar en el marco de una universidad, empresa o centro de investigación al que el solicitante esté adscrito, se requiere una carta de presentación del responsable del mismo, en la que consten las circunstancias de adscripción del solicitante. Deberá cumplimentarse el formulario que se incluye en esta convocatoria y que se encuentra disponible en la web aceptando que el proyecto de investigación se desarrolle en su seno.
- Si el solicitante está en posesión de cualquier otro tipo de beca o ayuda económica, debe indicar la institución que la concede, el motivo y la cuantía de la misma.
- En proyectos de investigación del Área de Salud se requiere certificación de la comisión ética del centro en que vaya a realizarse la investigación. ■

Para más información:

FUNDACIÓN MAPFRE. Ayudas a la Investigación 2008. Monte del Pilar, s/n. 28023 El Plantío (Madrid). España.
investigacion.fundacion@mapfre.com
www.fundacionmapfre.com

FUNDACIÓN MAPFRE celebra su XXXV Symposium de Traumatología y Ortopedia: Lesiones en el deporte

Los días 11, 12 y 13 de junio se celebró en Madrid el XXXV Symposium de Traumatología y Ortopedia de FUNDACIÓN MAPFRE dedicado a las lesiones en el deporte. Lesiones que consumen parte importante del gasto sanitario, del tiempo de los sanitarios, e incrementan las bajas laborales. La sociedad occidental tiene cada vez más tiempo de ocio y para muchas personas la actividad física constituye un medio de evitar el sedentarismo en una sociedad cada vez más tecnológica.

Al acto inaugural acudieron Carlos Álvarez Jiménez, Presidente del Instituto de Prevención, Salud y Medio Ambiente de FUNDACIÓN MAPFRE y Cecilia Rodríguez Bueno, Subdirectora General de Deporte y Salud, del Consejo Superior de Deportes.

Este simposium reunió un buen número de especialistas que trataron aspectos muy diversos de las lesiones deportivas; revisando los problemas sanitarios más frecuentes en el deporte, su diagnóstico y tratamiento. Médicos de distintas federaciones intercambiaron problemas y experiencias. Se celebró una mesa sobre las lesiones deportivas en la práctica del tenis, en la que Feliciano López analizó el desarrollo del tenista desde los inicios –niños de 5 o 6 años–, hasta la etapa realmente profesional. En la sesión sobre lesiones del pie el Dr. Mariano del Prado presentó técnicas percutáneas en la cirugía de la fascitis plantar del deportista, con las que se consigue una reparación



Cecilia Rodríguez Bueno, Subdirectora General de Deporte y Salud, del Consejo Superior de Deportes.

temprana de muy buenos resultados. Experiencias con deportistas de elite y su actividad deportiva posterior avalan la experiencia. El Dr. Donley, de la Cleveland Clinic, desarrolló una abundante casuística y su algoritmo en el tratamiento de las luxaciones y fracturas de la articulación de Lisfranc.

El hombro es una de las articulaciones que más preocupan por su muchas lesiones, aunque ya se dispone de técnicas de diagnóstico preciso y de cirugía que actúa directamente sobre la lesión. El Dr. Brian Cole, del Rush de Chicago, una de las mayores autoridades en cirugía deportiva, demostró con sus trabajos experimentales y sus resultados clínicos las ventajas de las nuevas suturas artroscópicas del manguito de los rotadores y el tratamiento de las lesiones de SLAP.

El Dr. Alfonso del Corral, director de los Servicios Médicos del Real Madrid, presentó un decálogo sobre el médico del deporte; una actividad dedicada al tratamiento, cuidado, prevención y consejo al deportista profesional o *amateur*.

La última sesión, dedicada al cartílago, confrontó amistosamente la visión del Dr. Cole –su experiencia con los aloinjertos frescos y congelados–, con nuevas técnicas. Cole propone la utilización de injertos frescos procedentes de cadáver, y cuando no es posible congelados, frente a la opinión del Dr. Lars Peterson, de Gotenburgo, Suecia, quien hace 20 años aplicó la primera técnica de ingeniería tisular en cirugía: el trasplante de condrocitos. Se concluyó que dados los avances médicos, en este momento es muy difícil predecir el futuro, pues cualquier solución se presenta como factible. ■



De izquierda a derecha: Antonio Cruz (Racing de Santander), Rafael Arriaza (Deportivo de la Coruña), Christian Olaya (Getafe CF), José María Villalón (Atlético de Madrid), Antonio Maestro (Sporting de Gijón), Javier Vaquero (moderador) Santiago Pérez Hidalgo (Real Betis Balompie), Alfonso del Corral (Real Madrid).

FUNDACIÓN MAPFRE celebró la gran fiesta de la Alimentación Saludable

Cerca de 2.500 familias aprendieron a alimentarse de manera equilibrada a través de talleres, juegos, teatro y concursos.

Aprender hábitos alimenticios saludables es lo que hicieron el pasado domingo 20 de abril cerca de 2.500 familias en la «Gran Fiesta de la Alimentación Saludable», una iniciativa promovida por el Instituto de Salud, Prevención y Medio Ambiente de FUNDACIÓN MAPFRE, y organizada por la empresa Ciencia Divertida, que se celebró, entre las 11.00 y las 15.00 horas, en el Palacio de Congresos y Exposiciones de Madrid.

Los asistentes, niños entre los 4 y los 12 años, que en esta ocasión estuvieron acompañados por sus padres, tuvieron la ocasión de participar en un sinnúmero de actividades divertidas organizadas por monitores especializados. Su objetivo principal fue dar a conocer las propiedades de los alimentos básicos en la alimentación, así como el consumo que debe hacerse de cada uno de ellos según la edad; la importancia de un desayuno completo; cómo introducir de manera divertida y atractiva el pescado, la fruta y las verduras; y cómo involucrar a los más pequeños en la preparación de la comida.



Para promover todas estas conductas en la alimentación, así como una mayor práctica de deporte, FUNDACIÓN MAPFRE transformó parte del Palacio de Congresos de Madrid en un «huerto», donde se habilitó un espacio educativo en el que actores caracterizados como zanahorias y champiñones, entre otros alimentos, preguntaron a los niños acerca de las verduras que toman y les explicaron las propiedades de muchas de ellas. Todo ello de manera amena a través de cuentos protagonizados por el personaje de «Pelo Pincho», entre otros. Los niños también jugaron con la

«Pirámide de la Alimentación», y tuvieron que aprender a colocar los alimentos que deben consumir diariamente –lácteos, frutas, huevos y cereales, entre otros–, así como aquellos que deben ingerirse de manera ocasional como los embutidos, patatas fritas, bollería, precocinados y refrescos.

La Gran Fiesta de la Alimentación de FUNDACIÓN MAPFRE también abrirá un restaurante italiano donde padres y niños jueguen a identificar a ciegas todo tipo de sabores; una cancha con varias canastas para encestar un alimento después de decidir si es de origen animal o vegetal; así como la «Ruleta de la Alimentación», donde tendrán que demostrar qué alimentos deben tomar con más y menos regularidad.

Para amenizar el acto también se puso en marcha un mercado animado con pintacaras y globoflexia, y un libro de visitas denominado «Los Grafiteros de Arpiñano» donde los que participaron en la fiesta pudieron contar su experiencia. Al final del acto, los niños canjearon los puntos obtenidos en el «pasaporte nutritivo» y consiguieron fantásticos premios. Los padres recibieron la *Guía de Trastornos de la Alimentación* (bulimia, anorexia y obesidad) y un videojuego relacionado con la alimentación saludable.

Conviene destacar que los malos hábitos de nutrición y la falta de actividad física se relacionan con las principales causas de enfermedad y muerte en el mundo desarrollado, entre las que se incluyen las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo, como la hipertensión, la diabetes, la obesidad, el sobrepeso y el sedentarismo. España no escapa a esa realidad, según los últimos estudios publicados: el 16 por ciento de la población es obesa, el 48 por ciento padece sobrepeso y el 20 por ciento, hipertensión. Además, el 58 por ciento de la población entre 35 y 64 años tiene niveles de colesterol elevados; y el 10 por ciento de las personas de entre 40 y 69 años padece diabetes.

Este es el motivo por el que a finales del año pasado FUNDACIÓN MAPFRE puso en marcha la campaña «Vivir en salud», dentro de la que se enmarca la Gran Fiesta por una Alimentación Saludable. Su Instituto de Prevención, Salud y Medio Ambiente lleva a cabo numerosas actuaciones relacionadas con la formación, docencia y divulgación en el área de la salud, entre otras áreas. Entre estas actividades destaca la concesión de becas, premios o ayudas a la investigación y la organización de jornadas, cursos y seminarios. ■

Presentación de la revista *TRAUMA* ante los profesionales

Traumatología, daño cerebral y medular, cirugía ortopédica y valoración del daño corporal, ejes de su línea editorial

El día 12 de junio tuvo lugar a las 21,15 horas la presentación de la nueva revista *TRAUMA* FUNDACIÓN MAPFRE en el Realcafé del Estadio Santiago Bernabéu, en Madrid. A la misma asistieron más de 200 personas: profesionales de la salud, del mundo editorial así como numerosos colaboradores de la entidad y del Instituto que publica la revista

La presentación fue realizada por D. Carlos Álvarez Jiménez, Presidente del Instituto de Prevención, Salud y Medio Ambiente de FUNDACIÓN MAPFRE, institución que publica la revista. También estuvieron presentes los miembros del Consejo de Redacción y la mayor parte de los miembros del Consejo Asesor.

TRAUMA es la publicación de FUNDACIÓN MAPFRE que aúna las revistas MAPFRE MEDICINA Y PATOLOGÍA DEL APARATO LOCOMOTOR, que tras muchos años de vida, diecinueve en el caso de la primera, tienen una continuidad en esta publicación así como una adecuación a la nueva línea estratégica de actuación de la Fundación.



Carlos Álvarez Jiménez, Presidente del Instituto de Prevención, Salud y Medio Ambiente de FUNDACIÓN MAPFRE, durante su intervención.

El área de interés de *TRAUMA* se centrará en traumatología y cirugía ortopédica, daño cerebral, medular y valoración del daño corporal, potenciando la prevención, tratamiento y seguimiento de las personas accidentadas.

El nombre de la revista no significa únicamente «traumatismo o accidente en sí mismo», el objetivo que pretende es ser la revista científica en lengua española que acoja y aglutine todo aquello relacionado o que pueda ayudar a la persona accidentada. No es una cuestión de datos, ni de resultados económicos, las personas accidentadas y las consecuencias que conllevan precisan de mayor atención en la sociedad en la que vivimos.

La revista que nace con una tirada de más de 10.000 ejemplares tendrá una periodicidad trimestral y estará disponible tanto en versión papel como digital, de forma gratuita, en la página web:

www.fundacionmapfre.com/salud

FUNDACIÓN MAPFRE presenta una campaña para la prevención de accidentes domésticos entre los mayores

Un 14,7 por ciento de las personas mayores de 65 sufre, de media, una caída al año, siendo las mujeres el colectivo más perjudicado.

FUNDACIÓN MAPFRE ha presentado el 9 de abril en Madrid la campaña «Con mayor cuidado» una iniciativa dirigida a las personas mayores con el objetivo de prevenir los accidentes domésticos que puede sufrir este colectivo y mostrar cómo actuar ante determinadas situaciones de emergencia.

«Con mayor cuidado» pretende sensibilizar a la población mayor, sus familiares y a los profesionales del sector socio-sanitario sobre la importancia de la prevención. Asimismo tiene como objetivo ayudar a que los mayores tengan un hogar más seguro y proporcionar a los profesionales y familiares un material práctico que ayude a evitar los accidentes. Este material educativo, tanto impreso como audiovisual, se complementará con distintas acciones formativas y divulgativas, que se desarrollarán en centros de mayores, residencias y centros de ocio.

La campaña parte del estudio SEGURIDAD MAYORES realizado por FUNDACIÓN MAPFRE, en el que se recogen los principales riesgos que sufren los mayores en el hogar, así como una serie de recomendaciones para prevenir estos accidentes. Para elaborar el informe se han realizado 1.619 encuestas a nivel nacional a personas mayores de 65 años, entre el 13 de noviembre de 2007 y el 31 de enero de 2008.

El estudio revela que las caídas, intoxicaciones, quemaduras e incendios son las principales contingencias sufridas por los mayores y describe los factores que influyen en que éstas se produzcan: el estado de salud, la enfermedad que padecen, la medicación consumida habitualmente, los hábitos de alimentación y la actividad física que realizan, entre otros factores.

Según el informe, el 14,7 por ciento de los mayores de 65 años sufrió una caída en los últimos 12 meses, siendo las mujeres las más afectadas por este tipo de incidentes (24,4 por ciento) frente a los hombres (9,7 por ciento). Además, la tendencia a sufrirlas es menor entre las personas casadas (11,2 por ciento) que entre las que viven solas (25,3 por ciento); el estado de salud es un factor altamente relacionado con la tendencia a tener caídas. El informe destaca que las patologías más asociadas con este tipo de accidentes son aquellas relacionadas con los desórdenes músculo-esqueléticos, como la artrosis, artritis, parkinson y osteoporosis, en-



De izquierda a derecha: Profesor Ribera Casado, Natividad Enjuto, Carlos Álvarez Jiménez, Concepción Dancausa y María Sainz.

tre otras, así como las enfermedades procedentes del sistema nervioso central, como demencias, enfermedades neurológicas, mentales, visuales y de audición.

La presentación de la campaña ha tenido lugar en el Palacio de Congresos de Madrid, y ha corrido a cargo de Carlos Álvarez, Presidente del Instituto de Salud, Prevención y Medio Ambiente de FUNDACIÓN MAPFRE; Natividad Enjuto, Directora General del IMSERSO; Concepción Dancausa, Delegada del Área de Gobierno de Familia y Servicios Sociales del Ayuntamiento de Madrid; el Profesor Ribera Casado, Jefe del Servicio de Geriátrica del Hospital Clínico de Madrid; y María Sainz, Presidenta de la Fundación de Educación para la Salud, FUNDADEPS.

«Con mayor cuidado» es una iniciativa que promueve FUNDACIÓN MAPFRE a través de su Instituto de Prevención, Salud y Medio Ambiente. Este Instituto lleva a cabo numerosas actuaciones en España, Portugal e Iberoamérica, principalmente, relacionadas con la formación, docencia y divulgación en el área de la salud así como la prevención de accidentes humanos y materiales. Entre estas actividades destaca la concesión de becas, premios o ayudas a la investigación y la organización de jornadas, cursos y seminarios.

La campaña recorrerá distintas ciudades españolas hasta el mes de octubre.

Más información en: www.conmayorcuidado.com |

Boletín de suscripción

Trauma

FUNDACIÓN MAPFRE a través del Instituto de Prevención, Salud y Medio Ambiente tiene entre otros objetivos contribuir a la promoción y apoyo a la investigación científica así como a la formación y perfeccionamiento técnico en aspectos relativos a la Salud.

El Instituto publica periódicamente la revista **Trauma** que ponemos a disposición de aquellas personas o entidades que tengan interés. Si desea recibirla debe rellenar el formulario a través de la web www.fundacionmapfre.com/salud, o bien remitir esta solicitud a:

• **FUNDACIÓN MAPFRE**

Instituto de Prevención, Salud y Medio Ambiente

Monte del Pilar s/n · 28023 El Plantío (Madrid) · Teléfonos de contacto: (34) 915 816 316 · 915 816 419

• Por fax: 915 818 535

Se ruega cumplimentar todos los apartados del boletín de suscripción

Datos del Suscriptor

Apellido 1: Apellido 2:

Nombre: DNI/NIE/Cédula de identidad:

Teléfono: Fax: e-mail:

☐ Nueva suscripción ☐ Actualización de datos

Dirección de envío de la revista (marcar una): ☐ Empresa ☐ Particular

Empresa:

Nombre de la Empresa: CIF:

Cargo: Especialidad:

Dirección: Código Postal:

Población: Provincia: País:

Particular:

Dirección: Código Postal:

Población: Provincia: País:

Áreas de interés: ☐ Cirugía Ortopédica y Traumatología ☐ Valoración del Daño Corporal ☐ Daño Cerebral y Medular

☐ Otras:

Cómo nos conoció: ☐ Revista Trauma ☐ Otras publicaciones ☐ Página web ☐ Conocidos ☐ Otros

Fecha: **Firma:**

Los datos de carácter personal incluidos en el boletín de suscripción serán incorporados a un fichero automatizado de carácter confidencial, del que es responsable y único destinatario FUNDACIÓN MAPFRE, inscrito en el Registro General de Protección de Datos, con la finalidad de gestionar de forma rápida y eficaz la comunicación con usted, así como ofrecerle información sobre las actividades fundacionales: becas, cursos, jornadas, premios y publicaciones. De acuerdo con la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999 de 13 de diciembre usted podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación u oposición dirigiéndose por escrito a FUNDACIÓN MAPFRE, Monte del Pilar s/n. 28023 El Plantío (Madrid).

otros autores. Se contrastarán con técnicas diferentes utilizadas por otros autores para lo que se recomienda una revisión bibliográfica adecuada. Debe resaltarse la trascendencia clínica del estudio y su proyección futura.

Las conclusiones serán claras y concisas, evitando presentar conclusiones que no se desprendan directamente de los resultados del trabajo.

- **Agradecimientos:** Sólo se expresará a aquellas personas o entidades que hayan contribuido claramente a hacer posible el trabajo. Se agradecerán las contribuciones que no justifican la inclusión como autor; la ayuda técnica; la ayuda económica y material, especificando la naturaleza de este apoyo y las relaciones que pueden plantear un conflicto de intereses.

- **Bibliografía:** Aparecerá al final del manuscrito, antes de las tablas y figuras. Se incluirán únicamente aquellas citas que se consideren importantes y hayan sido leídas por los autores. Todas las referencias deben estar citadas en el texto. Las referencias se numerarán de forma consecutiva al orden de aparición en el texto. Las referencias se identificarán en el texto, tablas y leyendas mediante números arábigos entre corchetes. Las referencias que se citan solamente en las tablas o leyendas deben ser numeradas de acuerdo a la secuencia establecida por la primera identificación en el texto de dicha tabla o ilustración. Las abreviaturas de las revistas serán las del List of Journals Indexed, del Index Medicus. Disponibles en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/meshbrowser.cgi>

Cuando se citen en el texto se hará con el número correspondiente o citando a los autores. Si el artículo de referencia es de un único autor se citará el autor y el número de referencia, si son dos autores se citarán los dos autores y el número de referencia del artículo y cuando sean más de tres autores se citará al primer autor seguido de «et al» y el número de referencia.

No se deben citar ni utilizar como referencia los resúmenes de congresos, «observaciones no publicadas» o «comunicaciones personales». Los trabajos aceptados para publicación se podrán incluir en la bibliografía, haciendo constar la revista o libro y «(en prensa)». Se evitarán citas clásicas, históricas o marginales al tema.

La bibliografía se reflejará de la siguiente forma:

Artículo de revista: Delgado PJ, Abad JM, Dudley AF, García A. Síndrome del túnel carpiano asociado a variaciones anatómicas de músculos del antebrazo y mano. *Patología del Aparato Locomotor* 2005; 3:81-6.

Artículo con más de seis autores: Bernabeu E, Sánchez-Brea LM, Larena A, Cáceres DA, de la Piedra C, Montero M et al. Análisis por micrometría óptica directa y confocal de quitosano en medio de cultivo de osteo-

blastos. *Patología del Aparato Locomotor* 2005; 3:144-51.

Suplemento de revista: Forriol F. Modelos experimentales en investigación médica. *MAPFRE Medicina*. 1996; 7(supl IV):S47-S52.

Libro completo: Ruano A. Invalidez, desamparo e indefensión en seres humanos. Madrid: FUNDACIÓN MAPFRE Medicina; 1993.

Capítulo de libro: Cepero S, Ullot R, Huguet R. Fracturas en la infancia y adolescencia. En: Fernández Sabaté A, Portabella Blavia F (eds). *Fracturas de la extremidad proximal del fémur*. Madrid: Editorial MAPFRE SA; 2003. p.515-30.

Tesis Doctoral: Fernández Angulo JM. Cáncer de mama familiar en España: estudios genéticos y estimación de riesgo [tesis doctoral], Madrid, Universidad Complutense; 2006.

Comunicación a congreso: López-Oliva F. Cementos y bioimplantes en la infección ósea. *Actas XXX Simposium Internacional de Traumatología y Ortopedia FREMAP: Infecciones osteoarticulares*. Majadahonda, Madrid, España, Junio 2004. p. 202.

- **Tablas:** Las tablas se ordenarán en guarismos arábigos, con numeración independiente entre sí, consecutivamente según el orden de aparición en el texto y parecerán en el lugar adecuado del texto como (tabla). Las tablas irán incluidas en el manuscrito, en páginas independientes, después de la bibliografía. Cada tabla estará encabezada por su número y título correspondiente. En caso de colocar abreviaturas se explicarán al pie de la tabla. Se evitarán diseños con bordes, sombreados y rellenos.

- **Figuras y fotografías:** Las figuras (gráficos, dibujos y fotografías) se ordenarán en guarismos arábigos con numeración independiente entre sí, consecutivamente según el orden de aparición en el texto y abreviadas en el texto con la palabra (fig.). El texto de las figuras irá en hoja aparte, después de la bibliografía.

La calidad de la iconografía será profesional, no se aceptan fotocopias.

Las fotografías en papel no irán montadas y tendrán un tamaño de 13 x 18 cm. La resolución mínima será de 300 puntos por pulgada y en un ancho mínimo de 10 cm. En su reverso, escrito a lápiz, figurará el número correspondiente, el título del trabajo, las iniciales de los autores y una flecha que indique el sentido de su colocación. También se podrán enviar figuras en formato digital en un CD con ficheros en formatos legibles (TIFF, JPEG,...). Si se envían figuras de otra publicación deberán acompañarse del permiso correspondiente para su reproducción, señalando la procedencia. ■

I Secciones de la publicación

1. **Editorial.** Estará redactada por el Comité de Redacción o por encargo del mismo. La extensión no debe ser superior a 5 folios mecanografiados a doble espacio y la bibliografía no debe contener más de 10 citas.
2. **Originales.** Sean trabajos, clínicos o experimentales, no habrán sido publicados anteriormente, ni remitidos simultáneamente a otra publicación. No deben sobrepasar los 25 folios de extensión, incluyendo un máximo de 8 fotografías, 4 tablas y 30 citas bibliográficas.
3. **Revisión.** Trabajos encargados por el Comité de Redacción, que cumplan los objetivos de la revista. No debe sobrepasar las 50 citas bibliográficas ni 25 folios, incluyendo tablas y figuras.
4. **Casos clínicos.** Únicamente se publicarán aquellos clínicos aislados o aspectos técnicos prácticos que sean de especial interés. El número de autores no superará el número de cuatro. Una nota clínica no sobrepasará cinco folios a doble espacio, cuatro fotografías y dos tablas.
5. **Cartas al director.** Esta sección publicará la correspondencia recibida que guarde relación con las áreas definidas en la línea editorial. En caso de que se realicen comentarios a artículos publicados anteriormente, se remitirá, para su conocimiento, al autor responsable del artículo. El Comité de Redacción de la revista podrá incluir sus propios comentarios. Las opiniones que puedan manifestar los autores, en ningún caso serán atribuibles a la línea editorial de la revista.
6. **Noticias.** En esta sección se informa sobre actividades y convocatorias de premios, ayudas y becas fundamentalmente de FUNDACIÓN MAPFRE. De la misma manera se presentarán las novedades editoriales relacionadas con las áreas de actuación de la Fundación.

I Normas generales de envío del manuscrito

1. **Texto.** Se remitirán dos copias completas del texto y de las ilustraciones. El texto se mecanografiará con letra Arial 12 en castellano, a doble espacio, en hojas DIN A4 (máximo 30 líneas por hoja) blancas numeradas y con márgenes laterales amplios. Se acompañará de una versión en soporte informático en CD ROM. El manuscrito debe seguir el estilo internacionalmente aceptado, para lo que se recomienda seguir los consejos que a continuación se detallan:
2. **Página de presentación o del título:** en la primera página del artículo figurará:
 - Título en castellano y en inglés.
 - Apellido/s e inicial del nombre de los autores.
 - Centro de trabajo de los autores y departamento/s a los que se atribuye/n el trabajo.
 - Apellido/s e inicial del nombre del autor que se responsa-

biliza del trabajo, con la dirección, teléfono, fax y e-mail donde quiera recibir la correspondencia.

- La/s fuente/s de financiación del trabajo.
 - Conflicto de intereses.
3. **Resumen (Abstract):** En la segunda página figurará un resumen estructurado, en español y en inglés (de no más de 250 palabras). Se presentará de la siguiente forma:
 - **Objetivo del trabajo.**
 - **Material (Pacientes) y Método:** Detallando el diseño del estudio, las pruebas diagnósticas y la dirección temporal (retrospectivo o prospectivo). Se mencionará el procedimiento de selección de los pacientes, los criterios de entrada, el número de los pacientes que comienzan y terminan el estudio. Si es un estudio experimental se indicará el número y tipo de animales utilizados.
 - **Resultados:** Se mostrarán los resultados más relevantes del estudio y su valoración estadística.
 - **Conclusiones:** Se mencionarán las que se sustentan directamente en los datos obtenidos.
 - **Palabras clave (Key-words):** Debajo del resumen se incluirán de tres a seis palabras clave para la identificación del trabajo según la lista de encabezamientos de temas médicos (MeSH) del Index Medicus/Medline.
Se puede disponer de más información en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/meshbrowser.cgi>
 4. **Partes del texto:**
 - **Introducción:** Será concisa evitando los recuerdos históricos, indicando la hipótesis y los objetivos del trabajo.
 - **Material y Métodos:** Se mostrará la serie de pacientes y los criterios de selección, detallando el experimento realizado, las técnicas empleadas, los métodos de valoración, etc. Debe hacerse especial mención al seguimiento clínico de los pacientes o animales de investigación. Las técnicas específicas se explicarán brevemente citando referencias bibliográficas si fuese necesario. Nunca deben presentarse los nombres ni las iniciales de los pacientes. Se comunicará el nombre genérico de los fármacos utilizados, así como la dosis administrada y la vía utilizada, evitando nombres comerciales. Los modelos experimentales se pormenorizarán para permitir a otros investigadores reproducir los resultados. Debe indicarse igualmente el tipo de análisis estadístico utilizado precisando el intervalo de confianza.
 - **Resultados:** Serán descriptivos y se expondrán de manera concisa, sucesiva y lógica en el texto, apoyados en tablas y figuras. El número de tablas y figuras está limitado. El texto, las figuras y las tablas forman un conjunto de forma que los resultados sean fáciles de comprender, evitando repeticiones.
 - **Discusión:** Deben explicarse, no repetirse, los resultados obtenidos y su fiabilidad y correlacionarse con los de

Normas para la publicación de artículos

Información general

La revista TRAUMA FUNDACIÓN MAPFRE, se edita a través del Instituto de Prevención, Salud y Medio Ambiente de FUNDACIÓN MAPFRE con el objetivo de mejorar la calidad de vida de la persona que ha sufrido un traumatismo de cualquier índole.

Se publican artículos originales, trabajos de investigación, trabajos de revisión, casos clínicos, cartas al director, así como noticias, relacionados con el aparato locomotor, daño cerebral y medular, valoración del daño corporal. Los temas de actualización serán solicitados directamente por el Comité de redacción de la revista.

La periodicidad de la publicación será trimestral, se editarán uno o más suplementos especiales anualmente.

Los artículos de la revista TRAUMA FUNDACIÓN MAPFRE se publicarán en versión digital en la web de FUNDACIÓN MAPFRE (www.fundacionmapfre.com/salud). Los autores de los artículos aceptarán éstas y otras formas de publicación.

Los profesionales que deseen colaborar en algunas de las secciones de la revista pueden enviar sus manuscritos a la redacción de TRAUMA FUNDACIÓN MAPFRE, lo que no implica la aceptación del trabajo. No se admitirán trabajos que hayan sido publicados previamente ni remitidos a otras publicaciones. El Comité de Redacción podrá rechazar, sugerir cambios o llegado el caso, se reservará el derecho de realizar modificaciones, en aras de una mejor comprensión, en los textos recibidos siempre que no se altere el contenido científico.

■ Los trabajos deben remitirse a:

FUNDACIÓN MAPFRE

A/A. Director de TRAUMA FUNDACIÓN MAPFRE

Monte del Pilar, s/n

28023 El Plantío (Madrid)

Tel: 91 581 64 19 / 91 581 63 16

Fax: 91 581 85 35

<http://www.fundacionmapfre.com/salud>

También pueden remitirse por e-mail a:

fundacion.salud@mapfre.com

La revista asume el «Estilo Vancouver» preconizado por el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas, para más información: <http://www.icmje.org/>

■ **Derechos de autor:** Todo manuscrito irá acompañado de una carta firmada por todos los autores señalando: «Los abajo firmantes transfieren, en el caso de que el trabajo titu-

lado: ... sea publicado, todos los derechos de autor a TRAUMA FUNDACIÓN MAPFRE que será propietaria de todo el material remitido, en caso de su publicación.»

Los autores enviarán un escrito señalando el conflicto de intereses.

En la lista de autores deben figurar únicamente aquellas personas que han contribuido intelectualmente al desarrollo del trabajo.

En la revista no se podrá reproducir ningún material publicado previamente sin autorización y sin señalar la fuente. Los autores son responsables de obtener los permisos oportunos y de citar su procedencia.

■ **Proceso editorial:** Los manuscritos serán valorados por el Comité de Redacción y por los revisores de la revista TRAUMA FUNDACIÓN MAPFRE.

Cuando el trabajo precise correcciones, será remitido de nuevo a los autores quienes lo enviarán a la revista en un plazo inferior a los tres meses; transcurrido este tiempo, se desestimarán su publicación.

No se aceptará de forma definitiva ningún trabajo hasta que se hayan modificado todas las correcciones propuestas. Antes de la publicación de un artículo, se enviará una prueba de imprenta al autor responsable quien la revisará cuidadosamente, marcando los posibles errores, devolviéndola a la redacción de la revista en un plazo inferior a 48 horas.

■ **Política editorial:** Los juicios y opiniones expresados en los artículos y comunicaciones publicadas en la revista TRAUMA FUNDACIÓN MAPFRE son del autor o autores y no del Comité de Redacción. Tanto el Comité de Redacción como FUNDACIÓN MAPFRE y la empresa editora declinan cualquier responsabilidad sobre dicho material.

■ **Normas éticas:** En el caso de que se presenten experimentos con seres humanos se especificará si los procedimientos seguidos en el estudio están de acuerdo con las normas éticas del comité responsable de investigación clínica, de acuerdo con la declaración de Helsinki: www.wma.net/s/ethicsunit/helsinki.htm

Todos los manuscritos de investigación clínica y de experimentación animal irán acompañados por un certificado de la Comisión Ética o de la Comisión de Experimentación Animal del centro donde se haya efectuado el estudio. Los autores deben mencionar en la sección de métodos que los procedimientos utilizados en los pacientes y controles han sido realizados tras obtener el consentimiento informado.