

MAPFRE MEDICINA

ISSN: 1130-5665

MAMEE6 17(4) 234-312 (2006)

ÍNDICE CONTENTS

236

ALTERACIONES DE LOS FENÓMENOS DE NEUROPLASTICIDAD EN LAS ENFERMEDADES DE ALZHEIMER Y CREUTZFELDT-JAKOB. INTERRELACIONES CON FENÓMENOS INVOLUTIVOS

NEUROPLASTICITY CHANGES IN ALZHEIMER'S AND CREUTZFELDT-JAKOB'S DISEASES. RELATIONSHIPS TO INVOLUNTIVE PHENOMENA

Toledano A., Álvarez M. I., Rodríguez-Muela N.

250

EL TIPO DE TRANSPORTE PERITONEAL PUEDE SER DIFERENTE EN LAS DISTINTAS POBLACIONES DE DIÁLISIS PERITONEAL DE MEXICO

TRANSPORT AND PERITONEAL DIALYSIS

Rojas-Campos E., Gómez-Navarro B., Martínez-Ramírez H. R., et al.

257

ENFERMEDADES BRONCOPULMONARES EN TRABAJADORES EXPUESTOS A POLVO DE SÍLICE EN UNA EMPRESA SIDEROMETALÚRGICA

BRONCHOPULMONARY DISEASES IN WORKERS EXPOSED TO SILICA DUST IN A METALLURGY INDUSTRY

Pérez Cruz H., Valdés Díaz S., Rodríguez Gómez Y., et al.

266

ESTUDIO COSTE-EFECTIVIDAD DE LA APLICACIÓN DEL DIAGNÓSTICO GENÉTICO EN LA VALORACIÓN DE LA ENFERMEDAD CELIACA

COST-EFFECTIVENESS STUDY OF USING GENETIC DIAGNOSIS IN EVALUATION OF CELIAC DISEASE

Cilleruelo M. L., Jiménez J., Román E., et al.

273

DETERMINACIÓN DEL PATRÓN DE CONECTIVIDAD CEREBRAL A PARTIR DE EEG EN PRESENCIA DE ARTEFACTOS

DETERMINING BRAIN-CONNECTIVITY PATTERNS IN PRESENCE OF ARTEFACTS USING EEG

Castellanos N. P., Makarov V. A., Sánchez-Ramos C., et al.

280

TRATAMIENTO CON CONCENTRADO PLAQUETARIO PLASMÁTICO SUBCONJUNTIVAL Y TÓPICO EN EL TRANSPLANTE DE LIMBO

SUBCONJUNCTIVAL AND TOPIC TREATMENT OF PLASMA PLATELET CONCENTRATE IN LIMBAL TRANSPLANTION

Márquez de Aracena del Cid R., Montero de Espinosa Escoriaza I., Muñoz Saez M., et al.

286

LINFADENITIS CERVICAL PRIMARIA FISTULIZADA DE ETIOLOGÍA TUBERCULOSA (ESCRÓFULA): IMPORTANCIA CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

FISTULIZED PRIMARY CERVICAL LINPHADENITIS OF TUBERCULAR AEIOTOLOGY (SCROFULA): CLINICAL IMPORTANCE AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Carvajal Balaguera J., May Priego M., Martín García-Almenta M., et al.

292

INCLUSIÓN DE LA ANILLA EN EL RESERVORIO TRAS BYPASS GÁSTRICO: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

INCLUSION OF THE RING INTO THE STOMACH POUCH AFTER GASTRIC BYPASS: DIAGNOSIS AND TREATMENT

Carvajal Balaguera J., Martín García-Almenta M., Oliart Delgado de Tórres S., et al.



**FUNDACIÓN
MAPFRE**

VIII Jornada de Cirugía de la Mano

"Tratamiento y secuelas de las fracturas de alta energía del radio distal"

15 de Diciembre de 2006



Lugar de celebración:

Salón de Actos - Sede Social de FREMAP
Ctra. de Pozuelo, 61 - Majadahonda (Madrid)

Información e inscripciones:

www.fundacionmapfre.com/salud
91 626 58 52



MAPFRE MEDICINA

Editor: José Luis Cabello Flores
Director: Francisco de la Gala Sánchez

Comité de Redacción

José M.^a Abad Morenilla
Javier Alonso Santos
José M.^a Antón García
Alicia Bartolomé Villar
Ricardo Cámara Anguita
Antonio Delgado Lacosta
Pedro García Méndez
José M. Gómez López
Carlos Hernando de Larramendi
Carmen Hernando de Larramendi

Francisco Huesa Jiménez
Juan José Jorge Gómez
Esperanza Llamas Cascón
José M.^a López Puerta
Felipe López-Oliva Muñoz
Joaquín Martínez Ibáñez
Manuel Miranda Mayordomo
Ángel Ruano Hernández
Monserrat Valls Cabrero

Consejo Asesor

Juan José Álvarez Saenz (Madrid)
César Borobia Fernández (Madrid)
María Castellano Arroyo (Granada)
Luis Conde-Salazar Gómez (Madrid)
Jacinto Corbella Corbella (Barcelona)
José Ramón de Juanes Pardo (Madrid)
Hipólito Durán Sacristán (Madrid)

Francisco Forriol Campos (Madrid)
Juan Jesús Gestal Otero (Santiago de Compostela)
Begoña Martínez Jarreta (Zaragoza)
José Luis Miranda Mayordomo (Madrid)
Vicente Moya Pueyo (Madrid)
Miguel Ángel Vargas Díaz (Madrid)
Enrique Villanueva (Granada)

Secretaría de Redacción

Carmen Amado Castela

Dirección y Redacción

FUNDACIÓN MAPFRE
Instituto de Prevención, Salud y Medio Ambiente
Monte del Pilar s/n. 28023 El Plantío (Madrid)
Tel.: (34) 915 816 419 - (34) 915 816 316 - Fax: (34) 915 818 535
e-mail: fundacion.salud@mapfre.com
www.fundacionmapfre.com/salud

ISSN: 1130-5665



MAMEE6 17(4) 234-312 (2006)

Edita: EDITORIAL MAPFRE, S.A. - Ctra. de Pozuelo, 52 - 28220 Majadahonda (MADRID)
Imprime: C.G.A.

Diseño y realización: Comark XXI S. L.

Publicación trimestral (4 números al año). Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, sin la autorización por escrito de los titulares del Copyright. FUNDACIÓN MAPFRE no se hace responsable del contenido de ningún artículo firmado por autores ajenos al staff editorial de la Revista. Únicamente publica artículos que reflejan las opiniones individuales de los mismos.

Depósito Legal: M. 37.367-1990 - S.V.R.: 575



Incluida en la base
de datos del
Índice
Bibliográfico
Español en
Ciencias de
la Salud
(IBECS)



Editorial

Enfermedades profesionales

En el Consejo de Ministros del 17 de noviembre, se aprobó el nuevo Decreto sobre Enfermedades Profesionales, que viene a sustituir al R.D. 1975/1978, actualmente vigente. Pensamos que tras veintiocho años, los cambios sociológicos, laborales y de toda índole que se han producido en el país, hacían necesaria esta actualización en el listado de Enfermedades Profesionales.

En la nueva lista permanecen todas aquellas que ya existían en el R.D. de 1978 más las incluidas en la recomendación de la Unión Europea de 2003. El actual R.D. también recoge, siguiendo a esta recomendación, la figura del anexo II en la que se enumeran todos aquellos procesos de los que hay suficientes argumentos para sospechar su origen profesional, pero, aún faltan evidencias epidemiológicas o científicas claras para considerarlas definitivamente Enfermedades Profesionales. La lista española, incluye alguna de ellas como los nódulos de los profesionales de la comunicación, enseñanza o telemarketing, por ejemplo. La posibilidad de pasar del anexo II al anexo I, cuando las evidencias científicas sean incuestionables, supone una rapidez de acción, ya que no hay que esperar a un nuevo R.D. siempre más lento en su ejecución. Esta acción puede venir de la UE o bien del propio país que así lo estime oportuno.

Merece destacar que el Grupo 6 del anexo I del R.D., está dedicado a los carcinogénicos en el que figura el agente, los tumores que puede originar y las principales actividades capaces de producir enfermedades relacionadas con la sustancia; éstas no son nada más que una enumeración indicativa y no completa de las mismas.

La lista uniforme en toda la UE, es un paso adelante en la integración y reconocimiento dentro del marco normativo común. Como siempre, el listado de la recomendación de la UE, es una enumeración de mínimos, pudiendo los distintos países aumentar el número de enfermedades profesionales, teniendo en cuenta la especial característica de cada uno.

Un aspecto a destacar es que ha cambiado es, que de ser el empresario el que comunicaba la existencia de una Enfermedad Profesional, ha pasado a ser responsabilidad del médico, del Sistema Nacional de Salud o del médico de las Entidades Colaboradoras en la Gestión de la Seguridad Social.

La redacción de una guía técnica que facilite a los médicos el reconocimiento, la sospecha y el diagnóstico de las Enfermedades Profesionales, es un aspecto que merece nuestro apoyo para que, entre todos, impidamos la infradeclaración de Enfermedades Profesionales que todos denunciamos en España.

La creación de un centro de referencia para Enfermedades Profesionales a nivel estatal que sirva para consulta y formación de las profesionales, con la confección de estadísticas y estudios epidemiológicos, entre otros, es una necesidad que el gobierno debe situar entre sus prioridades, siendo un sustento para todos aquellos que trabajan por la Salud Laboral. Las bases están realizadas, hagamos que la ilusión que ha despertado el R.D. sea pronto una realidad.

Alteraciones de los fenómenos de neuroplasticidad en las enfermedades de Alzheimer y Creutzfeldt-Jakob. Interrelaciones con fenómenos involutivos

Neuroplasticity changes in Alzheimer's and Creutzfeldt-Jakob's Diseases. Relationships to involutive phenomena

Toledano A.
Álvarez M. I.
Rodríguez-Muela N.

Instituto Cajal, CSIC. Madrid

RESUMEN

Se ha postulado que en las enfermedades neurodegenerativas, las alteraciones en los fenómenos de neuroplasticidad y adaptación tienen una función muy importante, como desencadenante o motor del curso patogénico de las enfermedades. Para aclarar este extremo se ha llevado a cabo un estudio morfológico comparativo en la corteza cerebral prefrontal y en la corteza cerebelosa (neocerebelo) de cerebros de enfermos de Alzheimer y Creutzfeldt-Jakob (EA y ECJ). Se han analizado las variaciones en marcadores supuestamente relacionados con fenómenos de neuroplasticidad sináptica (Drebrina, SNAP-25), factor de activación nuclear (NF kappa Beta -NFkB) e isoforma neuronal de la óxido nítrico sintasa (nNOS) junto a marcadores de neuropatología (acumulación de proteínas beta -amiloide en EA y PrPsc en ECJ, reacción microglial e inducción de enzimas pro-inflamatorias iNOS y ciclo-oxigenasa 2 -COX-2). Los resultados han mostrado grandes variaciones de los marcadores entre ambos procesos patológicos, entre las cortezas cerebral y cerebelosa, entre diferentes áreas de esas regiones y entre diferentes estirpes neuronales y gliales. El significado de algunos de los marcadores (NFkB, nNOS, proteínas sinápticas)

ABSTRACT

Changes in neuroplasticity and neuronal adaptive mechanisms have been postulated as origin and/or main pathophysiological factor in neurodegenerative diseases. To analyze these theories, a comparative morphohistochemical study on the cerebral (prefrontal) and cerebellar (neocerebellar) cortex from Alzheimer's (AD) and Creutzfeldt-Jakob (CJD) post-mortem brains has been carried out. Variations in putative markers of neuroplasticity and neuronal adaptation (synaptic proteins such as drebrin and SNAP-25; nuclear factor NF kappa Beta -NFkB; neuronal isoform of oxide nitric synthase -nNOS) have been studied in close association with neuropathological markers (beta-protein deposition -amyloid in AD and PrPsc in CJD; microglial activation, induction of iNOS and cyclooxygenase 2 -COX-2). Results have shown sharp variations in these markers when compared AD and CJD; cerebral and cerebellar cortex; different areas of these anatomical regions; and different sets of neurons and glial cells. The meaning of some of these markers (NFkB; nNOS; synaptic proteins) could be variable (plastic/adaptative or involutive), depending on different factors (disease, anatomical region, general or local factors, etc.). Neuroplasticity

Toledano A.,
Álvarez M. I.,
Rodríguez-Muela N.

Alteraciones de los fenómenos de neuroplasticidad en las enfermedades de Alzheimer y Creutzfeldt-Jakob. Interrelaciones con fenómenos involutivos

puede ser variable (plástico o involutivo) según los casos (enfermedad, región, factores). La neuroplasticidad disminuye de manera diversa según las áreas cerebrales y sus relaciones con las manifestaciones neuropatológicas también son variables, aunque son manifiestos fenómenos de neuroplasticidad/adaptación en muchas áreas y neuronas.

Se concluye que la activación de los supuestos marcadores de neuroplasticidad en fases avanzadas de la enfermedad, con una idea terapéutica, puede activar fenómenos involutivos en algunas regiones o neuronas del cerebro.

Palabras clave:

Enfermedad de Alzheimer; Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; neuroplasticidad; drebrina; SNAP-25; NFkB; isoformas de NOS; COX-2; microglía; amiloide; depósitos príonicos.

is evident in several brain regions or neurons, but this neuronal feature decreases in different form depending also on the disease and the anatomical region. Their relationships to the neuropathological findings were also variable. In conclusion, the activation of these putative markers of neuroplasticity, considering as therapeutical targets, in advanced steps of the diseases, could activate neuronal involutive phenomena in several regions or neurons.

Key words:

Alzheimer's Disease; Creutzfeldt-Jakob's Disease; neuroplasticity; drebrin; SNAP-25; NFkB; NOS isoforms; COX-2; microglia; amyloid; prionic deposits.

MAPFRE MEDICINA, 2006; 17 (4): 236-249

INTRODUCCIÓN

Los estudios sobre la etiología y la patogenia de las enfermedades neurodegenerativas (EN), y en especial sobre la enfermedad de Alzheimer (EA), desde hace décadas, y la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), desde hace unos pocos años, pueden cifrarse en decenas de miles. Comprenden tanto el estudio del cerebro humano patológico como modelos animales o celulares, y abarcan la investigación de las alteraciones encontradas y los mecanismos y procesos neuronales y gliales que supuestamente las propician. Todos estos trabajos han mostrado infinidad de cambios morfológicos y bioquímicos, celulares y moleculares. La complejidad de estas alteraciones es tal que hasta la fecha no se ha podido todavía llegar a un consenso sobre la posible teórica «cascada de acontecimientos patológicos» que lleva desde el cerebro normal al neurodegenerativo específico de cada patología. En la gran mayoría de los casos se ha prestado especial atención al análisis de los aspectos involutivos como causa y motor de la evolución de la enfermedad, con especial atención a la implicación de las proteínas anómalas más características de cada proceso degenerativo (amiloide - 1,2-; neurofilamentos de los ovillos neurofibrilares -3-; acumulaciones príonicas en patologías de esta etiología -4, 5-; etc.), a los déficits neurotransmisores (6, 7) y a los fenómenos de involución celular (reacción glial -8- 11; estrés oxidativo -12-14-; reacciones pro-infla-

matorias -15-; apoptosis -16-18-; etc). En muchas de las monografías más modernas sobre los distintos procesos que subyacen en las distintas entidades que se pueden englobar como EN (especialmente EA y ECJ), se muestra una aparente identidad de las vías neurodegenerativas, interviniendo la reacción de la microglía, el estrés oxidativo, la apoptosis, etc., como mecanismos comunes de destrucción del SNC aunque la clínica muestre grandes diferencias entre los procesos patológicos (8, 11, 12, 16).

En un segundo término han quedado los estudios sobre la adaptación (12) y la plasticidad fisiológica (20-24), que ciertamente se encuentran alteradas en mayor o menor grado, y a las que se achaca gran parte de los déficits mentales, pero que se consideran fenómenos secundarios a la degeneración neuronal que es la que más aparentemente se manifiesta. Sin embargo, en los últimos años, autores de gran prestigio en este terreno de las EN han venido cuestionando este posicionamiento teórico hasta llegar a concluir que las alteraciones tanto en los fenómenos de plasticidad fisiológica (que son continuamente puestos en marcha para cumplir las funciones superiores), como en las respuestas adaptativas o de recuperación neuronal (que se disparan para mantener estas funciones en condiciones óptimas cuando son inducidos cambios neuronales por modificaciones del medio interno o externo), también pueden ser desencadenantes para desarrollar la enfermedad neurodegenerativa o determinantes de su curso patogénico (20-24).

Correspondencia

A. Toledano
Instituto Cajal, CSIC
Avd. Dr. Arce 37
28002 Madrid
atoledano@cajal.csic.es

Toledano A.,
Álvarez M. I.,
Rodríguez-Muela N.

Alteraciones de los fenómenos de neuroplasticidad en las enfermedades de Alzheimer y Creutzfeldt-Jakob. Interrelaciones con fenómenos involutivos

Se puede considerar, por tanto, de manera teórica que junto a nuevos mecanismos y procesos de degeneración que se presentan en las EN, coexisten cambios en otros fenómenos de plasticidad fisiológica y de adaptación/recuperación siendo el resultado de la evolución patogénica el conjunto resultante de las actuaciones conjuntas normales y patológicas de estos tres mecanismos. De los fenómenos plásticos y adaptativos se conoce bastante poco, son muy difíciles de definir y estudiar separadamente, existen pocos marcadores fiables de los procesos y los trabajos que los han analizado en condiciones patológicas son muy escasos, especulativos y poco concluyentes. Que las alteraciones de los fenómenos de plasticidad y de adaptación/recuperación pueden ser la causa inicial o indispensable que conduzca a la involución del tejido nervioso, y no una mera manifestación secundaria de los fenómenos estrechamente involutivos, puede ser un hecho relevante para entender las EN y, especialmente, podría ser la base de tratamientos preventivos o curativos eficaces para estos procesos patológicos que todavía carecen de terapias específicas. Pero antes de aplicar terapias que favorezcan supuestamente estos procesos adaptativos y de plasticidad, deben conocerse con exactitud hasta donde llega cada uno de los procesos en su implicación con la enfermedad, como se imbrican y se influyen, y finalmente cuales son los mecanismos que selectivamente deberían ser favorecidos en este nuevo contexto para frenar las «cascadas» de acontecimientos involutivos y no acelerarlas aun cuando teóricamente se benefician las funciones neuronales.

En este trabajo se pretende analizar en dos regiones del SNC (corteza cerebral y corteza cerebelosa) de cerebros de enfermos de dos patologías neurodegenerativas, Enfermedad de Alzheimer (neurodegeneración no priónica) y Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (enfermedad priónica), si algunos de los marcadores clásicos de la plasticidad cerebral en situación de funcionamiento normal (no patológico) se alteran o cambian su sentido funcional. Atención especial se presta a marcadores de plasticidad sináptica (SNAP, drebrina) (25) y factores de expresión génica (nuclear factor kappa beta ó NFkB) (26-27) frente a los cambios neuropatológicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Material biológico

Se han empleado los siguientes grupos de cerebros: Controles adultos (CJ) (5 casos de 45 a 55 años de edad); Controles seniles (CS) (12 casos de a 68-78 años de edad); Enfermos de Alzheimer esporádico (EA) (17 casos de 68-78 años de edad); Enfermos de Creutzfeldt-Jakob esporádico (ECJ) (12 casos, con tipificación y genotipado príonico homogéneo y patrón de afectación neuropatológico similar y representativo del grupo mayoritario español –estudios no publicados llevados a cabo en el Centro Nacional de Referencia para el antiguo Territorio INSALUD, Alcorcón, Madrid). Las áreas de estudio de los cerebros fueron corteza prefrontal (área de asociación) y cerebelo (lóbulo VI, neocefálico, lateral)

El tejido de control y el correspondiente a los casos de Enfermedad de Alzheimer (EA) fue proporcionado por el Banco de Tejidos para Investigaciones Neurológicas (Facultad de Medicina, UCM; Unidad Asociada al Instituto Cajal, CSIC), estando debidamente diagnosticado por los responsables neuropatólogos (Drs. A. Rábano, A. Martínez y D. Martín). El material que corresponde a la patología priónica humana, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), es adecuadamente diagnosticado, conservado y manipulado por el Centro Nacional de Referencia para el antiguo Territorio IMSALUD, (A. Rábano, Fundación Hospital Alcorcón). Este material fue obtenido dentro del proceso habitual de estudio neuropatológico de los pacientes fallecidos con sospecha de Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas (EETH). Todos los cerebros fueron obtenidos en autopsias llevadas a cabo entre las 8 y las 12 horas del fallecimiento, cumpliendo todos los requisitos legales. Se obtuvieron los permisos para la realización del estudio cumpliendo toda la normativa vigente, garantizada por los Comités de Investigación y Ética correspondientes. Todos los casos vienen informados y se posee un banco de datos clínico-farmacológico, neuropatológico y genético, para correlacionar los resultados.

Las muestras fijadas de los cerebros fueron obtenidas por inmersión durante unos 15 días en 4%-p-formaldehido/PBS. Posteriormente fueron procesadas para disponer de bloques de parafina y secciones

Toledano A.,
Álvarez M. I.,
Rodríguez-Muela N.

Alteraciones de los fenómenos de neuroplasticidad en las enfermedades de Alzheimer y Creutzfeldt-Jakob. Interrelaciones con fenómenos involutivos

seriadas de 5 y 25 micras de espesor. El material incluido en parafina, correspondiente a casos ECJ, fue descontaminado, previamente al proceso de inclusión, mediante inmersión en ácido fórmico al 98% durante 1 hora.

Tinciones e inmunotinciones

Las técnicas histológicas (H/E, Bielschowsky) e histoquímicas se llevaron a cabo en la forma habitual (28-30). Se usaron los siguientes anticuerpos primarios (a la concentración que se indica) contra: SNAP-25 (Chemicon; 1:50), drebrina (Abcam; 1:250), NF-KappaB (Chemicon; 1:100), isoformas enzimáticas de la óxido nítrico sintasa (NOS) (nNOS –Chemicon; 1:500-, iNOS –Chemicon; 1:500), cicloxigenasa 2 (COX-2 –Chemicon; 1:100), beta-amiloide 1-42 (Dako, 1:50, tras 2 min en ácido fórmico y 2,5 min de tratamiento con calor y presión), proteína priónica PrP (3F4/monoclonal de Dako; 1:50, tras 2 min de tratamiento con proteína K –Dako- y 10 min de tratamiento en autoclave a 121°C y 1 atmósfera de presión) (29) y la proteína marcadora de células de estirpe mesodérmica (microglía) CD-68 (Dako; 1:3000) Las incubaciones se llevaron a cabo con cortes de 5 micras sobre portas en cámara húmeda. Las incubaciones se realizaron de manera tal que los cortes se secuenciaran para que se tuviera una visión de contigüidad entre las distintas inmunotinciones y comparar las zonas inmunopositivas y las manifestaciones neuropatológicas. Los tiempos de incubación oscilaron entre 1 de 1h (CD-68) y 24 h (PrP) a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de incubación, se lavaron dos veces en PBS, y se incubaron con el anticuerpo secundario biotinilado (IgG anti-ratón o anti-conejo según corresponda) de Vectastain, dilución 1:100, durante 1 hora y a temperatura ambiente. Posteriormente se incubaron con el complejo ABC (Vectastain) durante 1 hora, y se revelaron con diaminobencidina (DAB) durante 2-3 min. En algún caso se utilizó el revelado con níquel para intensificar la reacción. Parte de los portas fueron contrastados con Hematoxilina de Carazzi durante 2 min.. Finalmente las preparaciones se deshidrataron según la técnica habitual, montándose en Entellan.

Las preparaciones fueron fotografiadas con un microscopio NIKON Eclipse 2200, para su posterior estudio.

RESULTADOS

Todos los anticuerpos empleados dieron positividades en algunos tipos neuronales o gliales, o en el neuropilo, de las muestras estudiadas con suficiente intensidad, repetitividad y constancia de las variaciones entre los grupos de estudio como para obtener resultados valorables. En las tablas I (en corteza cerebral) y II (en corteza cerebelosa) se recogen de manera resumida las características más sobresalientes de las distintas técnicas llevadas a cabo y los cambios más notables entre los grupos de estudio (Adulto –CJ-; Senil –CS-; Alzheimer –EA-; Creutzfeldt-Jakob –ECJ-).

Los marcadores neuropatológicos (acumulación de beta-proteínas –beta-amiloide en Alzheimer y proteína priónica, PrPsc, en ECJ- y microglía –CD68-) mostraron una diferencia clara entre las patologías así como entre las regiones. Las placas beta-amiloideas son una característica de la corteza cerebral en la EA. Aparecen distribuidas al azar entre todas las capas. Son de diversos tipos (Figura 1), pudiendo clasificarse de manera sencilla en amiloideas (solo con depósitos de amiloide) o amiloideo-neuríticas (con neuríticas muy tangibles encerradas en los depósitos y gran número de células gliales). En cerebro prácticamente no existen placas, y el amiloide difuso se demuestra con dificultad (Figuras 2-4). Mediante la técnica de Bielschowsky se demuestran depósitos impregnados metálicamente en zonas más o menos extensas (desde unas micras cuadradas a folias enteras) de la capa molecular y algunos puntos de la capa de Purkinje o la capa granular. No parece existir mayor acumulación de microglía en las zonas con abundante amiloide difuso. Las acumulaciones de PrPsc en los casos de ECJ (Figuras 5-7) se encuentran ampliamente difundidas y dispersas por todas las capas de la corteza cerebral y cerebelosa. Los depósitos son muy polimorfos. En general aparecen de forma difusa en casi todas las zonas, siendo esta la única manifestación en algunas capas de muchas áreas de la corteza cerebral y en la capa molecular de la corteza cerebelosa. Sobre este fondo difuso, más o menos intenso, aparecen granulaciones gruesas de distinto tamaño (2-25 micras) que confluyen formando placas de intensidad diversa por todo el neuropilo. La relación con células de microglía o con neuronas alteradas es variable en todas las zonas.

Toledano A.,
Álvarez M. I.,
Rodríguez-Muela N.

Alteraciones de los fenómenos de neuroplasticidad en las enfermedades de Alzheimer y Creutzfeldt-Jakob. Interrelaciones con fenómenos involutivos

TABLA I. Resumen del estudio inmunohistoquímico en corteza cerebral

Anticuerpo	Control joven	Control senil	Alzheimer	Creutzfeldt-Jakob
Beta-Amiloide	Negativo	Negativo (algun caso con placas muy dispersas)	Placas amiloideas y amiloideas/neuríticas	Negativo (algun caso con placas muy dispersas)
PrPsc	Negativo	Negativo	Negativo	Placas dispersas, de diferente tamaño, forma e intensidad, en todas las capas. Zonas con fondo difuso, bastante homogéneo y con variable número de placas
Microglía	Células muy dispersas. Tipo Ep predominante	↑ Células muy dispersas (tipos: Ep predominante con ↑R y ↑Eg)	↑↑ Células dispersas abundantes en todas las capas, y agrupadas cerca de placas amiloideas. Tipos celulares: Ep, Eg y R (predominante)	↑↑↑ Células muy abundantes en todas las capas con agrupaciones en algunos casos. Tipos Ep, Eg y R intermezclados
Drebrina	Reacción difusa pero homogénea por todas las capas. Reacción débil en algunos citoplasmas de células piramidales	=/↓ Reacción similar al joven o muy débil. Disminuye mucho en algunas zonas	↓/↓↓ Disminución o negatividad en neuropilo. No relación con placas. Aparición en grupos de I2 y algunas I2	↓↓↓ Disminución muy marcada. Negatividad en neuropilo
SNAP-25	Reacción media en neuropilo y algunas neuronas piramidales	=/↓ casi igual	↓/↓↓ Pérdida de intensidad variable y difusa	↓↓↓ Intensidad muy reducida
NFkB	En neuronas dispersas especialmente P5 y P3 (formaciones granulares)	=/↓ similar al control joven	=/↑ aumento en grupos de P3 y P5. Depósitos granulares y/o difusos	=/↑/↓ Enormes P3-P5 variaciones con zonas de aumento y disminución. Aparición en todos los tipos neuronales
COX-2	Reacción débil en piramidales dispersas	=/↑ Reacción más fuerte y/o más número de piramidales	↑↑ Piramidales más fuertes en mayor número. Células no piramidales y gliales positivas	Igual que Alzheimer
nNOS	Neuronas piramidales en escaso número y dispersas. Granulaciones en Piramidales	↑ Aproximadamente similar pero reacción más fuerte	↑↑ Similar a los casos seniles pero reacción más fuerte	↓/↑ Reacción variable, más fuerte que Alzheimer o más débil
INOS	Prácticamente negativo en todas las neuronas, piramidales, no piramidales y gliales	=/↑ Aumento en algunas neuronas piramidales en forma granular	↑↑↑ Fuerte aumento en neuronas piramidales y no piramidales de forma dispersa. Glia positiva cerca de placas	↑↑↑/↑↑↑ Mayor reactividad que en Alzheimer

Toledano A.,
Álvarez M. I.,
Rodríguez-Muela N.

Alteraciones de los fenómenos de neuroplasticidad en las enfermedades de Alzheimer y Creutzfeldt-Jakob. Interrelaciones con fenómenos involutivos

TABLA II. Resumen del estudio inmunohistoquímico en corteza cerebral

Anticuerpo	Control joven	Control senil	Alzheimer	Creutzfeldt-Jakob
Beta-Amiloide	Negativo	Negativo	Amiloide difuso en capa molecular y Purkinje en especial. Formaciones muy diversas y folias libres de amiloide	Negativo
PrPsc	Negativo	Negativo	Negativo	Acumulación difusa en capa molecular, placas diversas en tamaño y forma en capa de Purkinje y granular
Microglía	Células muy escasas (Casi solo en substancia blanca). Tipo Ep predominante	=/↑ Tipo Ep predominante	↑ Muy parecido al senil. Ep y R predominantes	↑↑/↑↑↑↑ Tipos Ep, Eg y R. Ep, predominante en la capa molecular y R, en la substancia blanca y granular
Drebrina	Reacción difusa en molecular. Homogénea en células de Purkinje y Golgi que es fuerte.	=/↓ Células de Purkinje y Golgi (en algunas muy fuerte y otras más débiles y zonas variables)	↓ en la capa molecular, más débil que control joven. =/↓/↑ en células de Purkinje y Golgi (algunas fuerte reacción)	↓↓↓ Reacción débil o negativa en la molecular. ↓/↓↓ Muy pocas células de Purkinje y Golgi positivas
SNAP-25	Moderada en capa molecular generalmente homogénea. Algunas células de Purkinje y Golgi moderadas	=/↓ Baja en la molecular. Algunas células de Purkinje y Golgi	↓↓↓ No hay reacción en la capa molecular. Las células de Purkinje y Golgi, reciben fibras muy positivas (cestos, etc.)	↓↓↓ No hay reacción en molecular. Alguna célula de Purkinje, muy dispersa positiva
NFkB	Reacción muy débil, solo visible en células de Purkinje. Capa molecular negativa	=/↓ Prácticamente igual, las células de Purkinje y Golgi las de mayor aumento. Similar al control joven	=/↑ Aumento en algunas células de Purkinje y Golgi en algunas folias. Otras folias son negativas. Aumento mayor en células Golgi	=/↑/↓ Variaciones muy marcadas folia a folia pero muy débil reacción en general. Algunas células de Purkinje y Golgi muy positivas.
COX-2	Reacción muy escasa	↑ en algunas células de Purkinje de manera dispersa	↑↑ Similar al senil en patrón general. Mayor aumento en células de Purkinje y Golgi. Algunas fibras (cestos) muy positivas. Glia positiva	↑↑ Igual que Alzheimer
nNOS	Reacción muy ligera en neuronas muy dispersas	=/↑ similar al control joven	↑↑↑ Aumento fuerte difuso en la capa molecular y en algunas células estrelladas y cestos	↑↑/↑↑↑↑ Aumenta en algunas neuronas de Purkinje, de la molecular (estrelladas) y granular (Golgi). Muchas folias presentan reacción difusa homogénea en la molecular
iNOS	Negativo	=/↑/↑↑↑ Algunas células de Purkinje positivas	↑↑↑↑ Aumento en células de Purkinje, Golgi, Lugaro, estrelladas y cestos. En algunas folias involucionadas se ven fibras positivas en la granular y molecular. Solo algunas folias tienen ligero aumento difuso y homogéneo en la molecular	↑↑/↑↑↑↑ Aumento fuerte en células de Purkinje, Golgi, Lugaro, estrelladas y cestos, e intensa reacción en la molecular

Toledano A.,
Álvarez M. I.,
Rodríguez-Muela N.

Alteraciones de los fenómenos de neuroplasticidad en las enfermedades de Alzheimer y Creutzfeldt-Jakob. Interrelaciones con fenómenos involutivos

La reacción microglial se encontró ya en forma difusa en corteza cerebral senil y bastante generalizada en EA, mientras que era inapreciable en cerebelo de CS, o de EA (Figuras 8 y 9). En caso de ECJ, la reacción microglial (expresada tanto en número de células, como hipertrofia del cuerpo y prolongaciones -mayor tamaño en espesor y longitud- o presencia de formas redondeadas) es enormemente superior a la EA, tanto en corteza como en cerebelo (Figuras 10-12). En el cerebelo de ECJ existe una clara diferenciación de formas entre capa granular (redondeadas principalmente) (Figura 13) y capa molecular (formas ramificadas) (Figura 14). En la EA parece existir un cierto grado de relación entre las placas amiloideas y la existencia de agrupaciones microgliales. Esto no es evidente en ECJ.

El factor de activación nuclear NF kappa Beta (K $\text{NF}\kappa\text{B}$) aparece positivo como finas granulaciones en las grandes neuronas (piramidales en corteza y Purkinje en cerebelo) de los cerebros adultos. En los seniles, la reacción y disposición parecer ser similar aunque existen áreas con una menor reactividad. En la EA parece que existe un ligero o mediano incremento de los depósitos en corteza (que parecen cambiar también de tipo, siendo más difusos) de manera bastante homogénea (Figura 15), mientras que en el cerebelo existen claramente folias con aumento y con disminución de la reacción (Figuras 16-17). En los casos de ECJ se observan variaciones muy marcadas folia a folia pero muy débil reacción en general. Algunas células de Purkinje y Golgi muy positivas (Figura 18).

Los marcadores de neuroplasticidad sináptica drebrina (Figuras 19-22) y SNAP-25 (Figuras 23-26) parecen seguir un patrón bastante similar en corteza cerebral y en corteza cerebelosa. En la senilidad parecen disminuir de manera muy ligera, mientras que en la EA y en los ECJ la disminución de la reactividad es fuerte. Hay que señalar que en la corteza cerebral de la EA la reacción del neuropilo disminuye mucho menos que en la ECJ (donde casi se negativiza) y que en algunas células piramidales la reacción es más fuerte. En cerebelo de EA también se muestran células de Purkinje (Figura 25) y de Golgi más reactivas, y algunas fibras de la capa molecular dan reacción positiva, especialmente las fibras de los cestos.

La ciclo-oxygenasa 2 (COX-2) presenta una reacción muy débil en los adultos (Figura 27), prácticamente solo apreciable como finas granulaciones en algunas

neuronas piramidales o de Purkinje localizadas muy dispersamente. Mayor número de estas neuronas positivas se observa en los controles seniles. En la EA, en la corteza existen mayor número de piramidales positivas, generalmente con reacción más intensa, y al mismo tiempo es posible observar células no piramidales y células gliales con inmunoplásticidad. Existen áreas (que comprenden 1 o varias capas) con mayor número de neuronas piramidales o no piramidales positivas que no se corresponden con el número de placas. En el cerebelo se observa aumento de células inmunopositivas de Purkinje y de Golgi, incluso algunas células grano y gliales dispersas en los cerebros de EA (Figuras 28, 30) y ECJ (aquí con más intensidad en algunas folias). También existen algunas fibras con reactividad fuerte (fibras de los cestos especialmente) (Figura 29). Las variaciones folia a folia en la EA son mayores que en seniles, siendo más homogéneas en el caso de los ECJ.

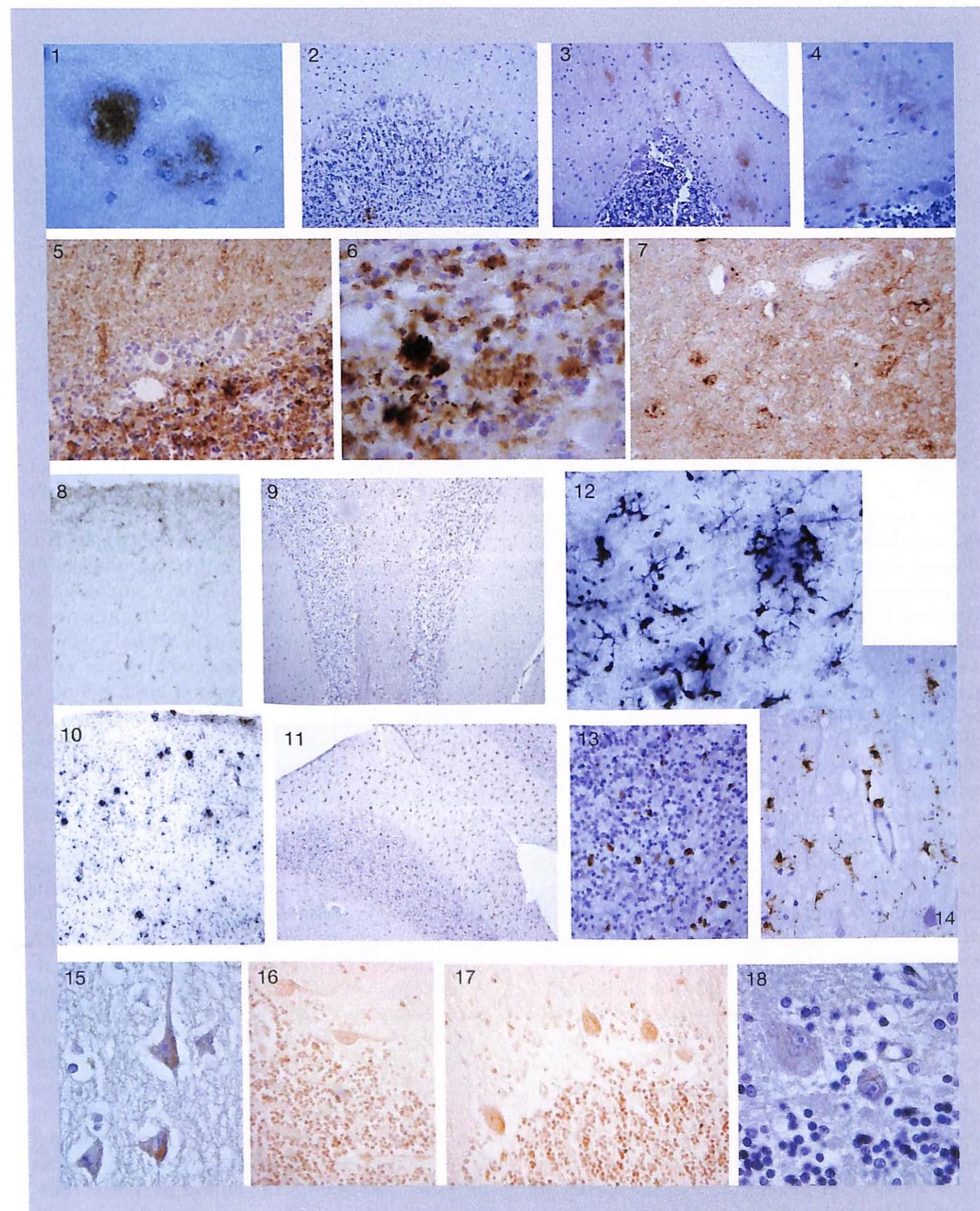
Las isoformas de la óxido nítrico sintasa (NOS) también presentan variaciones (Figuras 31-35). En la corteza cerebral la forma neuronal (nNOS) es escasa, generalmente en el soma de las células piramidales, aumentando en la senilidad y la EA, y siendo variable en ECJ. La forma inducible (iNOS) es muy escasa en las neuronas piramidales y no piramidales de los controles adultos, con un incremento muy ligero en la senilidad y aumento fuerte en la EA, incluso apareciendo en células gliales. Parece más fuerte en zonas con mayor densidad de placas. Es muy fuerte en los casos de ECJ en el cerebelo, la nNOS hay una reacción muy ligera en células dispersas en los casos control adulto y senil. Esta reacción aumenta mucho en la capa molecular y en algunas células estrelladas y cestos, mientras que las células de Purkinje son negativas en los casos de EA (Figura 31). Por su parte, en los casos de ECJ el aumento es mayor, así como el número de células estrelladas y cesto de la capa molecular (Figura 32). La forma inducible (iNOS) presenta una inmunorreacción ligera en las células de Purkinje en los casos control senil (Figura 33), que aumenta en los casos de EA (Figura 34) con algunas fibras de la capa molecular y granular positivas, y aún más en los casos de ECJ (Figura 35).

DISCUSIÓN

El conjunto de los resultados ha mostrado grandes diferencias de cambios entre las dos patologías estudiadas, EA y ECJ, así como entre las dos

Toledano A.,
Álvarez M. I.,
Rodríguez-Muela N.

Alteraciones de los fenómenos de neuroplasticidad en las enfermedades de Alzheimer y Creutzfeldt-Jakob. Interrelaciones con fenómenos involutivos



Toledano A.,
Álvarez M. I.,
Rodríguez-Muela N.

Alteraciones de los fenómenos de neuroplasticidad en las enfermedades de Alzheimer y Creutzfeldt-Jakob. Interrelaciones con fenómenos involutivos

Figuras 1-4. Acumulaciones de proteína beta-amiloide en casos de EA. 1.- Placas amiloïdes en corteza cerebral (250x). 2.- Folia cerebelosa con práctica negatividad amiloïdea (50x). 3.- Folia cerebelosa con depósitos de amiloide difuso en capa molecular (50x). 4.- Detalle de área de la capa molecular con amiloide difuso (250x).

Figuras 5-7. Acumulaciones de proteína priónica patológica PrPsc en casos de ECJ (120x). 5.- Acumulaciones polimorfas, en placas, granulaciones gruesas y granulaciones difusas, muy densamente empaquetadas en cerebro (150x). 6.- Detalle de las granulaciones PrPsc en la capa granular. 7.- Detalle de las acumulaciones de PrPsc en la capa molecular (150x).

Figuras 8-14. Microglía marcada con anticuerpo contra la proteína CD-68. 8-9.- Células microgliales en corteza cerebral (reacción en todas las capas con baja densidad pero homogéneamente distribuidas, generalmente con prolongaciones) y en corteza cerebelosa de un caso de EA (sin reacción microglial, solo en substancia blanca). 10-14.- Gran reacción microglial en corteza cerebral (10, 12) y cerebro (11, 13, 14). Se observan distintos tipos aislados y agrupados en corteza cerebral (pequeños con prolongaciones, hipertróficos con prolongaciones, normales o hipertróficos y formaciones redondeadas) (12). En cerebro existen formas redondeadas fagocíticas predominantes en la capa granular (13) y formas con prolongaciones en la capa molecular (14). 8,10 (60x); 9,11 (50x); 12,14 (150x); 13 (100x).

Figuras 15-18. Inmunotinción con anti-NF kappa Beta. 15.- Reacción en neuronas piramidales de un caso de EA, con intensidad similar o superior a las neuronas de los casos control senil. 16 y 17.- Reacción en neuronas de Purkinje débil (16) y más fuerte (17) en un caso de EA. Esta situación de variabilidad es similar al control senil (preparaciones sin contrastar con hematoxilina). 18.- Reacción positiva en neuronas de Purkinje y de Golgi de un caso de ECJ. 15-17 (100x); 18 (250x).

áreas del SNC analizadas, corteza cerebral y corteza cerebelosa. Ya que los marcadores estudiados representan eslabones de distintos procesos fisiológicos neuronales. Ello sugiere que existen cambios diversos de distintos procesos degenerativos y de la neuroplasticidad o la adaptación fisiológicas. De manera resumida se van a analizar los puntos más sobresalientes de los resultados: a) diferencias neurodegenerativas entre EA y ECJ; b) diferencias neurodegenerativas entre las distintas regiones del SNC en EA y ECJ; c) Significado de los cambios en los marcadores (involución, adaptación) e implicación de la neuroplasticidad en el censo patológico.

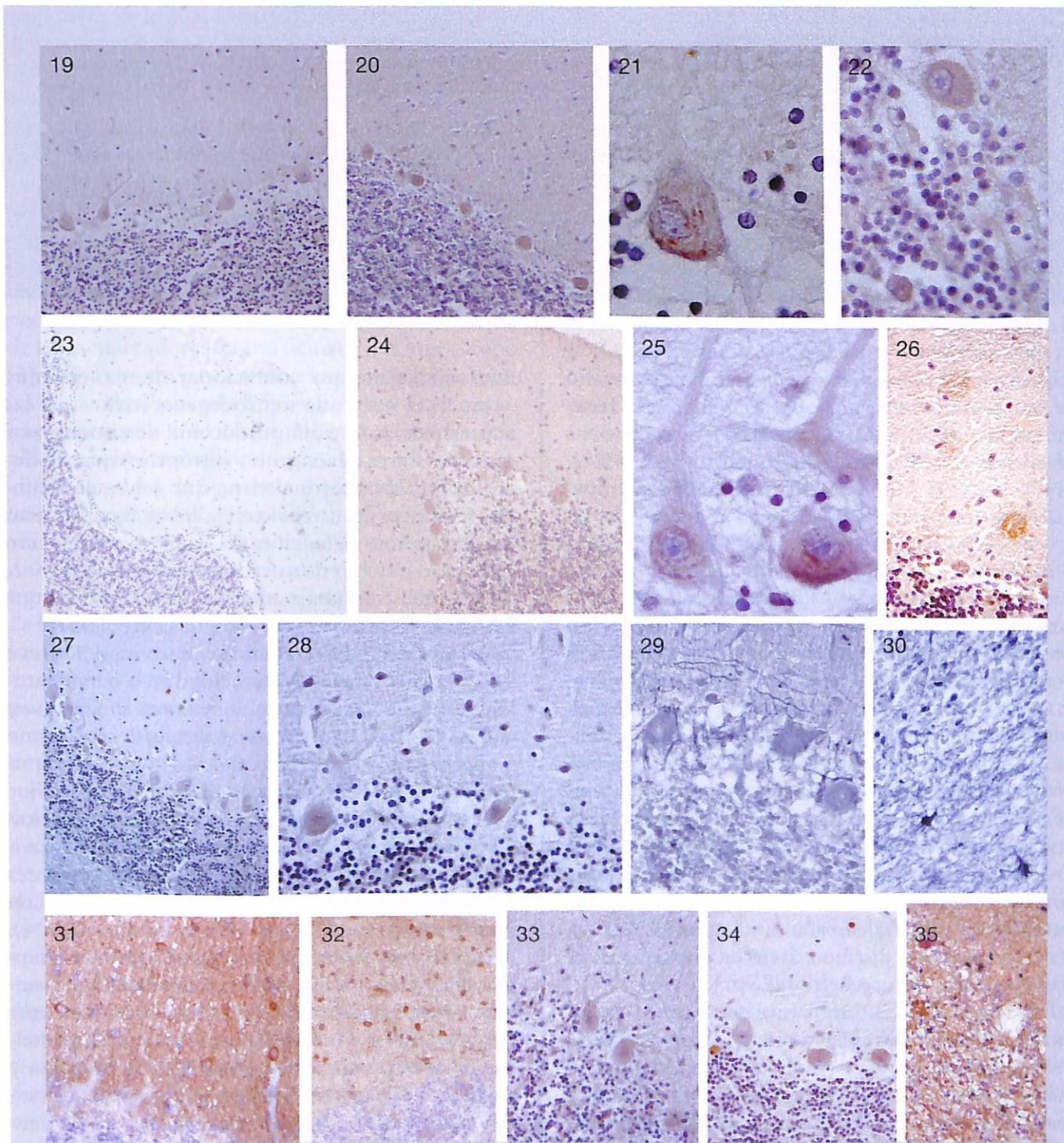
a) Diferencias neurodegenerativas entre la EA y ECJ. Tanto la acumulación de proteínas neurotóxicas de configuración beta, como la reacción microglial, con su correlato de producción de citoquinas generación de estrés oxidativo e inducción de involución sináptica y apoptosis neuronal se consideran fundamentales en las «cascadas patogénicas» de involución del SNC en la EA y ECJ. Sin embargo, los patrones observados no se corresponden en absoluto. La reacción microglial en la EA es variable en corteza cerebral, relacionándose con los acúmulos proteicos en una gran parte, y es negativa en cerebro. Sin embargo es muy fuerte y homogénea la reacción en ECJ sin casi relación con zonas de mayor o menor acúmulo de PrPsc. De alguna manera parece que la reacción microglial a la presencia de PrPsc es generalizada y masiva en ECJ aún antes de que los acú-

mulos de PrPsc ocupen el neuropilo de las distintas capas corticales, mientras que la reacción en EA parece más secundaria a la formación del amiloide. Esta microgliosis tan intensa en ECJ ya ha sido apreciada en muchos estudios neuropatológicos (4-5). El cuadro de involución de los marcadores sinápticos drebrina y SNAP-25, claramente no se correlacionan con la reacción microglial y acumulación de las proteínas beta ya que en el cerebro la disminución de estos marcadores en la EA no se acompaña de microgliosis y si en el caso de ECJ. En algunos casos (COX-2) las imágenes entre EA y ECJ pueden ser similares pero en la mayoría de los casos se muestran patrones diferentes por su intensidad o por las variaciones entre las inmunoreacciones neuronales (nNOS, iNOS, drebrina).

b) Diferencias neurodegenerativas entre las distintas regiones y zonas del SNC. Aunque se describen de una manera genérica las alteraciones neuropatológicas y las «cascadas neurodegenerativas» en la EA y ECJ, existen diversos trabajos que han puesto de manifiesto que las diferentes zonas del SNC y sus capas o regiones responden de manera muy distinta (16, 24, 28, 31). El cerebro en la EA muestra una resistencia muy acusada y una respuesta diferente (28, 31). Nosotros ya habíamos descrito un subgrupo de afectados sin acumulación de amiloide (28), y se conoce desde hace mucho tiempo que las acumulaciones amiloïdes son totalmente diferentes a las de la corteza cerebral (amiloide difuso). Esta resistencia en la EA a la formación de acumulaciones ami-

Toledano A.,
Álvarez M. I.,
Rodríguez-Muela N.

Alteraciones de los fenómenos de neuroplasticidad en las enfermedades de Alzheimer y Creutzfeldt-Jakob. Interrelaciones con fenómenos involutivos



Figuras 19-22. Inmunotinción con anti-Drebrina. 19.- Reacción positiva en cerebelo (neuronas de Purkinje) y en algunas neuronas de los cestos en la capa molecular en un caso de control senil. 20.- Reacción positiva en neuronas de Purkinje de un caso de EA y en neuronas de la capa molecular. 21 y 22.- Reacción en neuronas de Purkinje y algunas fibras de caso control (21) y en una neurona de Purkinje y una célula de Golgi de un caso de EA (22). 15-17 (100x); 18 (250x)

Figuras 23-26. Inmunotinción con anti-SNAP-25. 23-24.- Reacción variable en las folias de dos casos de EA (negativo -23- y positivo -24-, similar al control senil) (100x). 25.- Detalle de la reacción en la zona de neuronas de Purkinje que alcanza a las dendritas y en folias finas del neuropilo (400x). 26.- Detalle de la capa molecular con pequeñas áreas que

Toledano A.,
Álvarez M. I.,
Rodríguez-Muela N.

Alteraciones de los fenómenos de neuroplasticidad en las enfermedades de Alzheimer y Creutzfeldt-Jakob. Interrelaciones con fenómenos involutivos

Figuras 27-30. Inmunotinción con anti-COX-2. 27.- Reacción prácticamente negativa en neuronas y fibras de un caso control (100x). 28.- Reacción positiva en neuronas de Purkinje y fibras de un caso de EA (100x). 29 y 30.- Reacción fuertemente positiva en fibras de los cestos (29) (400x) y astrocitos de la substancia blanca y células de microglía de la capa de los granos (30) (150x) en un caso de EA.

Figuras 31-32. Inmunotinción con anti-nNOS. 31.- Reacción positiva en la capa molecular (fibras y células estrelladas, células de Purkinje negativas como el control senil) de un caso de EA (120x). 32.- Reacción fuertemente positiva en células estrelladas y cesto de la capa molecular (negativa en fibras y neuronas de Purkinje) de un caso de ECJ (100x).

Figuras 33-35. Inmunotinción con anti-iNOS. 33.- Reacción ligeramente positiva en algunas células de Purkinje de un caso control senil. 34.- Positividad (algo superior en neuronas de Purkinje de un caso de EA y en algunas fibras de la capa molecular y granular. 35.- Intensa reacción en neuronas y fibras de todas las capas cerebelosas de un caso de ECJ. (120x)

loideas y la reacción glial no es, sin embargo, indicio de no afectación, sino una respuesta diferente. Tenemos una disminución de marcadores sinápticos (drebrina, SNAP-25) y aun aumento de COX-2, nNOS e iNOS (muy superior frente al senil normal) que no se corresponden con la aparente falta de respuesta microglial y amiloide. En trabajos anteriores ya se observó que la acumulación de proteína precursora de amiloide (APP) es similar en todas las capas de EA, con o sin acumulación de amiloide (28). Esto avala el hecho de que la EA es una enfermedad sistémica pero que afecta de diferente manera a las diversas neuronas (14, 16, 28). En su conjunto, sobre una posible susceptibilidad genética (14), diversos factores generales y locales deben producir modificaciones concretas en cada neurona de cada tipo neuronal pues en caso contrario no podría explicarse la diferente inmunorreactividad de los distintos marcadores utilizados en las distintas zonas anatómicas, las diferentes neuronas y las variaciones regionales folia a folia en la corteza cerebelosa o entre distintas áreas de una zona de la corteza cerebral o cerebelosa (28).

En el caso de ECJ también se encuentran variaciones más pequeñas en las zonas de acumulación de PrPSc (algunas capas, de áreas cerebrales, algunas folias cerebelosas) y de acumulación de microglía reactiva. Es muy significativo el hecho de que en cerebro existe una diferencia de células microgliales reactivas en la capa molecular (con prolongaciones mayoritariamente) y en la capa de los granos redondeadas, fagocíticas sin prolongaciones). Ello indica de manera clara que los desencadenantes gliotóxicos deben ser diferentes y, por consiguiente, la involución debe ser distinta. Las diferencias en la acumulación de proteína fibrilar y la respuesta

microglial tiene que condicionar de manera muy acusada la «cascada neurodegenerativa» que las consecuencias (p.e., la producción de citoquinas y radicales libres de oxígeno y nitrógeno) que producen apoptosis neuronal tiene que ser muy distintas. Es el caso del cerebro en la EA se ha propuesto que existe una detención de la neuroinflamación (31), pero muchos de nuestros resultados (COX-2, iNOS) muestran una mayor similitud EA/ECJ que EA/control senil.

c) Significado de los cambios en los marcadores e implicación de la neuroplasticidad en el curso patológico. La involución de las conexiones sinápticas en la EA y en la ECJ está siendo considerada como un hecho (22, 24, 30). Para algunos autores es la primera consecuencia tóxica del error metabólico que lleva a la formación del inicial péptido beta-amiloide o prión patógeno y/o primera consecuencia tóxica de este elemento (12, 30). Para otros autores esta caída de las conexiones sinápticas o alteración de neuroplasticidad, es el origen de ello (20-24). Algunos otros autores piensan que la pérdida sináptica solo ocurre al final de la enfermedad (32). Fisiológicamente estas conexiones están continuamente remodelándose, y una caída en la síntesis de proteínas sinápticas (como las presinápticas drebrina y SNAP-25), o en el factor nuclear NFκB que estimula la síntesis de las mismas por el funcionamiento sináptico (base, p.e., del aprendizaje y la memoria -34) podrían dar lugar a una disfuncionalidad que alteraría los sistemas neuronales y los precipitaría por la vía neurodegenerativa. La disminución de los marcadores sinápticos nombrados en el neuropilo indican que existe una gran disminución de la función sináptica (35-36) pero debe ser analizada con detalle en cada región. Por ejemplo, en la EA no hay una

gran pérdida de neuronas de Purkinje (4,5 a 16,8%, datos sin publicar), ni de Golgi y ni existe pérdida de inmunorreactividad por lo que parece existir una disminución de sinapsis.

Estudios en material impregnado por el método de Golgi muestran una pérdida del 40-60 % en espinas de Purkinje (datos sin publicar), lo que parece indicar una pérdida en la síntesis de estos marcadores superior a la pérdida sináptica. Esto confirmaría la teoría de pérdida de plasticidad (22, 24). En corteza, la pérdida en sinapsis es mucho mayor, y podría estar mejor correlacionada con la disminución de estos marcadores, como ocurre en el hipocampo (35-36). Por otra parte se muestra que algunas células en cerebro y cerebelo pueden presentar mayor inmunorreactividad lo que indicaría una respuesta plástica sobre otros circuitos, es decir, sobre los circuitos eferentes de las cortezas afectadas ya que las neuronas piramidales y las células de Purkinje son las vías de respuesta de estas áreas del SNC. Las respuestas adaptativas en circuitos locales se encontrarían especialmente en las células de Golgi y fibras de los cestos del cerebelo, todas ellas inhibitorias. En los ECJ, la neuroplasticidad parece que se encuentra mucho más deprimida, pues tal como se ha descrito por algunos autores (30) la caída de las proteínas sinápticas parece muy superior a la desaparición de sinapsis.

Respecto al NFκB nuestros resultados han mostrado variaciones muy heterogéneas, lo que nos lleva a concluir que gran parte de la reacción NFκB demostrada en neuronas podría ser una expresión de la inducción de dicha neurona hacia la vía apoptótica. La utilización de los factores nucleares como eslabón en la vía de la producción de caspasas y proteínas pro-apoptóticas ha sido descrita por algunos autores (26-27). Por ello, la posible utilización de estimuladores de NFκB debe quedar todavía en suspenso hasta averiguar que otros factores hacen que esta posible estimulación produzca síntesis de proteínas neuroplásticas o proteínas que significan la muerte celular. Algunas experiencias han señalado que factores como la depravación de NGF (37), acumulación de amiloide (16), estrés oxidativo (12, 14, 38, 39) y APOE (14) inducen apoptosis. Queda totalmente abierta la posibilidad de que la NFκB actué en ambas vías simultáneamente en distintas neuronas o en las mismas, dependiendo su resultado final en cada caso

Toledano A.,
Álvarez M. I.,
Rodríguez-Muela N.

Alteraciones de los fenómenos de neuroplasticidad en las enfermedades de Alzheimer y Creutzfeldt-Jakob. Interrelaciones con fenómenos involutivos

de otros factores intrínsecos o extrínsecos a la neurona (generales o locales en este último caso).

Aunque los resultados sobre la COX-2 parecen indicar que aumenta con la reacción patológica tal como se ha propuesto (41), no cabe descartar que pueda también tener algún papel en fenómenos adaptativos (42). Hay que señalar que la reactividad en cerebro, especialmente en la EA, contradice la teoría sobre la detención de la neuroinflamación en cerebro (31). La reactividad mostrada por la iNOS parece estar de acuerdo con el hecho de que participa en fenómenos involutivos (38-40). Sin embargo, la nNOS descrita como participante en mecanismos de adaptación y respuesta neuronal en estas patologías parecen ser más indicadores del daño celular que de fenómenos reparativos. En este sentido estamos de acuerdo con recientes estudios que parecen indicar que esto ocurre en la EA (39-40).

CONCLUSIONES

Tras analizar con distintos marcadores neuropatológicos y de procesos de neuroplasticidad la corteza cerebral frontal y la corteza cerebelosa de casos seniles normales, Alzheimer y Creutzfeldt-Jakob se ha llegado a las siguientes conclusiones:

a) Las «cascadas» de acontecimientos neurodegenerativos que ocurren en estas dos enfermedades neurodegenerativas aún pudiendo contar con elementos, mecanismos o procesos involutivos idénticos (reactividad microglial y acumulación de beta proteínas neurotóxicas) no siguen patrones de involución comunes pues los marcadores dan cuadros muy diferentes entre algunos de ellos y especialmente cuando se analizan conjuntamente,

b) Existen claras diferencias neurodegenerativas entre distintas regiones del SNC en cada una de las patologías estudiadas. En el cerebro se encuentran las mayores diferencias (p.e., en la EA se acumula amiloide difuso, no en placas y no existe reacción microglial aunque hay disminución de marcadores de neuroplasticidad; en la ECJ existen diferencias entre las formaciones microgliales que aparecen en las distintas capas), aunque también existen en corteza cerebral. Las diferencias de inmunorreacción en las áreas del SNC, diversas regiones anatómicas de las mismas y áreas de la misma región, así como entre neuronas de la misma o de distinta estirpe, sugieren la existencia de factores generales y focales, especí-

Toledano A.,
Álvarez M. I.,
Rodríguez-Muela N.

Alteraciones de los fenómenos de neuroplasticidad en las enfermedades de Alzheimer y Creutzfeldt-Jakob. Interrelaciones con fenómenos involutivos

ficas e inespecíficas, que condicionan las variaciones en las respuestas de cada neurona con independencia de la patología general y la regional.

c) La disminución de «marcadores sinápticos» (drebrina, SNAP-25) tienen diferente expresión en las distintas áreas consideradas dependiendo de la pérdida de sinapsis. En las regiones con mantenimiento de la estructura de los circuitos parece indicar una clara caída de la neuroplasticidad. Su relación con la neuropatología depende la zona del SNC, siendo más marcada en cerebelo y en la EA donde la patología es menor.

d) El factor NFkB en las enfermedades neurodegenerativas puede estar más relacionado con la involución y apoptosis de algunas neuronas que con la neuroplasticidad de otras. Lo mismo ocurre con la isoforma nNOS que parece aumentar en neuronas muy relacionadas con áreas en involución.

e) Aunque existen indicios de que hay fenómenos adaptativos dentro del marco general involutivo deben aclararse todavía el papel de todos los eslabones en las posibles vías adaptativas antes de facilitar la neurodegeneración en algunas neuronas que utilizan estos eslabones en su proceso destructivo.

Bibliografía/References

1. Spires T L, Hyman B T. Neuronal structure is altered by amyloid plaques. *Rev Neurosci*. 2004; 15: 267-78.
2. Wirthus O, Multhaup G, Bayer T A. A modified beta-amyloid hypothesis: intraneuronal accumulation of the beta-amyloid peptide—the first step of a fatal cascade. *J Neurochem*. 2004; 91: 513-20.
3. Avila J, Lucas J J, Pérez M, Hernández F. Role of tau protein in both physiological and pathological conditions. *Physiol Rev*. 2004; 84: 361-84.
4. Prusiner S B. Neurodegenerative diseases and prions. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1516-1526.
5. Dearmond S J, Prusiner S B. Prion diseases. En: *Neuropathology of dementing disorders*. Ed.: WR Markesberry, Arnold, London 1998; pp 97-118.
6. Coyle J T, Price D L, Delong M R. Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science*. 1983; 219: 1184-90.
7. Toledano A, Álvarez M I. Lesions/dysfunctions of the nucleus basalis as Alzheimer's Disease models: general and critical overview and analysis of model development. *Current Alzheimer Res*. 2004; 1: 189-215.
8. Gebicke-Haerter P J. Microglia in neurodegeneration: molecular aspects. *Microsc Res Tech*. 2001; 54: 47-58.
9. Lafarga M, Berciano M T, Saurez I, Andrés M A, Berciano J. Reactive astroglia-neuron relationships in the human cerebellar cortex: a quantitative morphological and immunocytochemical study in Creutzfeldt-Jakob disease. *Int J Dev Neurosci*. 1993; 2: 199-213.
10. Malchiodi-Albedi F, Domenici M R, Paradisi S, Bernardo A, Ajmone-Car M A, Minghetti L. Astrocytes contribute to neuronal impairment in beta A toxicity increasing apoptosis in rat hippocampal neurons. *Glia*. 2001; 34: 68-72.
11. Wood P L. Microglia. Roles of Microglia in chronic neurodegenerative diseases. En: *Neuroinflammation. Mechanisms and management*. Ed: PL Wood/Humana Press, Towota. 2003. pp3-27.
12. Mattson M P, Liu D. Energetics and oxidative stress in synaptic plasticity and neurodegenerative disorders. *Neuromol Med*. 2002; 2: 215-231.
13. Calabrese V, Bates TE, Stella A M. NO synthase and NO-dependent signal pathways in brain aging and neurodegenerative disorders: the role of oxidant/antioxidant balance. *Neurochem Res*. 2000; 25: 1315-1341.
14. Colton C A, Brown C M, Cook D, Needham L K, Xu Q, Czapiga M, Saunders A M, Schmechel D E, Rasheed K, Vitek M P. APOE and the regulation of microglial nitric oxide production: a link between genetic risk and oxidative stress. *Neurobiol Aging*. 2002; 23: 777.
15. McGeer P L, McGeer E G. Local neuroinflammation and the progression of Alzheimer's disease. *J Neurovirol*. 2002; 8: 529-38.
16. Allen J W, Eldadah B A, Huang X, Knoblauch S M, Faden A I. Multiple caspases are involved in beta-amyloid-induced neuronal apoptosis. *J Neurosci Res*. 2001; 65: 45-53.
17. Cotman C W, Anderson A. A potential role for apoptosis in neurodegeneration and Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*. 1995; 10: 19-45.
18. Roth K A. Caspases, apoptosis, and Alzheimer disease: causation, correlation, and confusion. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2001; 60: 829-838.
19. Mori N, Mori H. SCG10-related neuronal growth-associated proteins in neural development, plasticity, degeneration, and aging. *J Neurosci Res*. 2002; 70: 264-273.
20. Arendt T. Alzheimer's disease as a disorder of mechanisms underlying structural brain self-organization. *Neuroscience*. 2001; 102: 723-765.
21. Arendt T. Alzheimer's disease as a loss of differentiation control in a subset of neurons that retain immature features in the adult brain. *Neurobiol Aging*. 2000; 21: 783-796.
22. Mesulam M M. A plasticity-based theory of the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2000; 924: 42-52.
23. Teter B, Ashford J W. Neuroplasticity in Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*. 2002; 70: 402-437.
24. Arendt T. Disturbance of neuronal plasticity is a critical pathogenetic event in Alzheimer's disease. *Int J Dev Neurosci*. 2001; 19: 231-245.

Toledano A.,
Álvarez M. I.,
Rodríguez-Muela N.

Alteraciones de los fenómenos de neuroplasticidad en las enfermedades de Alzheimer y Creutzfeldt-Jakob. Interrelaciones con fenómenos involutivos

25. Shim K S, Lubec G. Drebrin, a dendritic spine protein, is manifold decreased in brains of patients with Alzheimer's disease and Down syndrome. *Neurosci Lett*. 2002; 324: 209-212.
26. Kaltschmidt B, Uhrek M, Wellmann H, Volk B, Kaltschmidt C. Inhibition of NF- κ B potentiates amyloid β -mediated neuronal apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96: 9409-9414.
27. Kim Jim J I, Ju W K, Choi J H, Choi E, Carpri Wisniewski H M, Kim Y S. Expression of cytokine genes and increased nuclear factor- κ B activity in the brains of scrapie-infected mice. *Mol Brain Res* 1999; 73: 17-27.
28. Toledano A, Álvarez M I, Rivas L, Lacruz C, Martínez-Rodríguez R. Amyloid precursor protein in the cerebellar cortex of Alzheimer's disease patients devoid of cerebellar β -amyloid deposits. *Immunocytochemical study of five cases*. *J Neural Trans*. 1999; 106: 1151-1169.
29. Ironside J W, Head M W, Bell J E, McCordle L, Will R G. Laboratory diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Histopathology*. 2000; 37: 1-9.
30. Ferrer I, Puig B, Blanco R, Martí E. Prion protein deposition and abnormal synaptic protein expression in the cerebellum in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurosci*. 2000; 97: 715-726.
31. Wood P L. The cerebellum in AD. A case for arrested neuroinflammation? En: *Neuroinflammation. Mechanisms and management*. Ed: PL Wood. Humana Press, Towota. 2003. pp 295-301.
32. Minger S L, Honer W G, Esiri M M, McDonald B, Keene J, Nicoll J A, Carter J, Hope T, Francis P T. Synaptic pathology in prefrontal cortex is present only with severe dementia in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2001; 60: 929-936.
33. Greber S, Lubec G, Cairns N, Fountoulakis M. Decreased levels of synaptosomal associated protein 25 in the brain of patients with Down syndrome and Alzheimer's disease. *Electrophoresis*. 1999; 20: 928-934.
34. Mattson M P, Culmsee C, Yu Z, Camandola S. Roles of nuclear factor kappaB in neuronal survival and plasticity. *J Neurochem*. 2000; 74: 443-56.
35. Mikkonen M, Soininen H, Alafuzoff I, Miettinen R. Hippocampal plasticity in Alzheimer's disease. *Rev Neurosci*. 2001; 12: 311-325.
36. Hatanpaa K, Isaacs K R, Shirao T, Brady D R, Rapoport S I. Loss of proteins regulating synaptic plasticity in normal aging of the human brain and in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1999; 58: 637-643.
37. Troy C M, Rabacchi S A, Hohl J B, Angelastro J M, Greene L A, Shelanski M L. Death in the balance: alternative participation of the caspase-2 and -9 pathways in neuronal death induced by nerve growth factor deprivation. *J Neurosci*. 2001; 21: 5007-5016.
38. Gross S S, Wolin M S. Nitric oxide pathophysiological mechanisms. *Annu Rev Physiol*. 1995; 57: 737-769.
39. Rodrigo J, Alonso D, Bentura M L, Castro-Blanco S, Encinas J M, Fernández A P, Fernández-Vizarraga P, Richart A, Santacana M, Serrano J, Martínez A. Physiology and pathophysiology of nitric oxide in the nervous system, with special mention of the islands of Calleja and the circumventricular organs. *Histo Histopathol*. 2002; 17(3): 973-1003.
40. Fernández-Vizarraga P, Fernández A P, Castro-Blanco S, Encinas J M, Serrano J, Bentura M L, Muñoz P, Martínez-Murillo R, Rodrigo J. Expression of nitric oxide system in clinically evaluated cases of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. 2004; 15: 287-305.
41. Ho L, Purohit D, Haroutunian V, Luterman J D, Willis F, Naslund J, Buxbaum J D, Mohs R C, Aisen P S, Pasinetti G M. Neuronal cyclooxygenase 2 expression in the hippocampal formation as a function of the clinical progression of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2001; 58: 487-492.
42. Chen C, Magee J C, Bazán N G. Cyclooxygenase-2 regulates prostaglandin E2 signaling in hippocampal long-term synaptic plasticity. *J Neurophysiol*. 2002; 87: 2851-7.

El tipo de transporte peritoneal puede ser diferente en las distintas poblaciones de diálisis peritoneal de México

Transport and Peritoneal Dialysis

Rojas-Campos E.¹
 Gómez-Navarro B.²
 Martínez-Ramírez H. R.³
 Cortés-Sanabria L.⁴
 González L.¹
 Martín-del-Campo F.¹
 Monteón Ramos F.²
 Cueto-Manzano A. M.¹

¹ Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, UMAE, Hospital de Especialidades, CMNO, IMSS;
² Departamento de Nefrología Hospital de Especialidades, CMNO, IMSS;
³ Unidad de Medicina Familiar No. 34 y
⁴ Coordinación Delegacional de Salud Pública, IMSS, Guadalajara, Jalisco, MEXICO.

RESUMEN

Introducción: La prueba de equilibrio peritoneal (PEP) es la más utilizada para clasificar el transporte peritoneal (TP). Los valores de referencia para población mexicana se establecieron en el Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ) hace más de 10 años. El objetivo de este estudio fue evaluar el TP en población del occidente del país, y comparar los resultados con los de Twardowski y colaboradores y del INNSZ.

Resultados: Se realizaron 159 pruebas; 48% pacientes eran diabéticos y 62% hombres. La edad fue 46 ± 16 años, peso 66.8 ± 17.0 kg, y superficie corporal 1.70 ± 0.23 m². No hubo diferencias entre grupos en diabetes ni peritonitis. El tiempo en diálisis fue menor en nuestro estudio que en del INNSZ (14.6 ± 17.8 vs 20.8 ± 21.4 meses; $p < 0.05$). Comparados con Twardowski y INNSZ, las D/P de creatinina 0, 2 y 4-h fueron mayores, y las D/D0 2 y 4-h, así como el volumen drenado fueron menores en el presente estudio. Utilizando valores de referencia propios, el transporte alto (A) se observó en 18%, promedio alto (PA) en 33%, promedio bajo (PB) en 34% y bajo (B) en 15%, mientras que usando valores del INNSZ el transporte A fue 23%, PA 36%, PB 33% y B 8%.

ABSTRACT

Introduction: Peritoneal equilibration test (PET) is the most common test to classify peritoneal transport (PT). Reference values from Mexican population were established in the Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ) more than 10 years ago. The aims of this study were to evaluate PT in a west of Mexico population (Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente [HE, CMNO]), and to compare results with those obtained by Twardowski et al and in the INNSZ.

Results: One-hundred fifty-nine PETs were performed; 48% patients were diabetics and 62% were male. Mean age was 46 ± 16 years, weight 66.8 ± 17.0 kg and body surface area 1.70 ± 0.23 m². There were no differences between groups regarding diabetes or peritonitis frequency. Time on dialysis was shorter in the present study than in the INNSZ (14.6 ± 17.8 vs 20.8 ± 21.4 months; $p < 0.05$). Compared to the Twardowski and INNSZ studies, creatinine D/P ratio at 0, 2 and 4-h were higher, and the D/D0 ratio at 2 and 4-h, and drained volume were lower in our population. Using values obtained in the present study, high transport (H) was present in 18%, high average (HA) in 33%, low average (LA) in 34% and low (L) in 15%, whereas employing the INNSZ reference values, H was present in 23%, HA in 36%, LA in 33% and L in 8%.

Rojas-Campos E.,
 Gómez-Navarro B.,
 Martínez-Ramírez H. R., et al

El tipo de transporte peritoneal puede ser diferente en las distintas poblaciones de diálisis peritoneal de México

Conclusión: Los pacientes de la población estudiada tuvieron valores promedio de transporte peritoneal más altos que los de otros estudios, incluyendo población mexicana. En condiciones ideales, es recomendable determinar valores de referencia en cada centro, puesto que extrapolárselos de otras regiones podría llevar a errores en el diagnóstico del tipo de TP.

Palabras clave:

Diálisis peritoneal continua ambulatoria, tasa de transporte peritoneal, tipo de transporte peritoneal, prueba de equilibrio peritoneal.

MAPFRE MEDICINA, 2006; 17 (4): 250-256

Conclusions: Patients from this studied population had mean peritoneal transport values higher than those obtained in other studies, including Mexican values. Ideally, it is recommendable to determine reference values in every center, as extrapolating results from other regions may lead to errors in diagnosing the peritoneal transport type.

Key words:

Continuous ambulatory peritoneal dialysis, peritoneal transport rate, peritoneal transport type, peritoneal equilibration test.

INTRODUCCIÓN

La prueba de equilibrio peritoneal (PEP), originalmente descrita en 1987 por Twardowski y colaboradores (1), fue desarrollada con el propósito de evaluar la tasa de transporte peritoneal de pacientes en diálisis peritoneal (DP). Basado en los resultados de la prueba, el tipo de transporte peritoneal de un paciente determinado puede clasificarse como: bajo, promedio bajo, promedio alto y alto; una vez hecho el diagnóstico del transporte peritoneal se pueden hacer recomendaciones particulares e individualizar el tratamiento del paciente (2). El tipo de transporte peritoneal se ha asociado con los resultados de los pacientes en DP; por ejemplo los pacientes con tipo de transporte alto muestran tasas de sobrevida significativamente menores que los pacientes con otro tipo de transporte (3, 4). La PEP es en la actualidad la prueba mayormente utilizada para este propósito en el mundo (5-8).

Si se comparan los resultados de la prueba en distintas poblaciones con los que se obtuvieron en el estudio original, se pueden encontrar diferencias importantes en la tasa de transporte peritoneal (6, 8), y por consiguiente, en la proporción de los tipos de transporte peritoneal. En nuestro país, la PEP es la prueba mayormente utilizada para este propósito; hasta la fecha sólo ha sido validada en pacientes del centro del país en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ) (5). En breve: después de drenar el dializado nocturno, se infunde un nuevo recambio de concentración 2.5% de glucosa (2-L), se obtienen 3 muestras de líquido de diálisis a las 0, 2 y 4 horas después de la

Por otro lado, recientemente se han informado algunas diferencias clínicas significativas en pacientes en diálisis peritoneal del occidente del país comparados con pacientes del centro; los pacientes del occidente tienen mayor superficie corporal y estatura, y tienden a ser más jóvenes que los pacientes del centro del país (9). Aunque la población mexicana parecía homogénea a primera vista, existen diferencias geográficas y/o étnicas entre los pacientes de diferentes sitios, que pudieran afectar la tasa de transporte peritoneal (11). Hasta el momento no se conoce claramente si estas diferencias se asocian con las características del transporte peritoneal y/o los resultados de la diálisis peritoneal.

El presente estudio tuvo como objetivo evaluar los resultados de la PEP en pacientes del occidente de México, y compararlos con los resultados informados tanto en pacientes mexicanos del centro del país (INNSZ) (5) como con los originalmente descritos por Twardowski y colaboradores (1).

PACIENTES Y MÉTODOS

El presente es un estudio transversal analítico, realizado en 159 pacientes del occidente del país. Fueron incluidos todos los pacientes en DPCA entre enero del 2000 a enero del 2004, a quienes se les hubiera realizado una PEP estándar, descrita en detalle por Twardowski y colaboradores (1). En breve: después de drenar el dializado nocturno, se infunde un nuevo recambio de concentración 2.5% de glucosa (2-L), se obtienen 3 muestras de líquido de diálisis a las 0, 2 y 4 horas después de la

Correspondencia

A. M. Cueto-Manzano
 Av. La Calma 3370-9, Fracc. La Calma
 Guadalajara, Jalisco,
 45070 México
 a_cueto_manzano@hotmail.com

Rojas-Campos E.,
Gómez-Navarro B.,
Martínez-Ramírez H. R., et al

El tipo de transporte peritoneal puede ser diferente en las distintas poblaciones de diálisis peritoneal de México

TABLA I. Características clínicas de la población estudiada

Variable	Valor
Número	159
Edad (años)	46,0 ± 16,0
Peso (kg)	66,8 ± 17,0
Talla (cm)	162 ± 9
Superficie corporal (m ²)	1,70 ± 0,23
Etiología de la insuficiencia renal:	
Diabetes Mellitus tipo 2	77 (48%)
Desconocida	53 (33%)
Nefroesclerosis	12 (8%)
Otras	17 (11%)
Tiempo en diálisis (meses)	14,6 ± 17,8
Recambios/día	4 ± 0,2
Peritonitis/paciente/año	0,8 ± 2,0

infusión; también se obtiene una muestra de sangre a las 2 horas. Se registró el volumen de diálisis drenado, tanto del recambio anterior como el de la prueba. Se determinaron las concentraciones de glucosa (por el método de glucosa oxidasa), y creatinina (por el método de ácido pícrico), tanto en suero como en líquido de diálisis, con el objeto de calcular las razones aritméticas D/D0 de glucosa y D/P de creatinina a las 0, 2 y 4 horas. Dado que la glucosa interfiere con la determinación de creatinina, se calcularon los resultados de creatinina corregida (fac-

tor de corrección = 0.000035). Posterior a los cálculos, los pacientes fueron clasificados de acuerdo a su tipo de transporte peritoneal utilizando tanto las tablas de referencia del centro del país como las derivadas del presente trabajo. La clasificación del tipo de transporte peritoneal se realizó de la siguiente manera: el paciente es clasificado como transportador alto (A) si la relación D/P es mayor que 1 desviación estándar por arriba del promedio; el paciente será promedio alto (PA) si la D/P se encuentra entre el valor promedio y + 1 desviación estándar; será promedio bajo (PB) si la D/P se encuentra entre el valor promedio y -1 desviación estándar; y finalmente, será bajo si la D/P está por debajo de -1 desviación estándar.

Todos los pacientes utilizaban un sistema de desconexión de doble bolsa (Beny®, Laboratorios Pisa SA de CV), y recibían 4 recambios al día, de solución de diálisis con glucosa al 1.5% y de 2 L de volumen. Los pacientes fueron excluidos si habían tenido peritonitis dentro de las 6 semanas previas a la PEP, tenían funcionamiento inadecuado del catéter de diálisis o fuga de líquido de diálisis. Todos los pacientes tenían cuando menos 1 mes de haber iniciado la diálisis.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados son mostrados como promedio ± desviación estándar, o porcentajes. Las comparaciones entre los resultados del presente estudio con los de Twardowski y colaboradores (1) y del INNSZ

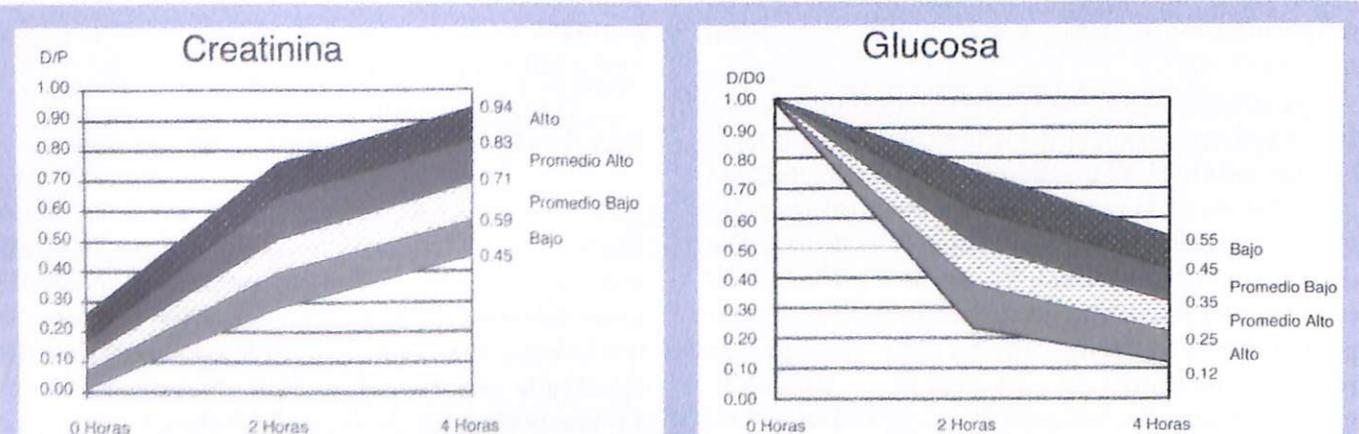


Figura 1. Clasificación del transporte peritoneal de acuerdo a los resultados del presente estudio.

Rojas-Campos E.,
Gómez-Navarro B.,
Martínez-Ramírez H. R., et al

El tipo de transporte peritoneal puede ser diferente en las distintas poblaciones de diálisis peritoneal de México

TABLA II. Resultados del D/P creatinina y del D/D0 glucosa

Variable	Valor
Número	159
D/P Creatinina 0	0,12 ± 0,07
D/P Creatinina 2	0,55 ± 0,15
D/P Creatinina 4	0,71 ± 0,12
D/D0 Glucosa 2	0,52 ± 0,12
D/D0 Glucosa 4	0,36 ± 0,10

se realizaron mediante la prueba t de Student para muestras independientes o χ^2 , cuando estuvo indicado. Un valor $p < 0.05$ se consideró como significativo; preferentemente se muestra el valor exacto de cada prueba.

RESULTADOS

Se realizaron 159 PEPs en 157 pacientes, a dos de ellos se les realizaron 2 pruebas con una diferencia de 1 y 11 meses, 98 (62%) eran hombres y 59 (38%) mujeres. Las características clínicas de la población estudiada se muestran en la Tabla I. Las causas más comunes de insuficiencia renal fueron la diabetes mellitus tipo 2 y la causa desconocida. El tiempo en diálisis fue variable, y casi todos usaban 4 recambios de líquido de diálisis al día. La tasa de peritonitis fue 0.8 ± 2.0 (episodios/paciente/año); 104 pacientes no tenían historia de peritonitis previas, 42 habían tenido entre 1-3 peritonitis, y 13 habían tenido 3 o más eventos.

TABLA III. Comparaciones entre pacientes diabéticos y no diabéticos

Variable	Diabéticos N = 77	No diabéticos N = 82	valor p
Creatinina sérica (mg/dL)	8,28 ± 2,57	12,27 ± 4,40	<0,001
Glucosa sérica (mg/dL)	188 ± 99	91 ± 34	<0,001
Creatinina en diálisis 4 horas (mg/dL)	6,11 ± 1,99	8,31 ± 2,91	<0,001
Glucosa en diálisis 4 horas (mg/dL)	812 ± 270	760 ± 217	0,18
D/P creatinina 4 horas	0,74 ± 0,11	0,69 ± 0,11	0,002
D/D0 Glucosa 4 horas	0,35 ± 0,09	0,36 ± 0,09	0,55
Volumen drenado de la PEP	2245 ± 235	2337 ± 268	0,03

Concentraciones de glucosa y creatinina en líquido de diálisis

La concentración promedio de glucosa en el dializado a las 0 horas fue 2179 ± 266 mg/dL, a las 2 horas 1127 ± 286 mg/dL y a las 4 horas 785 ± 244 mg/dL. La creatinina corregida en líquido de diálisis a las 0 horas fue 1.24 ± 0.82 mg/dL, a las 2 horas 5.65 ± 2.46 mg/dL y a las 4 horas 7.34 ± 2.73 mg/dL, mientras que sus concentraciones en sangre fueron 10.35 ± 4.14 mg/dL. Con los resultados anteriores se calcularon las relaciones D/P de creatinina y D/D0 de glucosa, cuyos resultados se muestran en la Tabla II. Las gráficas del tipo de transporte peritoneal construidas a partir de los resultados anteriores se muestran en la Figura 1.

Papel de la causa de insuficiencia renal y la tasa de peritonitis sobre el transporte peritoneal

Setenta y siete pacientes tuvieron diabetes mellitus tipo 2 como causa de la falla renal terminal, y 82 tuvo otra causa (Tabla I). Los pacientes diabéticos tuvieron concentraciones significativamente menores de creatinina sérica, creatinina en el dializado a las 4 horas y volumen drenado de la PEP; mientras que tuvieron concentraciones significativamente mayores de glucosa sérica y de la relación D/P de creatinina a las 4 horas de la prueba (Tabla III). Al evaluar si la tasa de peritonitis tenía alguna asociación con el tipo de transporte peritoneal, 55 pacientes habían tenido cuando menos un evento de peritonitis mientras 104 no tenían historia de infección peritoneal. No hubo diferencia en la tasa de

Rojas-Campos E.,
Gómez-Navarro B.,
Martínez-Ramírez H. R., et al

El tipo de transporte peritoneal puede ser diferente en las distintas poblaciones de diálisis peritoneal de México

TABLA IV. Comparaciones entre la población del presente trabajo con la de Twardowsky colaboradores y la del INNSZ

Variable	HE, CMNO	Twardowski	INNSZ
Número	159	86	114
D/P Creatinina 0h	0,12 ± 0,07 *	0,07 ± 0,05	0,12 ± 0,06
D/P Creatinina 2h	0,56 ± 0,15 € *	0,48 ± 0,14	0,48 ± 0,10
D/P Creatinina 4h	0,71 ± 0,13 *	0,65 ± 0,16	0,68 ± 0,12
D/D0 Glucosa 2h	0,52 ± 0,12 €	0,55 ± 0,11	0,59 ± 0,08
D/D0 Glucosa 4h	0,35 ± 0,10 €	0,38 ± 0,11	0,39 ± 0,09
Volumen drenado (L)	2,29 ± 0,26 €	2,37 ± 0,28	2,46 ± 0,18

HE, CMNO: Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente; INNSZ: Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán; D/P: relación diálisis/plasma; D/D0: relación dializado/dializado 0 horas; * p<0.05 vs Twardowski; € p<0.05 vs INNSZ.

TABLA V. Comparaciones de las características clínicas del presente estudio y del INNSZ

Variable	HE, CMNO	INNSZ
Número	159	114
Edad (años) 45.8 ± 15.8	45.6 ± 16.0	
Creatinina sérica (mg / dL)	10.40 ± 4.10	9.96 ± 4.24
Tiempo en diálisis (meses)	14.6 ± 17.8 *	20.8 ± 21.4
Superficie corporal (m ²)	1.70 ± 0.23	1.65 ± 0.19
Diabetes mellitus (%)	48%	40%
Peritonitis/paciente/año	0.82 ± 2.03	0.68 ± 1.37

*p<0.05 vs INNSZ.

peritonitis y el tipo de transporte peritoneal. Veinticuatro pacientes con transporte A y 31 con transporte B tuvieron peritonitis, mientras que 56 pacientes con transporte A y 46 con transporte B no habían tenido peritonitis previas.

Comparación con los resultados del presente trabajo vs aquellos del estudio de Twardowski y del INNSZ

En la Tabla IV se muestran las comparaciones de los resultados de las razones D/P de creatinina, D/D0 de glucosa y el volumen drenado de la PEP en los 3 estudios. En la Tabla V se muestran los resultados de las comparaciones sólo en población mexicana: del presente estudio y del INNSZ. Ambos análisis se realizaron mediante coeficiente de variación, prueba de t de Student y prueba de x².

Comparada con la del estudio de Twardowski, la población del presente estudio tuvo valores más altos de D/P a las 0, 2 y 4 horas, mientras que comparados con el INNSZ sólo tuvo valores más elevados de D/P a las 2 horas. Las relaciones D/D0 de glucosa y el volumen drenado de la PEP en la presente población fueron significativamente menores que lo obtenido en el estudio del INNSZ. Por otro lado, la población del Hospital de Especialidades tuvo menor tiempo en diálisis comparada con los pacientes del INNSZ (Tabla V).

El tipo de transporte peritoneal de los pacientes fue clasificado de acuerdo a los valores de referencia del presente estudio, y luego comparado con el obtenido cuando se utilizaron los valores de referencia del estudio del INNSZ (Figura 2). Utilizando los valores del INNSZ, 23% de los pacientes tuvo transporte A, 36% PA, 33 % PB y 8% B; al utilizar los valores del presente estudio, 18% tuvo transporte A, 33% PA, 34% PB y 15% transporte B.

DISCUSIÓN

La PEP es la prueba más utilizada para determinar las características de transporte peritoneal; en México, se ha evaluado y validado la determinación de la tasa de transporte peritoneal con la PEP (5).

La diabetes mellitus fue la causa más frecuente de insuficiencia renal en esta muestra, lo cual es similar a lo observado en otros estudios nacionales e internacionales (5, 10-14). Los pacientes diabéticos tuvieron concentraciones significativamente más bajas de creatinina sérica y volumen drenado de la

Rojas-Campos E.,
Gómez-Navarro B.,
Martínez-Ramírez H. R., et al

El tipo de transporte peritoneal puede ser diferente en las distintas poblaciones de diálisis peritoneal de México

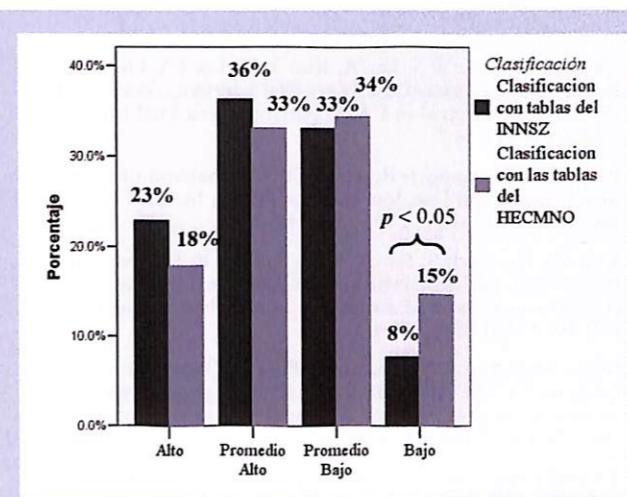


Figura 2. Frecuencia de los tipos de transporte peritoneal utilizando las tablas de clasificación obtenidas en el estudio del INNSZ y en el presente.

PEP, y mayores cifras de D/P de creatinina a 4 horas; estos resultados son similares a lo informado por algunos otros investigadores (11, 15), pero no por otros (12, 16). Por otro lado, la tasa de peritonitis no pareció ser diferente a la informada en otras series mexicanas (9,17).

Los resultados de las relaciones D/P del presente estudio fueron significativamente más altas que los obtenidos por Twardowski. Comparados con los resultados del otro estudio realizado en población mexicana, los resultados del presente tuvieron mayor D/P de creatinina y menor D/D0 de glucosa, lo cual explica por qué con los valores de referencia del presente trabajo hubo una menor proporción de sujetos con transporte A y mayor de sujetos con transporte B. La frecuencia de cada uno de los tipos de transporte peritoneal puede ser diferente en diferentes países, en algunos de los cuales se infor-

ma que los transportes A y PA pueden llegar a ser hasta el 50% (8, 18). No es completamente claro por qué la presente población tuvo valores de D/P de creatinina mayores que la de la población del INNSZ. La edad, la presencia de diabetes mellitus y la tasa de peritonitis fueron similares. Sin embargo, la superficie corporal, que se ha asociado con mayor superficie peritoneal (19), tendió a ser mayor en la población del presente estudio. Por el contrario, el tiempo en diálisis fue menor en el presente estudio que en el del INNSZ; algunos datos sugieren que la tasa de transporte peritoneal se incrementa a través del tiempo (20), lo cual podría sugerir, que de aplicarse este concepto en la población del INNSZ, cabría esperarse que la población del INNSZ tuviera mayor tasa de transporte que la observada. Se necesitarían más estudios, sobre todo prospectivos, para corroborar si este aspecto se aplica a nuestra población. Independientemente de los factores asociados con la tasa de transporte peritoneal, es necesario establecer valores de referencia locales para determinar el tipo de transporte peritoneal en cada centro, ya que de lo contrario, utilizar valores obtenidos en otros lados puede dar origen a error en la clasificación del tipo de transporte de los pacientes.

CONCLUSIONES

Los pacientes de la población estudiada tuvieron valores promedio de tasa de transporte peritoneal más altos que la de otros estudios, incluyendo en población mexicana. En condiciones ideales, es recomendable determinar los valores de referencia en cada centro, puesto que extrapolárselos de otras regiones podría llevar a errores en el diagnóstico del tipo de transporte peritoneal.

Bibliografía/References

- 1 Twardowski Z J, Nolph K D, Khanna R, Prowant B F, Ryan L P, MOORE H L, et al. Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bull* 1987; 7: 138-47.
- 2 Davies S J, Brown B, Bryan J, Russell G I. Clinical evaluation of the peritoneal equilibration test: a population-based study. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 64-70.
- 3 Cueto-Manzano A M, CORREA-ROTTER R. Is High peritoneal transport rate an independent risk factor for CAPD mortality? *Kidney Int* 2000; 57: 314-320.
- 4 Churchill D N, Thorpe E K F, Nolph K D, K Eshaviah P R, Oreopoulos D G, Papge D. Increased peritoneal transport is associated with decreased patient and technique survival for continuous peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1285-1292.
- 5 Cueto-Manzano A M, Díaz-Alvarenga A, Correa-Rotter R. Analysis of the peritoneal equilibration test in Mexico and of factors influencing the peritoneal transport rate. *Perit Dial Int* 1999; 19: 45-50.

Rojas-Campos E.,
Gómez-Navarro B.,
Martínez-Ramírez H. R., et al

El tipo de transporte peritoneal puede ser diferente en las distintas poblaciones de diálisis peritoneal de México

- 6 Rumpsfeld M, McDonald S P, Purdie D M, Collins J, Johnson D W. Predictors of baseline peritoneal transport status in Australian and New Zealand peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 492-501.
- 7 Agrawal D K, Sharma A P, Gupta A, Sharma R K, Pander C M, Kumar R, Masih S P P. Peritoneal equilibration test in Indian patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: does it affect patient outcome?. *Adv Perit Dial* 2000; 16: 148-151.
- 8 Wong F K M, Li C S, Mak CK, Chaw K F, Choi K S. Peritoneal equilibration test in Chinese patients. *Adv Perit Dial* 1994; 10:38-41.
- 9 Martínez R H R, Cortés S L, Rojas C E, Cors S A, Msrtínez A R, et al. Prueba de equilibrio peritoneal en pacientes con diálisis peritoneal continua ambulatoria (Resúmenes del Congreso de la Sociedad Mexicana de Nefrología). *Nefrología Mexicana* 2002; 23: 122.
- 10 Cueto-Manzano A M. Peritoneal dialysis in Mexico. *Kidney Int* 2003; 63 (Suppl 83): S90-S92.
- 11 Cueto-Manzano A M, Gamba G, Abasta-Jiménez M, Correa-Rotter R. Consistency of the peritoneal equilibration test in a cohort of nonselected Mexican CAPD patients. *Adv Perit Dial* 1995; 11:114-119.
- 12 Rodby R A, Firanek C A, Sarpolis A L. Re-evaluation of solute transport groups using the peritoneal equilibration test. *Perit Dial Int* 1999; 19: 438-441.
- 13 Margetts P J, McMullin J P, Rabbat C G, Churchill D N. Peritoneal membrane transport and hypoalbuminemia; cause or effect?. *Perit Dial Int* 2000; 20: 14-18.
- 14 Chung S H, Chu W S, Lee A, Kim Y H, Lee I S, Lindholm B, Lee H B. Peritoneal transport characteristics, comorbid diseases and survival in CAPD patients. *Perit Dial Int* 2000; 20: 541-547.
- 15 Prakash K C, Annigeri R. The PET. Comparison of high, high average and low, low average PET in Indian CAPD (letter). *Perit Dial Int* 1995; 15: 388-389.
- 16 Smit W, Van Esch S, Struijk D G, Krediet R T. Free water transport in patients starting with peritoneal dialysis: a comparison between diabetic and non diabetic patients. *Adv Perit Dial* 2004; 20:13-17.
- 17 Cueto-Manzano A M, Quintana-Piña E, Correa-Rotter R. Long-term CAPD survival and analysis of mortality risk factors: 12-year experience of a single Mexican center. *Perit Dial Int* 2001; 21: 148-153.
- 18 Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. 24th Annual Report. Woodville, South Australia: ANZDATA; 2002: 57.
- 19 Teixidó J, Borràs M, Msrtínez J C. Fundamentos teóricos de la dialisis peritoneal. En: Montenegro J, Olivares J (editores). La diálisis peritoneal, Dibe SL, Madrid 1999; pp57-151.
- 20 Davies S, Philips L, Naish P F, Russell G I. Peritoneal glucose exposure and changes in membrane solute transport with time in peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1046-1051.

Enfermedades Broncopulmonares en trabajadores expuestos a polvo de sílice en una empresa siderometalúrgica

Bronchopulmonary diseases in workers exposed to silica dust in a metallurgy industry

Pérez Cruz H.¹

Valdés Díaz S.²

Rodríguez Gómez Y.³

Samper Noa J. A.⁴

Crespo Díaz T.⁵

¹ Especialista en Medicina General Integral.
² Especialista de primer grado en Neumología.
³ Hospital Neumológico Benéfico Jurídico.
La Habana. Cuba.

⁴ Especialista de segundo grado en Neumología.
Profesora Auxiliar. Facultad «Dr. Salvador Allende». Hospital Neumológico Benéfico Jurídico. La Habana. Cuba.

⁵ Especialista de primer grado en Neumología.
Instituto Nacional de salud de los Trabajadores.
La Habana. Cuba.

⁴ Especialista de primer grado en Medicina Interna. Master en Gerontología Médica y Social. Profesor asistente. Facultad: «Finlay-Albarrán». Hospital M.C. «Dr. Carlos J. Finlay». La Habana. Cuba.

⁵ Especialista de primer grado en Neumología.
Hospital Neumológico Benéfico Jurídico.
La Habana. Cuba.

RESUMEN

El objetivo del estudio fue conocer el comportamiento de las Enfermedades Broncopulmonares en un grupo de trabajadores expuestos a sílice de una empresa siderometalúrgica, así como su relación con algunos factores de riesgo asociados. Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal que abarcó 33 trabajadores pertenecientes al taller de fundición; a los cuales se le realizó una radiografía de tórax y se les evaluó su función respiratoria a través de una espirometría forzada. Se investigaron además a través de una encuesta datos personales, síntomas y antecedentes, se utilizaron

ABSTRACT

The aim of this study was to know the behavior of the Bronchopulmonary diseases in workers exposed to silica dust in a metallurgy industry and the risk factors associated. A transversal descriptive study was carried out including 33 workers belonging to the cast iron work shop. They were practice a thorax x-ray and they were evaluated their ventilatory function through a forced espirometry. They were also investigated through a survey personal data, symptoms and antecedents; quantitative and qualitative variables were used for descriptive statisticians. The

Correspondencia

H. Pérez Cruz

Hospital Neumológico Benéfico Jurídico
27B, Edificio 102, Nº 23217, apto 8, entre 232 y 234
Municipio La Lisa
Provincia Ciudad de la Habana
13600 La Habana. Cuba

Pérez Cruz H.,
Valdés Díaz S.,
Rodríguez Gómez Y, et al.

Enfermedades Broncopulmonares en
trabajadores expuestos a polvo de sílice
en una empresa siderometalúrgica

variables cualitativas y cuantitativas para estadígrafos descriptivos. La prevalencia de Enfermedad Broncopulmonar fue alta, predominando la Bronquitis crónica (33.3%), relacionándose la aparición de enfermedad con los mayores tiempos de exposición. La prevalencia de tabaquismo en los trabajadores fue elevada (66.7%) y se constataron además: altos niveles de contaminación e incumplimiento de las medidas de protección e higiene al trabajador en un 100%.

Palabras clave:

Exposición ocupacional, polvo de sílice, Neumoconiosis.

MAPFRE MEDICINA, 2006; 17 (4): 257-265

prevalence of Bronchopulmonary illness was high, prevailing the chronic bronchitis (33.3%) being related the appearance of the illness with the biggest times expositions. The smokers prevalence was also high (66.7%) and they were also verified high levels of contamination and no fulfillment of the protection measures and worker's hygiene.

Key words:

Occupational exposure, silica dust, Pneumoconiosis.

INTRODUCCIÓN

La relación entre las actividades productivas del hombre y sus enfermedades se expresa de manera muy florida en su aparato respiratorio. Se calcula que en un trabajo de 40 h. semanales se introducen unos 14.000 l. de aire en las vías aéreas; las sustancias inhaladas durante ese tiempo son capaces de provocar casi todos los tipos de enfermedad pulmonar crónica. De modo que las enfermedades Broncopulmonares del trabajo resultan prototipo no solo de los riesgos laborales sino de la influencia de los factores sociales en la enfermedad (1; 2). Más aún el medio ambiente del trabajo constituye un laboratorio en el que se desarrollan las enfermedades por contaminación, modelo de uno de los males más representativos de la era industrial y tecnológica.

La contaminación del ambiente ocupacional por sustancias nocivas se produce en los procesos de trabajo como consecuencia directa o indirecta de la manipulación, empleo, transporte y/o almacenamiento de materiales y productos que generan o dispersan gases, vapores, partículas sólidas o líquidas en el aire (3).

Hasta el presente, en nuestro país, y a pesar de constarse desde hace más de veinte años con una institución científica dedicada específicamente al desarrollo de la salud ocupacional –el Instituto Nacional de Salud de los Trabajadores, INSAT–, no se ha podido acometer la tarea de determinar niveles permisibles para las sustancias nocivas presentes en el aire del medio laboral, ni tan solo para las más comunes. Por tanto, ha sido necesario asumir la apropiación y adecuación de regulaciones extranjeras para el control de la exposición de los trabajadores a las sustancias químicas. Cuba se ad-

scribe a estos acuerdos y recomendaciones e introduce los cambios pertinentes en nuevas versiones de las normas cubanas NC 19-01-02 y NC 19-01-63, donde aparecen los límites admisibles. Simultáneamente con las normas antes mencionadas, está aprobada e implantada otra del propio Sistema de Normas de Protección e Higiene del Trabajo (SNPHT) que las complementan con la metodología específica para la determinación y evaluación de las concentraciones de los contaminantes en el aire, así como con un total de 29 normas adicionales del Grupo 01 del SNPHT que fijan los métodos de ensayo autorizados para sus determinaciones correspondientes (3).

Las enfermedades de trabajo son producidas por contaminación del ambiente laboral con agentes físicos, químicos biológicos y psicosociales. Por tanto las bronconeumopatías del trabajo son las enfermedades respiratorias producidas por agentes que se inhalan en la microatmósfera de trabajo.

Dichas enfermedades se producen por la interacción de tres factores. El individuo, el agente y el medio ambiente. En 1866 el patólogo Zenker, F. A. introdujo el término «Pneumonokoniosis», para describir los cambios que se presentaban en los pulmones por la inhalación de polvos. En 1874, Proust, A.A. abrevió el término al de neumoconiosis aceptado en la actualidad a nivel mundial. Neumoconiosis proviene de las raíces griegas neumo pulmón, conios polvo y el sufijo osis que significa degeneración.

El diagnóstico de una neumoconiosis se integra con dos elementos fundamentales: el antecedente de exposición al ambiente contaminado por polvos inorgánicos, comprobado por el estudio del ambiente de trabajo donde se identifique al agente y la existencia de alte-

Pérez Cruz H.,
Valdés Díaz S.,
Rodríguez Gómez Y, et al.

Enfermedades Broncopulmonares en
trabajadores expuestos a polvo de sílice
en una empresa siderometalúrgica

raciones radiográficas y de la función respiratoria compatible con el padecimiento. Por lo tanto, el estudio de individuos afectados requiere de un procedimiento doble, el clínico como el que realiza el médico (interrogatorio, inspección general y exploración física) y posteriormente (establecidos los diagnósticos principales), el del medio ambiente del sitio de trabajo, por visita a la empresa fabril, para comprobar la exposición y sus características y poner en evidencia el o los contaminantes responsables de la enfermedad y las fuentes de donde emanan (4).

Debido a que no existe tratamiento para este tipo de padecimiento lo más importante es su prevención. La responsabilidad de la aplicación, de las medidas preventivas corresponde fundamentalmente a los encargados de higiene y seguridad de las empresas, y los médicos de medicina del trabajo tienen entre sus funciones la promoción de estas medidas.

La dimensión de la enfermedad respiratoria de tipo ocupacional es preocupante, no sólo por las cifras que se conocen, sino porque muchas de estas enfermedades están infradiagnosticadas y los factores que las determinan pueden persistir e incrementarse si no se toman las medidas adecuadas. Por lo tanto constatar la aparición de una enfermedad profesional, no debe ser solo del interés de los neumólogos, sino del de muchos profesionales, particularmente aquellos vinculados a la medicina del trabajo; lo que permitirá la realización de acciones en su ámbito de trabajo para lograr incrementar el nivel de salud, disminuir riesgos y prevenir los daños, es siempre mejor y más económico para los trabajadores, para sus familias y para el país predecir que corregir, y con este enfoque es que encaramos nuestra investigación teniendo en cuenta que no se trata de una tarea sencilla, ya que la exposición a la que han sido sometidos los trabajadores antes del estudio es desconocida y la medición de la exposición individual es muy compleja. Por el momento, en nuestro país no es posible conocer cifras fiables de prevalencia de las enfermedades respiratorias ocupacionales, debido a que no disponemos de adecuados sistemas de registro y vigilancia epidemiológica en este sentido.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en trabajadores expuestos a polvos inorgánicos, específicamente: Sílice, que laboran en el complejo

Antillana de Acero del municipio Cotorro. La Habana. Cuba. Se seleccionó esta Empresa por el nivel de contaminación del polvo respirable que se registra en la misma, por encima del nivel límite admisible (NLA) establecido en los documentos normativos (dato que fue corroborado por un equipo de trabajo del Instituto Nacional de salud de los trabajadores (INSAT) y por el importante número de personas que laboran en dicho centro con posibilidad de padecer una Bronconeumopatía del trabajo.

El dictamen de enfermedad profesional está amparado por la «Resolución conjunta #2 MINSAP-MITRASS del año 1996».

El universo estuvo constituido por 33 trabajadores que laboran en el taller de Fundición de piezas. Se escogió este puesto de trabajo por ser el sitio de la empresa donde existe mayor exposición a polvo de sílice. Teniendo en cuenta que se trata de un colectivo pequeño, decidimos trabajar con el universo en su totalidad. Para la recogida de la información se aplicaron los siguientes instrumentos: «Cuestionario de síntomas respiratorios» de la American Thoracic Society (ATS) (5), para identificar la semiología respiratoria que aportaron los trabajadores; así como datos generales y otros relacionados con los hábitos tóxicos de las personas a estudiar recogidos en una encuesta. Se excluyeron aquellos trabajadores que tenían diagnóstico de enfermedades respiratorias previamente a su ingreso al centro laboral, se incluyeron solo a los trabajadores que tuviesen una historia exposicional mayor de 10 años. Se escogió este criterio de inclusión asumiendo que, en la mayoría de los casos, es poco probable el hallazgo de enfermedad cuando el tiempo de exposición es menor. Se le realizó a cada trabajador un interrogatorio y examen físico completo enfatizando en aquellos datos que sugirieron una enfermedad neumológica de origen ocupacional. La disnea se valoró como tal cuando era percibida en pujantes ligeras (menos de dos pisos) o en llano con ligera sobrecarga (6). Se le practicó a cada trabajador una radiografía de tórax PA 14 x 17, buscando signos de enfermedades respiratorias; según las instrucciones ILO-80 (7). Las radiografías de tórax eran todas de calidad como mínimo aceptable y fueron leídas, siguiendo la normativa ILO-80, de forma independiente por tres lectores entrenados. En caso de discordancias entre ellos, se escogió la lectura de la mayoría, o la intermedia en el supuesto de no existir ninguna coincidencia. Se efectuó una espirometría for-

Pérez Cruz H.,
Valdés Díaz S.,
Rodríguez Gómez Y, et al.

Enfermedades Broncopulmonares en
trabajadores expuestos a polvo de sílice
en una empresa siderometalúrgica

zada para evaluar su función ventilatoria a través de un Espirómetro de Campana, modelo Godart, en condiciones adecuadas de temperatura, humedad y en el horario de la mañana, se calibró antes de cada jornada, conforme a las instrucciones de la American Thoracic Society (ATS) (4); se determinaron la capacidad vital forzada (CVF), el volumen espiratorio máximo en 1 s (VEF1) y el cociente VEF1/CVF * 100.).

Un equipo de trabajo del INSAT se encargó de obtener los niveles de contaminación del aire respirable en el lugar de la investigación. El porcentaje de sílice libre se determinó en 50.6%; este nivel supone en los individuos expuestos de forma prolongada, un riesgo para la aparición de neumoconiosis y otras enfermedades Broncopulmonares de origen ocupacional.

El tratamiento de los datos se realizó mediante el empleo de un sistema de datos (EXCEL).

Se obtuvieron tablas de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas del estudio. En algunos casos se construyeron cuadros de clasifica-

ción cruzada (tablas de contingencia) para estudiar la relación entre factores de exposición como el tabaco, los años de permanencia en el mismo ambiente laboral, y la presencia de enfermedades broncopulmonares ocupacionales.

Se utilizó la prueba del Chi-cuadrado con un nivel de significación del 95%.

ÉTICA

Este estudio se realizó de acuerdo a la Buena Práctica Clínica, siguiendo los principios de la declaración de Helsinki de 1976 modificada en 1983. Se contó con el consentimiento oral y escrito de los trabajadores que participaron, para lo cual se confeccionó una encuesta. Además se mantendrá la confidencialidad de los datos recogidos.

RESULTADOS

Más de la mitad de los trabajadores presentaron Neumopatías (Tabla 1).

TABLA I. Características de los Trabajadores expuestos a polvo de sílice según presencia de Neumopatías, en cuanto a: edad, sexo y morfotipo racial. Taller de fundición de piezas. Antillana de Acero. 2003

Ítem	Con Neumopatías		Sin Neumopatías		Total	
	Cant	%	Cant	%	Cant	% *
EDAD (en años cumplidos)						
40 - 44	2	33.3	4	66.7	6	20.0
45 - 49	4	66.7	2	33.3	6	20.0
50 - 54	5	50.0	5	50.0	10	33.3
55 - 59	5	62.5	3	37.5	8	26.6
Total	16	53.3	14	46.7	30	100.0
SEXO						
Femenino	3	75.0	1	25.0	4	13.3
Masculino	13	50.0	13	50.0	26	86.6
Total	16	53.3	14	46.7	30	100.0
MORFOTIPO RACIAL						
Blanco	11	55.0	9	45.0	20	66.7
Negro	1	33.3	2	66.7	3	10.0
Mestizo	4	57.1	3	42.9	7	23.3
Total	16	53.3	14	46.7	30	100.0

Fuente: Investigación realizada.

Nota: * Porcentaje calculado del total de la columna. El resto de los porcentajes calculados de los Totales de las filas.

Pérez Cruz H.,
Valdés Díaz S.,
Rodríguez Gómez Y, et al.

Enfermedades Broncopulmonares en
trabajadores expuestos a polvo de sílice
en una empresa siderometalúrgica

TABLA II. Trabajadores expuestos al polvo inorgánico sílice enfermos según tiempo transcurrido desde el comienzo de la exposición hasta la aparición de los primeros síntomas. Taller de fundición de piezas. Antillana de Acero. 2003

Tiempo de latencia (en años)	Bronquitis Crónica		Fibrosis pulmonar		Silicosis		Total	
	Cant	%	Cant	%	Cant	%	Cant	%
13 - 18	3	27.3	0	0.0	0	0.0	3	18.7
19 - 24	3	27.3	1	20.0	1	50.0	5	31.3
25 - 30	4	36.4	3	60.0	1	50.0	8	50.0
Total	10	100.0	4	100.0	2	100.0	16	100.0

Fuente: Investigación realizada.

El rango de edad predominante en los trabajadores fue de 50-54 años. Analizando según la presencia de Neumopatías vemos que la distribución sigue un patrón similar situándose en primer lugar el grupo de 55-59 con 62.5 % de trabajadores enfermos y en último lugar el grupo de 40-44 con solo 33,3 %.

El género más afectado por la presencia de Neumopatías fue el femenino con 3 enfermas de un total de 4 lo cual representa un 75 % y el morfotipo racial más afectado fue el mestizo con 57.1 % de enfermos

En cuanto a la presencia de Neumopatías el grupo que permaneció expuesto por un período de 20-29 años encontramos el mayor número de enfermos: 12 para un 60% seguido muy de cerca por el grupo que se expuso de 30-39 años con 57.1%, sin embargo no se constataron Neumopatías en aquellos trabajadores con una exposición entre 10-19 años. (Figura 1).

Analizando el tiempo transcurrido desde el comienzo de la exposición hasta la aparición de

los primeros síntomas en los pacientes diagnosticados con Neumopatías, vemos que la mayoría de los enfermos representados por un 50 %, se situaron en el grupo de 25-30 años (Tabla 2), seguidos de cerca por aquellos en los que medió un tiempo de 19-24 años con un 31.3 % y por último el grupo en el que transcurrieron de 13-18% años antes de que apareciesen los síntomas señalados, manteniéndose un patrón similar en cada una de las enfermedades diagnosticadas.

Dentro del grupo de Enfermedades que comúnmente se diagnostican relacionadas con la exposición a polvo inorgánico sílice, fueron constatados en nuestro estudio: 10 casos Bronquitis crónica, para un 33.3% del total de los trabajadores estudiados, 4 casos de Fibrosis pulmonar para un 13.3%, (en los cuales no se logró establecer un diagnóstico más

TABLA III. Trabajadores expuestos al polvo inorgánico sílice con Neumopatías según enfermedad respiratoria específica. Taller de fundición de piezas. Antillana de acero. 2003

Enfermedad respiratoria específica	Cant.	%	* %
Bronquitis crónica	10	62.5	33.30
Fibrosis pulmonar	4	25.0	13.30
Silicosis	2	12.5	6.66
Cáncer del pulmón	-	-	-
Total	16	100.0	53.30

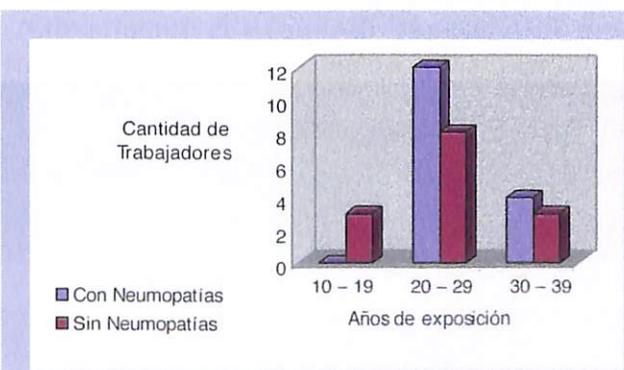


Figura 1. Presencia de neumopatías y tiempo de exposición a sílice.

Fuente: Investigación realizada.

Nota: *% calculado del total de la población (n = 30).

Pérez Cruz H.,
Valdés Díaz S.,
Rodríguez Gómez Y, et al.

Enfermedades Broncopulmonares en
trabajadores expuestos a polvo de sílice
en una empresa siderometalúrgica

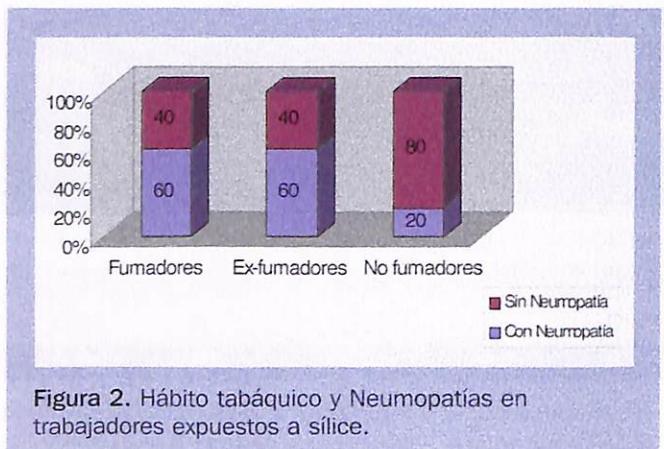


Figura 2. Hábito tabáquico y Neumopatías en trabajadores expuestos a sílice.

preciso dado el alcance de nuestro estudio, pues se requería para ello la realización de otros exámenes más específicos), y 2 casos de Silicosis con un 6.7 % ; uno de ellos con (profusión 1/2, extensión: RU,RM,LU,LM, y tamaño: p/q) y el otro (profusión: 1/1, extensión: RU,RM,LU,LM, y tamaño: p/s) para un total de 16 pacientes enfermos. (Tabla 3)

El 60 % de los fumadores y exfumadores fueron diagnosticados con Neumopatías y solo 1 paciente enfermo nunca había practicado el hábito, lo cual representa el 6.25% dentro del grupo (Figura 2). Evaluando el hábito tabáquico en relación con las enfermedades diagnosticadas (Tabla 4), vemos que el 70.0% de los pacientes afectos de Bronquitis crónica, el 60% de aquellos que padecen Fibrosis pulmonar y el 100.0% de los casos de Silicosis son fumadores y si le sumamos a estos grupos aquellos catalogados como exfumadores los valores se incrementarán aún más; constatándose solamente un paciente no fumador con diagnóstico de Bronquitis crónica, lo que representa el 10.0% dentro del grupo.

DISCUSIÓN

Al analizar la prevalencia de Enfermedades respiratorias desde el perfil ocupacional debemos tener en cuenta que en estos padecimientos se producen manifestaciones clínicas, radiográficas y funcionales que se presentan en diversas fases de la evolución de cada una de ellas, motivo por el cuál es indispensable conocer la historia natural de todas estas entidades, así como realizar una evolución sensorial e instrumental del ambiente de trabajo.

Si tenemos en cuenta que a más de la mitad de los trabajadores le fue diagnosticada una Bronconeumopatía del Trabajo, comprenderemos entonces la repercusión que puede tener este tipo de enfermedades como problema de salud, lo cual evidencia la importancia del diagnóstico precoz y de un mayor conocimiento y atención por parte de los médicos del trabajo, así como de todas las instancias pertinentes.

En nuestro país existen muy pocos trabajos publicados de este corte. En un estudio descriptivo, efectuado en la Central Electronuclear «Juraguá», de la provincia de Cienfuegos en 1995, para evaluar los distintos factores de riesgo en el ambiente laboral de las áreas y puestos de trabajo de metalización con aluminio, se detectó en el examen médico que 18 casos (50 %), mostraron algún tipo de alteración clínica en su aparato respiratorio (8).

El hecho de que el grupo de trabajadores más afectados se sitúe entre las edades de 55-59 años guarda relación con el mayor tiempo de exposición laboral de estos trabajadores y el mayor número de cigarrillos consumidos por la mayor parte de estos, como se comentará más adelante; al tratarse de un estudio transversal podría haber un sesgo en el

sentido de que los más afectados, de más edad y posiblemente mayor exposición hubieran abandonado ya el trabajo (sesgo del trabajador sano o supervivencia). Además la silicosis es considerada una enfermedad progresiva en el 60 por ciento de las personas que la padecen, continúen o no sus tareas coniogénas.

En cuanto a las diferencias constatadas por sexo, debemos señalar que las mujeres incluidas en el estudio permanecen ocupando los puestos de mayor exposición al polvo (Grueras), lo cual parece influir definitivamente en el estado de salud de las mismas, sin embargo según lo revisado, la literatura mundial apunta a una mayor mortalidad en hombres reflejando el riesgo ocupacional y no se reportan diferencias en cuanto a predominio de razas, aunque sí una mayor mortalidad en negros (9).

Las neumoconiosis y sus complicaciones son causadas por la acumulación de polvo en los pulmones y las reacciones del tejido en presencia de este, es obvio entonces que el mecanismo de producción es la retención de partículas, lo cual conlleva a un complejo y progresivo mecanismo desde el punto de vista fisiopatológico que implica inflamación inespecífica, obstrucción de vías aéreas, hiperplasia de células caliciformes etc. y que requiere una evolución prolongada que transcurre en un lapso de meses o años, dependiendo de la intensidad de la exposición, la naturaleza de las partículas inhaladas y la susceptibilidad del huésped fundamentalmente. La silicosis se considera una enfermedad muda durante largos años (10).

Es por tanto comprensible que aquellos trabajadores que han estado expuestos por un período mayor de tiempo sean los más propensos a padecer una Enfermedad Broncopulmonar del trabajo.

Obviamente el tiempo de exposición y aquel transcurrido desde el comienzo de la misma hasta la aparición de los primeros síntomas en los enfermos, son 2 variables muy interrelacionadas, lamentablemente el tamaño muestral no nos permite demostrar estadísticamente esa relación ($X^2: 2.78$; $p = .60$). La mayor parte de los enfermos comenzaron a presentar síntomas luego de más de 20 años de exposición, tal y como se reporta en la Literatura mundial. En algunas Neumoconiosis cuando la exposición es muy intensa, tiempos de exposición muy breves de por ejemplo pocos meses pueden ser suficientes para que aparezca la enfer-

Pérez Cruz H.,
Valdés Díaz S.,
Rodríguez Gómez Y, et al.

Enfermedades Broncopulmonares en
trabajadores expuestos a polvo de sílice
en una empresa siderometalúrgica

medad tras largos años de latencia, tal es el caso de la silicosis acelerada.

En un estudio que involucra 1469 casos diagnosticados como enfermedad del trabajo por la Unidad de Investigación, Docencia y Apoyo Clínico en Salud en el Trabajo, del Hospital General Regional No. 46 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Guadalajara, Jalisco, en el lapso comprendido de enero de 1985 a octubre de 1993 se sitúan la Bronquitis crónica y las Neumoconiosis como dos de las entidades más frecuentes (11). Otra enfermedad que se relaciona con la exposición a sílice: El cáncer de pulmón, (relación aún no bien establecida como veremos más adelante), no fue diagnosticada en el grupo de trabajadores estudiados. Tampoco podemos concluir el diagnóstico de Bronquitis industrial, tabáquica o mixta, sin un grupo control de no fumadores y expuestos a polvo de sílice.

Un trabajo publicado por el Instituto Nacional de Silicosis del Hospital Central de Asturias en el año 2001, que exploró los efectos del polvo inhalado en los trabajadores de la industria de pizarras con alto contenido en sílice, encontró una prevalencia de neumoconiosis del 2,1% y en otro similar realizado en el norte de Gales se reportaron tasas de neumoconiosis de categoría 2 ó superior en el 10% de los trabajadores (12). En ambos estudios se incluían trabajadores retirados y de mayor edad, por lo que sus resultados no son comparables con los obtenidos en nuestra investigación.

Es significativa la prevalencia de Bronquitis crónica obstructiva, independientemente de su etiología. Si los contaminantes tienen forma de polvos, las partículas en suspensión pueden ser irritantes para la mucosa bronquial y producir bronquitis en trabajadores expuestos que no hayan llegado a presentar Neumoconiosis o como complicación de estas, sobre todo si la exposición fue continua. Además en algunas ocasiones, debido a las características de la exposición, su acción no se detiene en el bronquio sino que continúa en el bronquiolo y sigue hasta el alveolo complicándose la bronquitis con bronquiolitis y alveolitis o neumonitis, que a su vez puede ocasionar fibrosis pulmonar intersticial.

Es muy importante tener en cuenta además que el tamaño de la partícula guarda relación estrecha con la alteración que produce y la enfermedad que de

TABLA IV. Trabajadores expuestos al polvo inorgánico sílice según el hábito tabáquico y la enfermedad respiratoria específica. Taller de fundición de piezas. Antillana de acero. 2003

Hábito tabáquico	Bronquitis crónica		Fibrosis pulmonar		Silicosis	
	Cant	%	Cant	%	Cant	% *
Fumadores	7	70.0	3	75.0	2	100.0
No fumadores	1	10.0	-	-	-	-
Ex-fumadores	2	20.0	1	25.0	-	-
Total	10	100.0	4	100.0	2	100.0

Fuente: Investigación realizada.

Pérez Cruz H.,
Valdés Díaz S.,
Rodríguez Gómez Y, et al.

Enfermedades Broncopulmonares en
trabajadores expuestos a polvo de sílice
en una empresa siderometalúrgica

ello deriva. Las partículas de gran tamaño (10 micras) se quedan atrapadas en el filtro que constituyen las vías respiratorias superiores, las medianas (alrededor de 5 micras) son las que producen habitualmente neumoconiosis por sílice y silicatos, las muy pequeñas y numerosas (1-5 micras) producen un tipo especial de fibrosis intersticial y las ínfimas (menos de 1 micra) entran y salen en la inspiración y la espiración sin retenerse, constituyendo el polvo respirable y pudiendo actuar como irritantes de la mucosa bronquial. En un estudio realizado en soldadores, en Nueva Zelanda, se constató una alta incidencia de bronquitis obstructiva, mucho mayor en los fumadores, aunque ambas variables se comportaron como riesgos independientes según el análisis multivariado (13).

En cuanto al Cáncer del pulmón. A pesar de que la Agencia Internacional para la Investigación del cáncer ARC (International Agency for Research on Cancer) cataloga al polvo de sílice (cuarzo) inhalado de fuentes ocupacionales como un carcinógeno clase I para los seres humanos (14); otras investigaciones, entre las que se destacan las de McDonald, quién revisó posteriormente la evidencia, concluyó que era prematuro deducir que la sílice cristalina fuese la causa del cáncer del pulmón en humanos, ya que la mayoría de los trabajos que obtuvieron resultados positivos no controlaban el tabaco ni otros carcinógenos (15).

Hessel y colaboradores publicaron recientemente otra revisión sobre el tema, centrada en estudios adecuadamente diseñados con control de confusión y análisis dosis-respuesta donde se constató una relación débil entre la exposición a sílice y el cáncer del pulmón de difícil valoración (16,17). Aunque la mayoría de los autores recomiendan con el objetivo de reducir el riesgo mantener las concentraciones de polvo respirable por debajo de 0.15 mg/m³ y el promedio de exposición por debajo de 0.10 mg/m³. (18)

Las limitaciones que le impuso a nuestro estudio la escasez de la muestra de trabajadores a estudiar, impidió la comparación con un grupo no expuesto (control) que permitiese establecer cómo interactúan: el hábito de fumar y la exposición laboral al polvo de sílice. No obstante las cifras constatadas ponen de manifiesto los efectos nocivos que conlleva la doble exposición, en la salud de los trabajadores y que ha sido demostrado en numerosos trabajos reportados en la literatura mun-

dial. En el marco del estudio del ECRHS con los datos españoles, la exposición a polvo inorgánico, estimada a partir de matrices de exposición laboral se asoció a una mayor sintomatología y a una mayor caída del VEF1, al igual que para el tabaco, se ha demostrado la existencia de una relación entre la intensidad de la exposición ocupacional y el desarrollo de enfermedad, que muchas veces actúa de forma independiente (19).

Además se ha comprobado que el humo del tabaco: aumenta la liberación de Ozono, tiene efecto irritante, potencia la sensibilización a alergenos, deprime el Sistema Inmunológico y potencia las reacciones alérgicas determinando la formación de IgE (20).

Científicamente es importante dilucidar cual de las dos causas posibles es la determinante de una enfermedad ocupacional, en la práctica de la medicina del trabajo, aunque se descubra que las alteraciones por irritación del humo del tabaco tienen participación importante en la aparición y empeoramiento de la enfermedad, al momento de valorar la incapacidad permanente se toman en cuenta la secuela de ambos, la existencia de enfermedades anteriores a las del trabajo no son causas para disminuir el grado de incapacidad.

La mayoría de los autores coincide en enfatizar la acción nociva del tabaco en función de la anatomía y la fisiología del aparato respiratorio, asignándole un papel crucial en relación con la caída del VEF1 y la disminución progresiva de otros parámetros, partiendo del desencadenamiento de toda una cascada inflamatoria que conduce a la aparición de cambios celulares, estructurales, bioquímicos y funcionales de carácter progresivo e irreversible que al aparecer como coadyuvante de otras exposiciones de tipo ambiental, doméstica u ocupacional precipitan la aparición de enfermedades ocupacionales. En un trabajo publicado por la revista de medicina Brasileña, en el mes de noviembre del año 2000, se publican los resultados de un estudio retrospectivo que incluyó 136 pacientes con diagnóstico de silicosis, donde se constató que la presencia del hábito tabáquico estuvo asociado a la aparición de la enfermedad en un 47.5% de los casos (21).

Las Enfermedades Broncopulmonares ocupacionales son cada vez más frecuentes en los países en vías de desarrollo; en cambio están descendiendo en los industrializados por su mejor manejo

Pérez Cruz H.,
Valdés Díaz S.,
Rodríguez Gómez Y, et al.

Enfermedades Broncopulmonares en
trabajadores expuestos a polvo de sílice
en una empresa siderometalúrgica

de la higiene ambiental y de las técnicas de procesamiento (22).

El hecho de que ninguno de los trabajadores estudiados use medios de protección entraña una realidad alarmante que presupone un riesgo incrementado de perjurio para la salud de los mismos e incluye una serie de incumplimientos de las medidas de control establecidas para el personal de riesgo que labora directamente expuesto al polvo de sílice.

En este sentido otros trabajos publicados en la literatura nacional avalan y alertan sobre el insuficiente cumplimiento de las medidas higiénico epidemiológicas de índole exposicional. En el citado estudio

efectuado en la Central «Juraguá» los resultados arrojaron que los sistemas de ventilación de las diferentes áreas eran deficientes, pues en la mayoría de los puestos de trabajo se encontraron concentraciones de polvo de aluminio por encima de 5 mg/m³ (concentración promedio admisible). Otro estudio observacional de tipo transversal realizado en la Mina-Planta de Zeolita Tasajeras, que pertenece al municipio de Ranchuelo, Villa Clara, en el período comprendido entre Junio y Septiembre de 1997 demostró que el 63,1 % de los trabajadores estudiados no usaba el filtro respiratorio como medio de protección individual.(23)

Bibliografía/References

1. Maldonado Torres L., Méndez Vargas MM. Enfermedades Broncopulmonares del Trabajo. Editorial AUROCH, SA de CV. México. 1999.
2. Martínez González C., Rego Fdez G. Rev. Archivos de Bronconeumología, 2000, vol. 36, n.º 11. p 631-644. España.
3. Química Sanitaria Ocupacional. CD versión electrónica. INSAT. Cuba. 2002.
4. American Thoracic Society. Standardization of Spirometry. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 152, pp. 1107-1136.
5. Epidemiology standardization project, executive committee, American Thoracic Society Recommended respiratory disease questionnaires for use with adults and children in epidemiological research. Am Rev Respir Dis 1978; 118: 7-52.
6. De Paso WJ, Winterbauer RH, Lusk JA, Dreis DF, Springmeyer SC Chronic dyspnea unexplained by history, physical examination, and spirometry. Chest 1991; 100: 1293-1299.
7. International Labour Office Guidelines for the use of ILO international classification of radiograph of pneumoconioses. Revised edition 1980. Ginebra: Occupational Safety and Health series, n.º 22.
8. BECKLAME m.r. Occupational exposures: evidence for a causal association with chronic obstructive pulmonary disease. AM. Rev. Respir Dis 1989; 140: S85-S91.
9. Varkey Basel MD. Varkey Anita B MD. <http://www.emedicine.com>. 2004.
10. Segarra F. Enfermedades Broncopulmonares de origen ocupacional. La Habana: caps 7, 12: 212; 374. (Edición Revolucionaria).
11. Martínez Flores, Melina; Coronel Valenzuela, Jesús Manuel; Martínez Ramírez, Armando; Pérez Padilla, Alfredo. Características epidemiológicas en enfermedades laborales: descripción de 1469 casos Rev. méd. IMSS; 33 (2): 183-6, mar.-abr. 1995.
12. American thoracic society: Adverse effects of crystalline silica exposure. AM J Respir Crit Care Med. 1997, 155: 761- 765.
13. Occup Environ Med 1998 Mar; 55 (3): 150, Books.
14. Rego G. Martínez C. Quero A. Efectos del polvo inhalado en trabajadores de pizarras. Rev. Arch. Bronco Neumología, Vol 116. 8 p 290-291. 2001.
15. Simonato L., Vineis P, Fletcher AC. Estimates of the proportion of lung cancer attributable to occupational exposure. Carcinogénesis 2003; g 169- 75.
16. Environmental protection Agency (EPA). Risk assessment forum technical panel for cancer guidelines. Proposed guidelines for carcinogen risk assessment. US Office of Research and Development. EPA/600/p-92/003c, Washinton, 2002.
17. Hessel PA, gamble JF, Gee JBL, Gibbs G, Green FHY, et al. Silica, silicosis, and lung cancer, a response to recent working group report. JOEM 2002; 42:704-20 (MEDLINE).
18. Ulm K, Gerein P, Eigenthaler J, Schmidt S, Ehnes H. Silica, silicosis and lung-cancer: results from a cohort study in the stone and quarry industry. Int Arch Occup Environ Health. 2004 May 20 [Pub Med]. 2003.
19. FLETCHER C.M., Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. Br Med J 1978; 1: 1645-1648.
20. Chan Yeung, M and Lam, S: Occupational asthma. State of the Art, AM Rev. Respir Dis, 2000, 133: 686. Eplen Gr. Occupational lung disease. Clin Chest Med, 1992; 13: 379- 376.
21. Andrade, Emmanuel; Andrade, Hugo Boechat. O fumo em portadores de silicose e as alterações observadas no VEF1 / The tobacco smoking in silicosis bearers and the alterations observed in VEF1. J. bras. Med.; 79 (5/6): 35- 9, nov.-dez. 2000.
22. Grosero Figueroa, M.ª Luisa: Enfermedades broncopulmonares ocupacionales. Rev. Méd. Urug.; 5 (2/3): 74-7, nov. 1989.
23. López Espinosa Guillermo, Robaina Aguirre Carrazana Caristina. Evaluación del aparato respiratorio en trabajadores expuestos al mineral Zeolita. Rev. Cub. Med Gen Integr. 1999; 15 (3): 298-302.

Estudio coste-efectividad de la aplicación del diagnóstico genético en la valoración de la enfermedad celíaca

Cost-effectiveness study of using genetic diagnosis in evaluation of celiac disease

Cilleruelo M. L.¹
Jiménez J.²
Román E.¹
Bornstein B.²
Arranz E.³
Garrote J. A.³
H. Larramendi C.²

¹ Servicio de Pediatría. Hospital Severo Ochoa
² Servicio de Análisis Clínicos.
Hospital Severo Ochoa
Laboratorio de Inmunogenética.
Facultad de Medicina de Valladolid (3)

RESUMEN

La enfermedad celíaca (EC) se desarrolla exclusivamente en individuos genéticamente predispuestos. El objetivo de este estudio es valorar la utilidad de la determinación del HLA-DQ2 en el despistaje de la EC en población de riesgo. Se han estudiado un total de 682 individuos: 174 niños celíacos, 191 familiares de primer grado de pacientes celíacos, 83 niños con diabetes mellitus tipo I, 64 niños con diagnóstico dudoso de EC y 164 controles. El HLA-DQ2 positivo lo presentan el 34,7% de los controles, el 96% de la población de celíacos, el 66% de sus familiares de primer grado y el 72,2% de los niños diabéticos. El 51,5% de los pacientes con sospecha de enfermedad celíaca y diagnóstico no concluyente eran HLA-DQ2 positivos y, en este grupo, todos los niños con anticuerpos antiendomisio positivos portaban el HLA-DQ2 aunque en ellos no se confirmara la EC. La caracterización genética de los familiares de los niños celíacos descarta la enfermedad en un 34%, no siendo necesario en ellos seguimiento serológico a largo plazo. La elevada prevalencia del HLA-DQ2 en los niños diabéticos y en pacientes con serología positiva de EC y diagnóstico dudoso hace que el estudio genético sea de escasa utilidad en el despistaje de la EC.

Palabras clave:

Enfermedad celíaca, despistaje, HLA-DQ2

MAPFRE MEDICINA, 2006; 17 (4): 266-272

ABSTRACT

Celiac Disease (CD) is developed in only genetically susceptible individuals. The aim of this study is to investigate whether HLA-DQ2 typing is helpful in exclusion of CD in patients at risk of developing CD. 682 individuals have been tested: 174 children with CD, 191 of first degree relatives of celiac children, 83 children with type 1 diabetes, 64 with CD uncertain diagnosis and 164 controls. HLA-DQ2 haplotype was present in 34,7% of controls, 96% of celiac children, 66% of relatives, 72,2% of diabetic children and 51,5% of children with uncertain diagnosis of CD. In this group, all endomysial antibodies positive patients with non confirmed CD were HLA-DQ2 positive. HLA-DQ2 typing in first-degree relatives of celiac patients could eliminate 34% of the population from needing serial autoantibody testing. HLA-DQ2 typing in children with type 1 diabetes and children with positive serology and uncertain diagnosis of CD is not useful because of the high prevalence of HLA-DQ2 positivity in these study groups.

Key words:

Celiac disease, screening, HLA-DQ2

Correspondencia
M. L. Cilleruelo Pascual
lcillepas10@yahoo.es
J. Jiménez Jiménez
m.jimenez.016@recol.es

Cilleruelo M^a L., Jiménez J.,
Román E., et al.

Estudio coste-efectividad de la aplicación
del diagnóstico genético en la valoración de
la enfermedad celíaca

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es una intolerancia permanente al gluten del trigo, cebada y centeno que se desarrolla en individuos genéticamente predispuestos dando lugar a una lesión de la mucosa del intestino delgado mediada inmunológicamente (1). Dicha lesión condiciona una mala utilización de los nutrientes cuyas consecuencias varían desde el cuadro clásico de diarrea crónica y malnutrición hasta formas asintomáticas o silentes (2). Al retirar el gluten de la dieta la mucosa intestinal se normaliza y el cuadro clínico desaparece (3).

La enfermedad es considerada, en la actualidad, el resultado de una compleja interrelación entre factores intrínsecos (genéticos) y extrínsecos (ambientales), lo que justificaría la gran variabilidad de su espectro clínico.

La principal relación genética se observa con los genes y sus productos de la región HLA de clase II (4), en concreto el HLA-DQ2, codificado por los alelos DQA1*0501 y DQB1*0201, y el HLA-DQ8, codificado por los alelos DQA1*0301 y DQB1*0302 y asociado normalmente al HLA-DR4 (5,6). En un estudio colaborativo europeo reciente se han valorado los fenotipos HLA característicos de la EC en 1008 celíacos. El 88% fueron DQ2 positivos, el 5,95% fueron DQ8 positivos y el 6,05% eran negativos para el DQ2 y DQ8; de estos, el 93% portaban la mitad del haplotipo DQ2. Estos resultados subrayan la importancia primaria de los HLA-DQ en la susceptibilidad a la EC y la extrema rareza de pacientes celíacos que no son portadores ni del HLA-DQ2 ni DQ8 ni de un haplotipo del DQ2 (7). Aunque el HLA-DQ2 se encuentra en el 25-30% de la población general, sólo aproximadamente el 2% de los portadores desarrollarán la enfermedad.

Otro hecho que apoya la fuerte influencia genética en el desarrollo de la EC es la mayor frecuencia de esta enfermedad en los familiares de primer grado de pacientes celíacos, muy superior a la observada en la población general. Los estudios de prevalencia de EC en familiares de celíacos demuestran que la enfermedad oscila entre el 2 al 18%, presentando un mayor riesgo los hermanos que los padres (8-11). Asimismo, es llamativa la elevada concordancia de la enfermedad en gemelos monoizigóticos tratándose de enfermedad multifactorial (12).

Un elevado número de enfermedades se asocian de forma significativa a la EC. Algunas son posiblemente dependientes del gluten como la diabetes mellitus tipo 1, la tiroiditis autoinmune, la hepatitis autoinmune, el síndrome de Sjögren, y la enfermedad de Addison y otras son independientes del gluten como el síndrome de Down, el síndrome de Turner, el síndrome de Williams y el déficit de IgA (3).

Tanto los familiares de primer grado como los pacientes con enfermedades autoinmunes asociadas a la EC tienden a presentar una forma de enfermedad caracterizada por su escasa o nula sintomatología y que, por tanto, sólo puede detectarse mediante estudios de despistaje serológico. Debido al carácter evolutivo de esta enfermedad es necesario repetir dicho estudio a lo largo del tiempo. Por ello, la determinación de los fenotipos HLA característicos de la EC sería de especial utilidad puesto que permitiría eliminar del despistaje a los individuos que no los porten dado su elevado valor predictivo negativo. De esta manera se centrarían los esfuerzos de seguimiento sólo en la población genéticamente susceptible de padecer la enfermedad.

El objetivo de este estudio es valorar la utilidad de la determinación del HLA-DQ2 en el despistaje de la EC en poblaciones de riesgo. La población de estudio es: familiares de primer grado de pacientes celíacos, niños con diabetes mellitus tipo I, niños con diagnóstico dudoso de EC y enfermos celíacos.

MÉTODOS

Se ha estudiado una muestra de 682 individuos distribuidos en: 174 niños celíacos, y 191 familiares de primer grado de estos pacientes, 83 niños afectos de diabetes mellitus tipo I y 64 niños con sospecha clínica de enfermedad celíaca y diagnóstico dudoso. Los niños con sospecha de enfermedad celíaca y diagnóstico dudoso eran pacientes con síntomas característicos de EC, serología positiva y biopsia intestinal normal o niños con síntomas típicos de EC y serología negativa. El grupo control estuvo constituido por 60 adultos sanos y por 104 recién nacidos en los que se ha realizado la determinación en sangre de cordón umbilical, todos ellos de la misma zona sanitaria. La enfermedad celíaca fue diagnosticada siguiendo los criterios de la ESPGHAN (13, 14). Para realizar el diagnóstico de enfermedad celíaca se determinaron: inmunoglo-

Cilleruelo M^a L., Jiménez J.,
Román E., et al.

Estudio coste-efectividad de la aplicación del diagnóstico genético en la valoración de la enfermedad celíaca

bulina A mediante nefelometría laser (Behring Nephelometer Analyzer, Dade Behring) y los anticuerpos antiendomisio de tipo IgA mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) en muestras diluidas a 1/5, utilizando como sustrato secciones de cordón umbilical humano preparadas en nuestro hospital. Se consideraban resultados positivos cuando los títulos eran mayores o iguales a 1/20. Los resultados positivos mostraban un patrón de fluorescencia en "nido de abeja" alrededor de las fibras musculares en la muscularis de los vasos del cordón umbilical. En casos de deficiencia de IgA se realizó anticuerpos antiendomisio IgG utilizando como sustrato la porción distal de esófago de mono verde, ya que apreciábamos mejor la fluorescencia positiva que en cordón umbilical, anticuerpos antigliadina IgG y anticuerpos antitransglutaminasa IgG. Los anticuerpos antigliadina IgG fueron medidos mediante método ELISA utilizando como antígeno gliadina, y los anticuerpos antitransglutaminasa IgG utilizaron transglutaminasa humana recombinante, ambos métodos de Pharmacia Diagnostics. En todos los pacientes con clínica sugestiva de EC y/o serología positiva se efectuó biopsia intestinal mediante cápsula de Crosby o endoscopia, extrayendo muestras de mucosa intestinal próximas al ángulo de Treitz o de la segunda porción del duodeno respectivamente.

En todos los individuos estudiados se ha determinado el HLA-DQ2 mediante técnicas de amplificación utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (15). Se aisló DNA en muestras de sangre periférica mediante separación de leucocitos de los eritrocitos lisados, solubilizados con detergente y tratados con fenol. La extracción de DNA se realizó mediante extracción con fenol-cloroformo-alcohol isoamílico y posterior precipitación con etanol. La tipificación de los alelos DQA1*0501 y DQB1*0201 se realizó mediante amplificación en un termociclador GeneAmp PCR 2700 (Applied Biosystems) con secuencias de cebadores específicos (PCR-SSP). Los productos obtenidos fueron estudiados mediante electroforesis en gel de agarosa 2%, y posteriormente visualizados mediante luz ultravioleta y fotografiados. El método detectaba la presencia o ausencia de al menos una copia de los alelos DQA1*0501 y DQB1*0201 no pudiendo diferenciar entre homocigotos y heterocigotos. A los pacientes celiacos que sólo portaban uno de los dos alelos se les realizó

DRB1*04 (HLA-DQ8) mediante hibridación inversa (GenID distribuida por Laboratorios Vitro).

Se obtuvo consentimiento informado de todos los individuos que participaron en el estudio. El protocolo fue aprobado por el Comité Ético y de Investigación de nuestro hospital.

RESULTADOS

Controles

La frecuencia de HLA-DQ2 en población general de nuestro medio es del 34,7% (57 positivos sobre un total de 164 individuos estudiados) (Tabla I).

Celiacos

De los 174 pacientes estudiados (68 niños y 106 niñas) 167 son HLA-DQ2 positivos (96%) y 7 HLA-DQ2 negativos (4%) (Tabla I). Estos 7 pacientes portan la mitad del heterodímero DQ2 (5 el DQB1*02 y 2 el DQA1*0501) (Tabla II). Dos de estos 7 niños HLA-DQ2 negativos eran HLA-DQ8 positivos por lo que quedan sólo 5 pacientes HLA-DQ2 y DQ8 negativos, lo que corresponde al 2,8% del total (Tabla II).

Familiares de primer grado de enfermos celíacos

De los 191 familiares estudiados, 68 son madres, 55 padres y 68 hermanos. 126 son HLA-DQ2 positivos (66%) y 65 HLA-DQ2 negativos (34%) (Tabla I). De los pacientes negativos 50 (26%) portan la mitad del HLA-DQ2 (33 el alelo DQB1*02 y 17 el

TABLA I. Resultados del HLA-DQ2 en los diversos grupos de estudio y en el grupo control

Número	HLA-DQ2 (+)	HLA-DQ2 (-)
Celiacos	174	167 (96%)
Familiares	191	126 (66%)
Diabéticos	89	63 (70,7%)
Diagnóstico dudoso	64	33 (51,5%)
Controles	164	57 (34,7%)
		107 (65,2%)

Cilleruelo M^a L., Jiménez J.,
Román E., et al.

Estudio coste-efectividad de la aplicación del diagnóstico genético en la valoración de la enfermedad celíaca

TABLA II. Distribución del HLA-DQ8 y de los alelos HLA-DQA1*0501 y HLA-DQB1*02 en los casos de HLA-DQ2 negativo

	DQA1*0501 (+)	DQA1*0501 (-) y DQB1*02 (-)	DQA1*0501 (-) y DQB1*02 (+)	HLA-DQ8 (+) y DQB1*02 (-)
Celiacos	2	0	5	2
Familiares	17	15	33	Nr
Diabéticos	5	16	5	Nr
Diagnóstico dudoso	7	15	9	Nr

Nr: No realizado.

DQA1*0501) y en 15 familiares (7,8%) los dos alelos son negativos (Tabla 2).

Fueron HLA-DQ2 positivos, el 60,2% de las madres, el 61,8% de los padres y el 75% de los hermanos. Estos datos y la distribución de los familiares HLA-DQ2 negativos se muestra en la Tabla III.

Del total de pacientes, 17 (9,4%) presentaron marcadores serológicos positivos de EC y en todos ellos se confirmó la enfermedad por biopsia intestinal. Todos eran HLA-DQ2 positivos.

Niños con Diabetes Mellitus tipo 1

De los 89 pacientes estudiados (57 niños y 32 niñas), 63 son HLA-DQ2 positivos (70,7%) y 26 HLA-DQ2 negativos (29,2%) (Tabla I). En este grupo, 10 (11,2%) portan la mitad del DQ2 (5 el alelo DQB1*02 y 5 el DQA1*0501). En 16 niños (17,9%) son negativos ambos alelos (Tabla II).

Del total de pacientes, 9 (10,1%) presentan marcadores serológicos positivos de EC y en ellos se ha confirmado la enfermedad por biopsia intestinal. Todos menos dos eran HLA-DQ2 positivos. Por

tanto, el HLA de susceptibilidad lo presentaban el 70% de los niños diabéticos no celíacos y el 77,7% de los niños diabéticos y celíacos.

Pacientes con sospecha de enfermedad celíaca y diagnóstico dudoso

Se ha estudiado un total de 64 pacientes (40 niños y 24 niñas). Los diagnósticos de estos pacientes se pueden observar en la Tabla IV. 33 son HLA-DQ2 positivos (51,5%) y 31 HLA-DQ2 negativos (48,4%) (Tabla I). De los negativos, 16 portan la mitad del HLA-DQ2 y 15 son negativos para ambos alelos (Tabla II).

Veintitres pacientes presentaban marcadores serológicos positivos de EC (17 anticuerpos antiendomisio positivos y, en 6 niños con déficit de IgA, anticuerpos antigliadina positivos). En 8 niños se realizó biopsia intestinal que fue normal. En 5 no se efectuó por negativización de la serología y desaparición de los síntomas durante el seguimiento. Todos los niños con anticuerpos antiendomisio positivos eran, asimismo, HLA-DQ2 positivos. De los 6 niños con

TABLA III. Distribución del HLA-DQ2 y de los alelos HLA-DQA1*0501 y HLA-DQB1*02 en los padres, madres y hermanos de enfermos celíacos

Nº	HLA-DQ2 (+)	DQA1*0501 (+) y DQB1*02 (-)	DQA1*0501 (-) y DQB1*02 (+)	DQA1*05 (-) y DQB1*02 (-)
Madres	68	41	5	15
Padres	55	34	7	10
Hermanos	68	51	5	8

Cilleruelo M^a L., Jiménez J.,
Román E., et al.

Estudio coste-efectividad de la aplicación
del diagnóstico genético en la valoración de
la enfermedad celíaca

TABLA IV. Distribución del HLA-DQ2 en niños con diagnóstico dudoso de enfermedad celíaca

Número	HLA-DQ2 (+)	HLA-DQ2 (-)
Serología + de EC	23	17
Retraso ponderal	16	7
Diarrea crónica	12	3
Ferropenia	4	2
Elevación transaminasas	1	0
Vómitos	4	3
Anorexia	2	0
Dolor abdominal	2	1

anticuerpos antigliadina IgG positivos y anticuerpos antiendomisio IgG negativos 2 eran HLA-DQ2 positivos y 3 negativos.

DISCUSIÓN

La frecuencia del HLA-DQ2 en la población de enfermos celíacos, familiares de primer grado de enfermos celíacos, diabetes mellitus tipo 1 y diagnóstico dudoso de enfermedad celíaca es del 96%, 66%, 70,7% y 57% respectivamente, mientras que en la población general de nuestro medio la frecuencia es del 34,7%.

Enfermos celíacos

Los estudios de HLA-DQ2 realizados en diversas poblaciones de celíacos han demostrado que el porcentaje de pacientes con HLA-DQ2 positivo se sitúa en torno al 90% y en un estudio colaborativo reciente que incluye diversos países europeos dicho porcentaje se encuentra en un 88% (7). En el presente estudio los celíacos presentan un HLA-DQ2 positivo en el 96% de los casos. Estos resultados están en línea con los hallazgos de la mayoría de los autores estando nuestras cifras en el límite más alto y similar a los niños de Castilla y León (16).

De los pacientes HLA-DQ2 negativos, sólo 2 presentaban el heterodímero de riesgo HLA-DQ8. Esta baja frecuencia está en total correspondencia con lo encontrado en población de nuestro país,

situándose en una cifra media entre el porcentaje más alto encontrado en niños del país vasco, un 3% (17), y ningún paciente en la serie de niños canarios (18). Parece que la frecuencia del HLA-DQ8 es menor en nuestro país que en otras poblaciones europeas, no sólo del norte sino también del sur, ya que la frecuencia en estas zonas se encuentran en torno al 6% (7).

En el estudio colaborativo anteriormente mencionado, cuyo objetivo más importante era la caracterización de los celíacos HLA-DQ2 negativos, se observó que hasta un 5,6% de los pacientes sólo presentaban como marcador genético la mitad del heterodímero DQ2. Los autores dan relevancia a este hecho, que además es más frecuente en las poblaciones europeas del sur, indicando que debe considerarse la presencia de la mitad del heterodímero DQ2 compatible con el diagnóstico de enfermedad celíaca. En nuestra serie se observa también que todos los niños DQ2 negativos, independientemente de portar el HLA-DQ8, presentaban la mitad del HLA-DQ2 y, en concreto, 5 de ellos sólo presentaban la mitad de heterodímero. Por todo ello, debemos replantearnos la necesidad de la determinación del HLA-DQ8 debido a su bajo rendimiento en nuestra población.

Familiares de primer grado de enfermos celíacos

De los familiares de celíacos estudiados el 66% son HLA-DQ2 positivos. Estas cifras son claramente superiores a las observadas en la población general y similares a las descritas en la literatura. De los negativos, la mayoría portan la mitad del HLA heterodímero, sobre todo el alelo DQB1*02 que es el más fuertemente ligado al desarrollo de la enfermedad celíaca. Sólo el 7,7% del total son negativos para los dos alelos del HLA-DQ2 lo que indica la fuerte expresión del mismo en estas familias. El HLA-DQ2 positivo lo presentan en mayor porcentaje los hermanos.

El 8,8% de los familiares tenían marcadores serológicos positivos para la EC y en todos ellos se confirmó la lesión histológica mediante biopsia intestinal, lo que corresponde al 14% de los familiares DQ2 positivos. Los estudios de despistaje de EC en familiares en nuestro país clásicamente han mostrado cifras algo inferiores que las descritas en la literatu-

Cilleruelo M^a L., Jiménez J.,
Román E., et al.

Estudio coste-efectividad de la aplicación
del diagnóstico genético en la valoración de
la enfermedad celíaca

ra. Sin embargo, el porcentaje de celíacos entre los familiares de primer grado de nuestra serie es al menos el doble que lo descrito en nuestro medio. Lo más llamativo es el elevado porcentaje de hermanos entre los nuevos celíacos que coincide con lo descrito en una serie italiana que hasta el momento es la más elevada de la literatura (11). Habrá que valorar si esta cifra se mantiene al aumentar el número de familiares estudiados. No obstante, en el estudio realizado por Farré y cols (10) la frecuencia de hermanos celíacos, para un número similar de individuos estudiados, es del 12%.

Todos los nuevos celíacos encontrados en el estudio de despistaje muestran el heterodímero HLA-DQ2 completo. Dada la baja frecuencia del HLA-DQ8 en los probandos es lógico pensar que en sus familiares será similar, por lo que tiene un escaso interés el efectuar su determinación.

Diabéticos

Cerca de las tres cuartas partes de los niños diabéticos portan el HLA característico de la enfermedad celíaca. Esta cifra se encuentra en el rango más elevado de la literatura y contrasta llamativamente con su frecuencia en la población general.

En nuestra serie el 10,1% de los diabéticos presentaron serología positiva y biopsia intestinal compatible con EC, por lo que la frecuencia de EC en nuestros niños diabéticos está por encima de lo habitualmente descrito en la literatura. Todos los niños con ambas enfermedades, excepto dos, portaban el heterodímero HLA-DQ2 completo.

Es sabido que la importancia clínica de la tipificación del HLA como instrumento en el despistaje de la EC depende de la frecuencia de la EC y de la frecuencia de los haplotipos de susceptibilidad en la población a estudio y del porcentaje de celíacos que no tienen estas moléculas específicas del HLA. Dos estudios recientes valoran la determinación de los HLA-DQ2 y DQ8 en niños diabéticos como primer paso en el despistaje de EC llegando a resultados

opuestos (19, 20). En el estudio de Sumnik y cols el porcentaje de los haplotipos de riesgo era significativamente superior en los diabéticos con enfermedad celíaca que en los niños diabéticos no celíacos mientras que en el de Contreas y cols no encontraban esta diferencia. Por tanto estos últimos autores concluyen que la tipificación de los HLA de riesgo en esta población es de limitada utilidad y de mayor costo que si se utilizan exclusivamente los métodos serológicos seriados como método de despistaje.

En el caso de nuestros niños diabéticos, aunque es indiscutible el elevado valor predictivo negativo de la determinación del HLA-DQ2, la elevada frecuencia global de este HLA en esta población hace que no exista diferencia significativa en los porcentajes de los haplotipos de riesgo entre diabéticos con y sin enfermedad celíaca. Al igual que en el estudio de Contreas y cols, se pondría en entredicho la eficacia de la tipificación del HLA como primer paso en el despistaje de EC en niños diabéticos pues sólo en una cuarta parte podría descartarse el desarrollo de la EC. En el resto de los diabéticos debe continuarse con el despistaje serológico periódico.

Pacientes con sospecha de enfermedad celíaca pero con diagnóstico dudoso

En este grupo se consideran pacientes con diversos síntomas que pueden ser expresión de una EC. Todos aquellos capaces de producir anticuerpos antiendomisio, con o sin negativización posterior en el seguimiento, eran HLA-DQ2 positivos. Por tanto, resulta de poca utilidad su determinación en pacientes con dicho tipo de anticuerpos. Sin embargo, en los casos de déficit de IgA, en los que es necesaria la utilización de otros anticuerpos, como los antigliadina y antitransglutaminasa IgG, pueden ser de utilidad pues no todos los pacientes son HLA-DQ2 positivos.

En el resto de niños, la negatividad del HLA-DQ2 fue de utilidad clínica pues dio peso al diagnóstico de exclusión de la EC, no siendo necesaria la repetición periódica del estudio serológico.

Bibliografía/References

BIBLIOGRAFÍA

- Sollid L, Lundin K. Coeliac disease: An inappropriate immune response. *Lancet*. 2001; 358: S13.
- Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease-active, silent, latent, potential. *Gut*. 1993; 34: 150-151.
- Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology*. 2001; 120: 636-651.
- Marsh M N. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('Celiac Sprue'). *Gastroenterology*. 1992; 102: 330-354.
- Sollid L M, Markusen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal F, Thorsby E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ a/b heterodimer. *J Exp Med*. 1989; 169: 345-350.
- Sollid L M, Thorsby E. HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology*. 1993; 105: 910-912.
- Karell K, Louka A S, Moodie S J, Ascher H, Clot F, Greco L et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European genetics cluster on celiac disease. *Hum Immunol*. 2003; 64: 469-477.
- Mäki M, Holm K, Lisanen V, Hällström O, Viander M, Collin P et al. Serological markers and HLA genes among healthy first-degree relatives of patients with coeliac disease. *The Lancet*. 1991; 338: 1350-1353.
- Vitoria J C, Arrieta A, Astigarraga I, Diaz-Masdevall D, Rodriguez-Soriano J. Use of serological markers as a screening test in family members of patients with celiac disease. *J Ped Gastroenterol Nutr*. 2004; 19: 304-309.
- Farré C, Humbert P, Vilar P, Varea V, Aldeguer X, Carnicer J et al. Serological markers and HLA-DQ2 haplotype among first-degree relatives of celiac patients. *Dig Dis Sci*. 1999; 2344-2349.
- Bonamico M, Mariano P, Mazzilli M C, Triglione P, Lionetti P, Ferrante P et al. Frequency and clinical pattern of celiac disease among siblings of celiac children. *J Ped Gastroenterol Nutr*. 1996; 23: 159-163.
- Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut*. 2002; 50: 624-628.
- Meeuwisse G W. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand*. 1970; 59: 461-3.
- Walker-Smith J A, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling D H, Visakorpi J K. Revised criteria for the diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of ESPGAN. *Arch Dis J*. 1990; 65: 909-11.
- Olerup O, Aldener A, Fogdell A. HLA-DQB1 and -DQA1 typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 hours. *Tissue Antigens*. 1993; 41: 119-134.
- Polvi A, Arranz E, Fernández-Arquero M, Collin P, Maki M, Sanz A et al. HLA-DQ2-Negative celiac disease in Finland and Spain. *Hum Immunol*. 1998; 59: 169-175.
- Zubillaga P, Vidales M C, Zubillaga I, Ormaechea V, García-Urkía N, Vitoria J C. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 genetic markers and clinical presentation in celiac disease. *J Ped Gastroenterol Nutr*. 2002; 34: 548-554.
- Peña-Quintana I, Torres-Galván M J, Déniz-Naranjo M C, Ortigosa-Castillo L, Ramos-Varela J C, Calvo-Hernández F et al. Assessment of the heterodimer test in the diagnosis of celiac disease in Canary Islands (Spain). *J Ped Gastroenterol Nutr*. 2003; 37: 604-608.
- Sumník Z, Koloušková S, Cinek O, Kotalova R, Vavrinec J, Snajderová M. HLA-DQA1*05-DQB1*0201 positivity predisposes to coeliac disease in Czech diabetic children. *Acta Paediatr*. 2000; 89: 1426-1430.
- Contreras G, Valletta E, ULMS D, Cantón S, Pinelli L. Screening of coeliac disease in north Italian children with type 1 diabetes: limited usefulness of HLA-DQ typing. *Acta Paediatr*. 2004; 93: 628-632.

Determinación del patrón de conectividad cerebral a partir de EEG en presencia de artefactos

Determining brain-connectivity patterns in presence of artifacts using EEG

Castellanos N. P.¹Makarov V. A.¹Sánchez-Ramos C.^{1,2}Panetsos F.¹¹ Laboratorio de Neurociencia, Departamento de Matemática Aplicada, Escuela de Óptica, Universidad Complutense de Madrid.² Departamento de Óptica Fisiológica, Escuela de Óptica, Universidad Complutense de Madrid.

RESUMEN

Los diferentes estados del cerebro provocan la formación temporal de circuitos corticales cuya discriminación experimental abre el camino al estudio y caracterización de respuestas de comportamiento. En este trabajo recogemos e ilustramos en ejemplos los pasos necesarios para la determinación de patrones de conectividad funcional entre zonas corticales a partir de los registros EEG. El primer paso, la supresión de artefactos de diferentes tipos, se realiza mediante el análisis de componentes independientes que permite reconstruir la actividad neuronal subyacente al artefacto e indica en qué grado está presente el artefacto sobre cada electrodo. En el segundo paso determinamos la conectividad funcional a partir de registros preprocesados. Empleamos métodos estadísticos: la Coherencia Espectral Parcial y dDTF (direct Directed Transfer Function) que proporcionan un patrón de conectividad teniendo en cuenta el nivel de sincronización entre señales de los electrodos. Demostramos y cuantificamos las diferencias en la topología de la red cortical utilizando como ejemplo dos estados del

ABSTRACT

The different brain states incite in the generation of temporal cortical circuits, whose experimental discrimination allows the study and characterization of behavioral responses. In this work, we summarize and illustrate in examples the needed steps for the determination of functional connectivity patterns among cortical areas from EEG recordings. The first step, different types of artifacts removal, is treated by means of independent component analysis that allows the recovering of neural activity under the artifact and show the presence degree of the artifact over each electrode position. In the second steps we determine the functional connectivity from the preprocessed recordings. We employ statistical methods: Partial Spectral Coherence and dDTF (direct Directed Transfer Function), that provide the connectivity patterns taking into account the synchronization level among the signal. We demonstrate and quantify the differences in the cortical network topology using as an example two subject states: open and close eyes. To be opened to the idea that two structures interact only

Correspondencia

N. P. Castellanos

Laboratorio de Neurociencia, Departamento de Matemática Aplicada, Escuela de Óptica
Universidad Complutense de Madrid
Avda. Arcos de Jalón s/n
28037 Madrid.
nperales@opt.ucm.es

Este trabajo ha sido realizado gracias a una beca de investigación de la FUNDACION MAPFRE, en colaboración con el Ministerio de Ciencia y Tecnología y el proyecto Europeo APEREST

Castellanos N. P., Makarov V. A.,
Sánchez-Ramos C., et al.

Determinación del patrón de conectividad cerebral
a partir de EEG en presencia de artefactos

sujeto: ojos abiertos y cerrados. Para no cerrarnos a la idea de que dos estructuras interactúan solo cuando están sincronizadas, también consideramos las señales registradas en un contexto determinista. Demostramos que la dinámica local en el estado de ojos abiertos es más compleja, debido a que el patrón de conectividad es más denso.

Palabras clave:

EEG, conectividad funcional, eliminación de artefactos, estados del cerebro, discriminación de patrones.

MAPFRE MEDICINA, 2006; 17 (4): 273-279

when they are synchronized, we also consider the signal in a deterministic framework. We demonstrate that the local dynamic in open eye state is more complex, due to the connectivity pattern is more dense.

Key words:

EEG, functional connectivity, artifacts removal, brain states, patterns discrimination.

1. INTRODUCCIÓN

Las redes corticales a larga escala son concebidas como una identidad neurocognitiva dinámica que incorpora funciones locales y globales (1, 2). En el contexto de los registros Electro – Encéfalo – Gráficos (EEG), estas redes son empleadas para propósitos diagnósticos y de investigación. Se han observado evidencias de sincronización e integración a larga escala a partir de EEGs (3, 4, 5). Los métodos matemáticos de análisis más utilizados hoy en día son la transformada de Fourier (FFT) y la Coherencia espectral (SC), que permiten respectivamente estudiar las propiedades espectrales del registro y conocer la sincronización entre diferentes áreas cerebrales, determinando así la asociación funcional entre dichas regiones. Aunque estas herramientas son de gran utilidad su principal desventaja es que no nos permite distinguir entre conexión directa e indirecta (vía otras estructuras) y que la dirección de dicha conexión no es fácilmente extraíble. La coherencia espectral parcial, PSC (6) se presenta como una modificación a la coherencia convencional en la que se ha enfatizado la determinación de acoplamientos directos. La dirección en el acoplamiento puede proporcionarnos una valiosa información en la determinación de las zonas que se van a ver afectadas tras una lesión cerebral. Con dicho fin se desarrollaron métodos basados en el concepto de causalidad de Granger (7): Directed Coherence (8), Directed Transfer Function (9, 10), Partial Directed Coherence (PDC) (11, 12) y, recientemente, direct Directed Transfer Function (dDTF) (13) que solventa las limitaciones de sus predecesores. Este método tiene en cuenta la relación temporal y espec-

tral del registro. Los métodos estadísticos analizan los EEG bajo la idea de que los procesos subyacentes son señales estocásticas. Otra forma de investigación consiste en suponer que los EEG tienen un origen determinista. Si consideramos los conjuntos neuronales como sistemas dinámicos cuyo comportamiento podemos registrar (señales de EEG registradas de distintos electrodos), sus interacciones funcionales (conectividad) no implican necesariamente sincronización (14).

La identificación y eliminación de artefactos en el EEG es uno de los problemas más importantes en el análisis de los registros de EEG por la dificultad que conlleva su identificación. El principal problema subyacente es la enorme amplificación necesaria para registrar las ondas cerebrales. Debido a ello, los potenciales no cerebrales amplificados (por ejemplo el parpadeo) pueden hacer que el EEG no sea interpretable. La frecuente presencia de artefactos en los EEGs de los pacientes puede deteriorar el rendimiento de los métodos. La solución de este problema abre la posibilidad de hallar la conectividad funcional entre zonas corticales de forma más robusta y fiable. Hoy en día la forma más empleada de suprimir los artefactos es seleccionar manualmente segmentos de registros carentes de éstos, lo que conlleva una valiosa pérdida de datos. Recientemente se ha propuesto el Análisis de Componentes Independientes (Independent Components Analysis, ICA) como método para suprimir los artefactos (15, 16, 17, 18, 19). Su poder está basado en la idea de que dos procesos físicos diferentes generan señales independientes. En un contexto biológico, un EEG es una señal mezcla lineal de diferentes fuentes de origen cerebral y artificial (artefactos).

Este trabajo recoge los pasos necesarios para la determinación del patrón de conectividad funcional. En la sección 2 exponemos brevemente la base teórica de los métodos. Partiendo de la supresión de artefactos mediante el análisis de componentes principales (sección 3.1) abarcamos la determinación de circuitos desde un enfoque estadístico (sección 3.2.1) y determinista (sección 3.2.2), comparando desde ambos marcos los patrones en el caso de ojos abiertos – ojos cerrados.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Datos electroencefalográficos

Los registros de EEG que forman parte del estudio se obtuvieron de sujetos con diverso daño cerebral y sujetos control. Fueron adquiridos utilizando el sistema ECI Electro-Cap System™, de Electro-Cap International, Inc., compuesto de un gorro de 19 electrodos situados según el sistema internacional 10-20 y digitalizados a una frecuencia de 128 Hz. Los registros experimentales se procesan con un filtro notch a 50 Hz para suprimir el artefacto debido al suministro eléctrico y posteriormente se filtra en el rango de frecuencias [2 - 40] Hz.

2.2. Método de eliminación de artefactos: Análisis de Componentes Independientes (ICA)

El método ICA asume que los EEG registrados en los K electrodos, $X(t) = \{x_1(t), \dots, x_K(t)\}$, son una combinación lineal de fuentes neuronales y artificiales (que llamamos artefactos), $S(t) = \{s_1(t), \dots, s_N(t)\}$, tal que

$$X(t) = A \cdot S(t) \quad (1)$$

donde A es la matriz de los coeficientes de dicha combinación. El objetivo del método es estimar dichas fuentes, S, y la matriz de coeficientes, A, de forma que podamos ser capaces de identificar entre las N fuentes cuáles son debidas a los artefactos. Para resolver dicho problema se ha propuesto el algoritmo Informax (15). La matriz de coeficientes, A, nos permite reconstruir la señal una vez suprimidos aquellos canales portadores de ruido. Con este método obtenemos por tanto un registro libre de los artefactos identificados, respetando así la duración del EEG.

Castellanos N. P., Makarov V. A.,
Sánchez-Ramos C., et al.

Determinación del patrón de conectividad cerebral
a partir de EEG en presencia de artefactos

2.3. Métodos estadísticos de determinación del patrón de conectividad

2.3.1. Coherencia espectral parcial

La Coherencia espectral parcial (Partial Spectral Coherence, PSC) se expresa como:

$$PSC_{NM/C} = -\frac{g_{NM}(\lambda)}{\sqrt{g_{MM}(\lambda)g_{NN}(\lambda)}} \quad (2)$$

donde $g(\lambda) = f^1(\lambda)$ es la inversa de la matriz del espectro cruzado, y λ denota todas las señales excepto N y M. Un valor significante de PSC a una frecuencia dada refleja la asociación entre las dos señales a dicha frecuencia.

2.3.2. Función directa de transferencia dirigida

Existen varias formas de implementar el concepto de causalidad de Granger. En este trabajo hemos ajustado los datos mediante un modelo auto – regresivo:

$$X(t) = \sum_{j=1}^p B(j) X(t-j) + \varepsilon(t) \quad (3)$$

donde X son los registros experimentales de EEG, B es la matriz de coeficientes de predicción, ε es la innovación (ruído blanco) y p es el orden del modelo (memoria del proceso). De esta forma llegamos a la función en frecuencias de transferencia dirigida (ffDTF):

$$ffDTF_{NM}^2(\lambda) = \frac{|H_{NM}(\lambda)|^2}{\sum_{\lambda_m=1}^k |H_{NM}(\lambda)|^2} \quad (4)$$

donde la matriz de la función de transferencia $H = (I - B)^{-1}$. La ffDTF nos proporciona la información esencial para un par de señales dadas, incluyendo la propagación de actividad indirecta. Para solventar dicho problema se aprovechan además las propiedades de la coherencia espectral parcial, dando la función de transferencia dirigida directa (direct Directed Transfer Function, dDTF):

$$dDTF_{NM}(\lambda) = ffDTF_{NM}(\lambda) \cdot PSC_{NM/C}(\lambda) \quad (5)$$

Castellanos N. P., Makarov V. A., Sánchez-Ramos C., et al.

Para decidir la conectividad funcional se utiliza el mismo criterio que la coherencia parcial.

2.4. Método determinista de determinación del patrón de conectividad

Partiendo de series temporales (señales de EEG registradas) asumimos que cada variable (electrodo) puede considerarse como un sistema dinámico local que desconocemos. El primer paso consiste en construir el espacio de fase multi-dimensional para cada electrodo mediante el método de análisis de los componentes principales (Principle Component Analysis, PCA). Este método es robusto frente al ruido experimental. En el segundo paso identificamos un modelo determinista (no lineal en general) del sistema local utilizando únicamente información concerniente a la serie temporal en cuestión. La dinámica local de cada oscilador, i , cuya trayectoria hemos obtenido anteriormente, se describe por un sistema no lineal en forma:

$$X^i(t+1) = F^i(X^i(t)) + \eta^i \quad (6)$$

donde F es la función (desconocida) que define la evolución en el tiempo de X y η es el ruido. En el tercer paso hallamos el patrón de conectividad ajustando el modelo lineal, lo que nos proporciona la matriz de conectividad k .

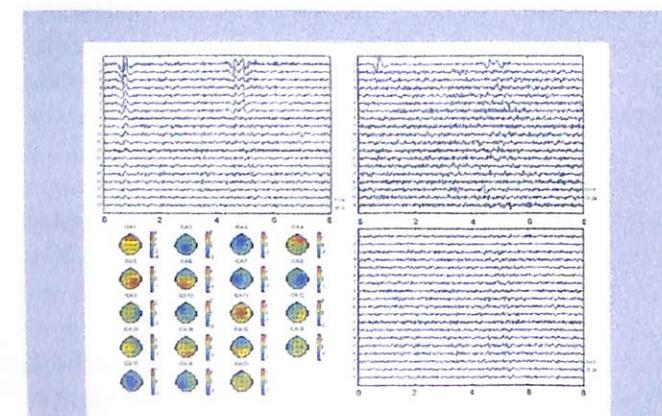


Figura 1. Ejemplo ilustrativo de supresión de artefactos basado en ICA. A) Registro EEG crudo de 8 segundos de duración. B) Componentes independientes. La componente 1 es portadora del artefacto ocular. C) Proyecciones de las componentes sobre las posiciones de los electrodos sobre el cuero cabelludo. D) Señal reconstruida a partir de las componentes independientes libres de artefacto.

3. RESULTADOS

3.1. Eliminación de artefactos

Antes de aplicar un análisis concluyente a cerca de la conectividad cerebral, es necesario suprimir los artefactos presentes en el registro. La figura 1A muestra la señal registrada por los 19 canales en un segmento de 8 segundos de duración, en el que están presentes dos episodios de parpadeos. La figura 1B muestra las 19 componentes independientes entre las que seleccionamos aquellas responsables del artefacto, la componente 1 en este ejemplo. Las proyecciones de cada componente sobre cada uno de los 19 electrodos (figura 1C) nos ayuda en la elección de las componentes ruidosas. Así por ejemplo los artefactos oculares proyectan principalmente sobre los electrodos frontales. Una vez anulada esta componente reconstruimos la señal a partir de la ecuación 1, quedando el registro libre de artefactos (figura 1D).

3.2. Determinación del patrón de conectividad funcional

3.2.1. Métodos estadísticos

Hemos centrado nuestra atención en la determinación del patrón de conectividad para el con-

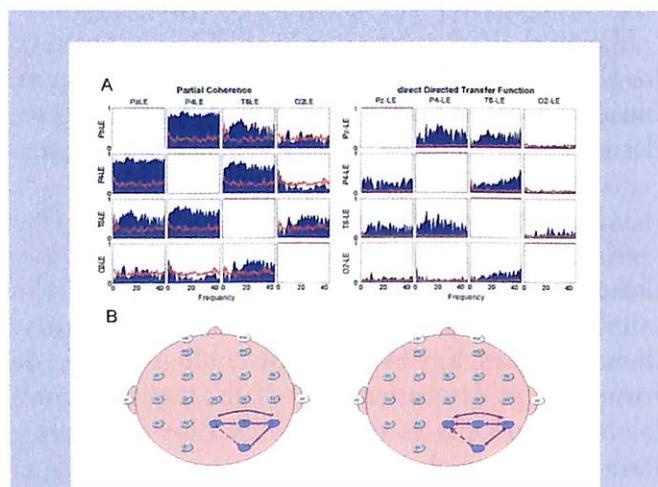


Figura 2. A) Función de conectividad hallada con PSC y dDTF para los electrodos Pz, P4, T6 y O2. B) Circuito funcional sobre las posiciones de los electrodos. El grosor de la línea de interacción simboliza la fuerza de acople entre los pares.

junto de electrodos Pz, P4, T6 y O2 a partir de los métodos PSC y dDTF.

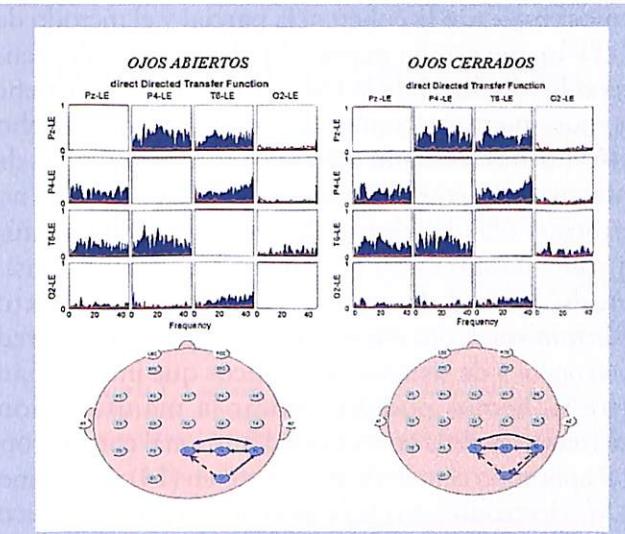


Figura 3. Comparación del patrón de conectividad para los casos ojos abiertos – ojos cerrados.

Como resultado de la aplicación de los métodos obtenemos la función $\Psi(f)$, que define el grado de presencia de cierto acople entre una pareja de electrodos a una determinada frecuencia f . De un valor significativo de $\Psi(f)$ podemos concluir que ambas estructuras interactúan a dicha frecuencia. Para estimar este umbral de significancia aplicaremos los métodos a señales en las que hemos destruido cualquier dependencia física. Este procedimiento es conocido como método de los datos reemplazados (surrogate data method). Una vez establecido dicho umbral podemos concluir positivamente la existencia de conexión en nuestra señal cuando la función supere el umbral de independencia. La figura 2A muestra el acople dado por PSC y dDTF. Los elementos interesantes para el circuito son los no - diagonales ya que representan las interacciones entre parejas de electrodos. En esta y sucesivas figuras, la gráfica situada en la fila i y columna j muestra el acople desde el electrodo en la posición i hasta la posición j . Notar que la representación de la coherencia es simétrica ya que no distingue la dirección de la interacción. Las curvas en rojo marcan el nivel de independencia calculada utilizando el método datos reemplazados. En la figura 2B se muestran los circuitos concluidos por cada método. El grosor de la línea de interacción simboliza la fuerza de acople entre los pares.

Castellanos N. P., Makarov V. A., Sánchez-Ramos C., et al.

Determinación del patrón de conectividad cerebral a partir de EEG en presencia de artefactos

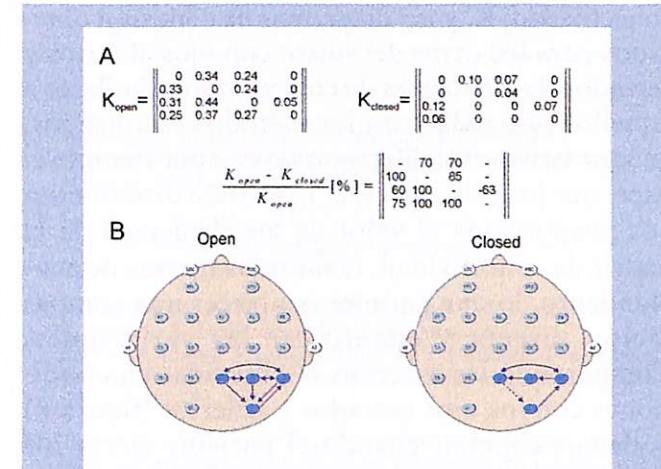


Figura 4. A) Matrices de conectividad halladas por el método determinista para el sujeto con los ojos abiertos y cerrados. B) Circuito funcional representado sobre las posiciones de los electrodos.

Para ver las diferencias respecto al sujeto con los ojos abiertos y cerrados nos fijamos en la figura 3. En este caso las topologías difieren en la interacción entre los pares T6 y O2. Sigue apreciándose conexión desde el par O2 hasta los pares Pz. Aunque las gráficas son muy similares, hay variaciones que se centran en el electrodo O2 como cabría esperar ya que se refiere a la corteza visual.

3.2.2. Método determinista

La dimensión del nuevo espacio de fase, m , depende de la estructura del atractor (complejidad de la señal). Las proyecciones tridimensionales del espacio de fase reconstruido utilizando la señal grabada por el electrodo P4 nos estiman su complejidad. En la fase con ojos abiertos la dimensión del espacio empotrado es más alta ($m = 5$) que en el caso de ojos cerrados ($m = 4$), indicando indirectamente que la dinámica local en el estado de ojos abiertos es más compleja. Utilizando los errores residuales que no pueden explicarse por los sistemas locales podemos encontrar la matriz de conectividad. Los errores de predicción para cada oscilador (en este caso Pz, P4, T6 y O2) teniendo en cuenta solamente la dinámica local y la dinámica donde incluimos el efecto de conectividad entre estos osciladores es mayor que en el caso con conexiones. Estos significan que los osciladores (zonas corticales) interactúan entre sí. La figura 4 muestra las matrices de

Castellanos N. P., Makarov V. A., Sánchez-Ramos C., et al.

Determinación del patrón de conectividad cerebral a partir de EEG en presencia de artefactos

conectividad, K, y los diagramas de conexión obtenidos para los casos del sujeto con ojos abiertos y cerrados. Los patrones de conexión son similares a aquellos obtenidos con los métodos estadísticos, aunque hay ciertas diferencias como por ejemplo el papel que juega la zona O2. El método determinista nos proporciona el valor de los elementos de la matriz de conectividad, es decir las fuerzas de acoplamiento, lo que permite establecer una comparación directa y cuantificar las variaciones. Comparando las matrices K obtenidas en condiciones con los ojos cerrados y abiertos (figura 4) podemos concluir cuando el paciente cierra los ojos ya que el grafo de enlaces cambia considerablemente. Desaparecen totalmente las conexiones dirigidas desde P4 y T6 hasta O2. Se debilitan en un 60 - 70 % las conexiones P2 → P1, P3 → P1, P1 → P3 y P1 → P4. Además la conexión T6 → P4 → P2 se convierte en uni - direccional.

4. DISCUSIÓN Y LINEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

El trabajo realizado ha establecido una base matemática avanzada para el análisis de EEGs. Hemos empleado como método de eliminación de artefactos el Análisis de Componentes Independientes (ICA) por presentar diversas ventajas: respecta la duración del registro, elimina artefactos oculares, reconstruye la actividad neuronal subyacente al artefacto e indica en qué grado está presente cada artefacto sobre los diferentes electrodos. Respecto a la repercusión de los artefactos sobre la determinación del circuito vemos que es importante suprimir los artefactos debido a las diferencias encontradas en los circuitos de comparación. El método ICA se presenta como un método capaz de cubrir nuestros requerimientos.

Se ha abarcado el análisis de estos registros desde dos enfoques distintos: estadístico y determinista. En cada uno de estos campos se han desarrollado diversos métodos para determinar el patrón de conectividad funcional entre los electrodos, que recogemos en este trabajo. Respecto al enfoque estadístico

hemos empleado la coherencia parcial y el método de dDTF lo que nos ha permitido observar las diferencias en la topología de la red cuando el paciente tiene los ojos abiertos y cuando los tiene cerrados. Dicho patrón se ha calculado teniendo en cuenta el nivel de sincronización entre señales de los electrodos. Para no cerrarnos a la idea de que dos estructuras interactúan solo cuando están sincronizadas, hemos considerado las señales registradas en un contexto determinista. Concibiendo el cerebro como una red heterogénea de sistemas dinámicos que interactúan entre sí, hemos podido valorar la manifestación macroscópica de la conectividad funcional cortico-cortical aplicando el método propuesto en (14). Cada uno de los electrodos se trata como un sistema dinámico local cuyos parámetros de interacción proporcionan la conectividad. En este trabajo hemos centrado en las diferencias de la señal en la situación de ojos abiertos - cerrados. Debido a que la dimensión del espacio de fase asociado a cada sistema es un estimador de la complejidad hemos podido establecer que la dinámica local en el estado de ojos abiertos es más compleja probablemente debido a que el patrón de conectividad es más denso.

Una vez estudiados e implementados los procedimientos necesarios para el estudio de los registros encéfalo-gráficos (técnicas de eliminación de artefactos y métodos para determinar el patrón de conectividad funcional) el paso inmediato es aplicar dicho análisis a una base de 15 sujetos control y 20 pacientes con diverso daño cerebral para poder concluir anomalías en el acoplamiento entre áreas cerebrales. Los resultados preliminares obtenidos por nuestro grupo sobre la discriminación del patrón de conectividad entre las poblaciones de sujetos control y pacientes son muy esperanzadores, lo que nos permitirá acercarnos al objetivo último de establecer diferencias entre sujetos control y pacientes, y diferencias entre los diversos niveles de daño cerebral. Nuestros resultados pretenden suponer una mejora en el diagnóstico y consecuente tratamiento. Actualmente en la literatura no existen estudios sobre la conectividad funcional y su discriminación en pacientes de este perfil.

Castellanos N. P., Makarov V. A., Sánchez-Ramos C., et al.

Determinación del patrón de conectividad cerebral a partir de EEG en presencia de artefactos

Bibliografía/References

1. Bressler S, Kelso A. Cortical coordination dynamics and cognition. *TRENDS in Cognitive Sciences*. 2001; 5: 26-36.
2. Bressler S. Understanding cognition through large - scale cortical networks. *Current direction in Psychological Science*. 2002; 11: 58-61.
3. Rodriguez E, George N, Lachaux J, Martinerie J, Renault B, Varela F. Perception's shadow: long - distance synchronization of human brain activity. *Nature*. 1999; 397: 430-433.
4. Varela F, Lachaux J, Rodriguez E, Martinerie J. The brainweb: phase synchronization and large - scale integration. *Nature reviews neuroscience*. 2001; 2: 229:238.
5. Von Stein A, Rappelsberger P, Sarnthein J, Petsche H. Synchronization between temporal and parietal cortex during multimodal object processing in man. *Cerebral Cortex*. 1999; 9: 137-150.
6. Dahlhaus R, Eichler M, and Sandkühler J. Identification of synaptic connections in neural ensembles by graphical models. *J. Neurosc. Methods*. 1997; 77: 93-107.
7. Granger C. Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods. *Econometrics*. 1969; 37: 424-38.
8. Saito Y, Harashima H. Tracking of information within multichannel EEG record-causal analysis in EEG. *Recent advances in EEG and EMG data processing*. Elsevier/North-Holland, Amsterdam. 1981
9. Kaminski M, Blinowska K. A new method of the description of the information flow in the brain structure. *Biological Cybernetics*. 1991; 65: 203-210.
10. Kaminski M, Ding M, Truccolo W, Bressler S. Evaluating causal relations in neural systems: Granger causality, directed transfer function and statistical assessment of significance. *Biological Cybernetics*. 2000; 85: 145-157.
11. Sameshima K, Baccaña L. Using partial directed coherence to describe neuronal ensemble interactions. *J. Neurosc. Methods*. 1999; 94: 93-103.
12. Baccaña L, Sameshima K. Partial directed coherence: a new concept in neural structure determination. *Biol. Cybern.* 2000; 84: 463-474.
13. Korzeniewska A, Manczak M, Kaminski M, Blinowska K, Kasicki S. Determination of information flow direction among brain structures by a modified directed transfer function (dDTF) method. *J. Neurosc. Methods*. 2003; 125: 195-207.
14. de Feo O, Carmeli C. Identifying dependencies among multivariate time series. *Proc. of Int. Symp. Nonlinear Theory and its Applications (NOLTA2004)*. 2004; p. 203-206.
15. Bell A, Sejnowski T. An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural Computation*. 1995; 7: 1129-1159.
16. Jung C, Humphries T, Lee M, McKeown V, Iragui S, Makeig S, Sejnowski T. Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation. *Psychophysiology*. 2000; 37: 163 - 178.
17. James C, Gibson O. Temporally constrained ICA: An application to artifact rejection in electromagnetic brain signal analysis. *IEEE Transactions on biomedical engineering*. 2003; Vol 50 No 9 September.
18. Joyce C, Gorodnitsky P, Kutas F. Automatic removal of eye movement and blink artifacts from EEG data using blind component separation. *Psychophysiology*. 2004; 41: 313 - 325.
19. Delorme A, Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J. Neurosc. Methods*. 2004; 134: 9-21.

Tratamiento con concentrado plaquetario plasmático subconjuntival y tópico en el transplante de limbo

Subconjunctival and topical treatment of plasma platelet concentrate in limbal transplantation

Márquez de Aracena del Cid R.
Montero de Espinosa Escoriaza I.
Muñoz Saez M.
Pereira Gutiérrez G.
Martín Leal F.

Hospital FREMAP de Sevilla.
Clínica Centro Cid de Sevilla.
Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

RESUMEN

Se ha valorado la eficacia del tratamiento subconjuntival y tópico de concentrados plaquetarios plasmáticos tras la realización de un transplante autólogo y otro heterólogo histocompatible de limbo en un ojo con insuficiencia limbar total tras quemadura por ácido, en que había sido insuficiente un injerto previo.

Resultado: Se observó un acortamiento en el tiempo de adaptación de los injertos, estabilización corneal y mejora de la agudeza visual en el ojo transplantado. Así mismo, una aceleración de la curación en el ojo donante tras aplicación tópica de concentrados plaquetarios.

Palabras claves:

Transplante de limbo, superficie ocular quemaduras, plaquetas, factores de crecimiento.

MAPFRE MEDICINA, 2006; 17 (4): 280-285

ABSTRACT

It was evaluated the efficiency of the subconjunctival and topical application of autologous platelet concentrate in one ocular burn after autologous and heterologous limbal transplant. The eye had a deficit limbal by acid burn and a previous autotransplant was insufficiency.

Result: were found a shorter period of time in limbal allograft adaptation; corneal stabilization and better visual acuity in the limbal transplants with subconjunctival and topical plasma platelet concentrates treatment. And acceleration in donor eye of the healing process with topical platelet concentrate.

Key words:

Limbal transplant, ocular surface, burns, platelet, growth factors.

Correspondencia
R. Márquez de Aracena del Cid
Servicio de Oftalmología
Hospital FREMAP de Sevilla
Avda. de Jerez s/n
Sevilla

Trabajo financiado
por Institución
Casa Real de los Godos

Rafael Márquez de Aracena del Cid,
Ignacio Montero de Espinosa Escoriaza,
Miguel Muñoz Saez, et al.

Tratamiento con concentrado plaquetario plasmático subconjuntival y tópico en el transplante de limbo

INTRODUCCIÓN

Una de las patologías más problemática en Oftalmología es la derivada de la patología de la superficie ocular (1). Sobre todo aquellos procesos que afectan la transparencia corneal y, por ende, a la visión. Se ha venido demostrando la importancia que, en este sentido, tiene el limbo. Las nuevas terapéuticas sobre esta estructura están aportando un gran avance: el transplante de limbo (2); de membrana amniótica (3); técnicas más extendidas en el tratamiento del déficit limbar (6); de células epiteliales limbares cultivadas sobre membrana amniótica (4) o el transplante autólogo de células epiteliales de la mucosa oral cultivadas sobre membrana amniótica (5). Las técnicas de cultivos celulares sobre membrana amniótica se encuentran en las primeras fases de aplicación (7) se iniciaron hace unos años en animales (8) utilizándose en diversas patologías y situaciones agudas de síndromes oculares cicatrizantes (9). Aun con resultados prometedores (10), no se puede generalizar, influyendo la patología concreta a tratar (11-12): si bien las quemaduras químicas son patologías con una indicación favorable, otras como el síndrome de Steven-Johnson o el penfigoide cicatricial ocular tienen un resultado limitado (13), posiblemente debido a la persistencia del proceso inflamatorio crónico (14, 15). Hasta el desarrollo de técnicas como el transplante de células limbares cultivadas, se puede considerar al transplante de limbo una técnica eficaz para el tratamiento de alteraciones corneales causadas por el déficit limbar (13).

Por otro lado, se conoce que la aplicación tópica de suero hemático en las alteraciones corneales parece acelerar su curación. Posteriormente, se ha postulado que la posible aplicación de factores de crecimiento derivados de concentrados de plaquetas sobre las células epiteliales de la córnea actuarían favoreciendo su trofismo (16). Demostrándose en cultivos celulares que la aplicación de determinadas fracciones de suero y plasma aumentan el crecimiento, migración y diferenciación celular, respecto a los que no se les aplica (17). Quedando por demostrar clínicamente que la actividad de los factores de crecimiento en humanos son efectivos en el tratamiento de determinadas alteraciones en la superficie ocular.

Uno de los tratamientos clásicos en Oftalmología es la autohemoterapia -inyección subconjuntival de sangre autóloga- en paciente con quemaduras

oculares importantes, cuya eficacia ha sido contrastada (18, 19, 20, 21) incluso acompañada de otras sustancias (22). La presencia de factores de crecimiento en sangre junto con las evidencias de la eficacia de autohemoterapia en determinadas alteraciones de la superficie ocular, podrían hacer pensar que el potencial terapéutico de la autohemoterapia resida en el contenido de la fracción plaquetaria (incluidos los factores de crecimiento) que contiene la sangre.

En estudios previos parece eficaz de la aplicación subconjuntival del concentrado plaquetario plasmático en la resolución de determinadas alteraciones traumáticas de la superficie ocular, concretamente en las quemaduras (23). Por ello, creemos que puede ser de utilidad el empleo de dicha técnica en la resolución de, al menos, otras alteraciones traumáticas incluyendo los transplantes.

MATERIAL Y MÉTODO

Varón de 24 años de edad de profesión conductor de vehículos peligrosos que tras caída de ácido en ojo izquierdo sufre desepitelización corneal completa con edema estromal y estrías corneales + quemadura conjuntival 360° con afectación limbar. Tras autohemoterapia en dos ocasiones y tratamiento médico conservador el paciente presentó a los 6 meses cierto adelgazamiento corneal, pannus avanzado y una agudeza visual subjetiva de 2/10 con corrección. En dicha situación el paciente se encontraría incapacitado totalmente para el ejercicio de su profesión.

Las expectativas laborales, funcionales y estéticas crearon cierto estado de ansiedad con miedo a pérdida de visión del ojo contralateral.

En tal situación (paciente joven, larga esperanza de vida y la limitación laboral) se ofreció la realización de un autotransplante de limbo. La preocupación del paciente a pérdida del ojo contralateral hizo que se realizará un autoinjerto conservador de 6mm a las 11hs (Figura 1).

Tras la realización del transplante y, aún obteniendo una buena adaptación del injerto y recuperación funcional, no fue lo suficiente como para que el paciente pudiese volver a trabajar. Por lo que se realizó un segundo transplante autólogo y heterólogo histocompatible. Tras el transplante se utilizó como tratamiento médico postoperatorio, en el ojo

Márquez de Aracena del Cid R.,
Montero de Espinosa Escoriaza I.,
Muñoz Saez M., et al.

Tratamiento con concentrado plaquetario plasmático subconjuntival y tópico en el transplante de limbo

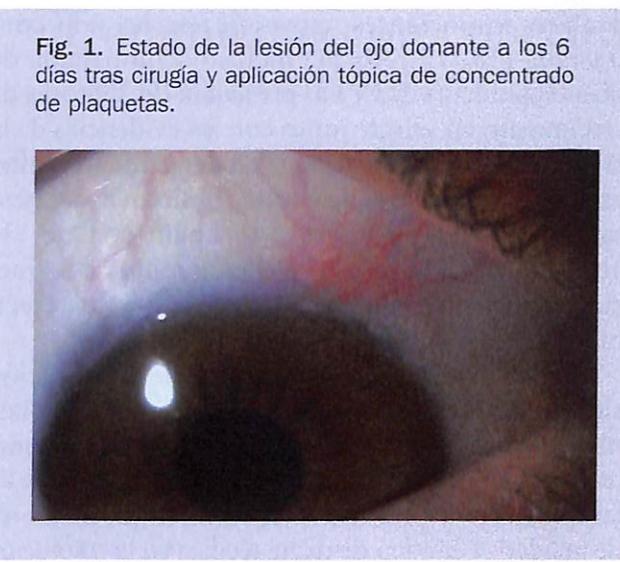


Fig. 1. Estado de la lesión del ojo donante a los 6 días tras cirugía y aplicación tópica de concentrado de plaquetas.

del donante, concentrado de plaquetas autólogas tópico y en el ojo receptor inyección subconjuntival de concentrado de plaquetas autólogas.

Técnica quirúrgica

Obtención del limbo ojo donante:

Tras desinfección (irrigación a presión superficie ocular con solución povidona yodada 10%) se instila 1 gota / 5'/4 veces de anestésico tópico (Colircusí Anestésico Doble. Lab. Alcon). Posterior infiltración subconjuntival de 0,3ml de mepivacaina clorhidrato scandinibsa 2% subconjuntival en zona a extraer injerto.

Con cuchilllete desechables se extrae un injerto de limbo 6mm de largo x 3mm de ancho conteniendo córnea superficial y conjuntiva. Tras extracción se aproxima la conjuntiva bulbar suturándola a los bordes de limbo restantes con dos puntos.

Implante del tejido limbar sobre el ojo receptor:

Tras desinfección (irrigación de la superficie ocular con solución povidona yodada 10%) se instila 1 gota / 5'/4 veces de colirio de tetracaina clorhidrato (1mg) y oxibuprocaína (4mg) (Colircusí Anestésico Doble. Lab. Alcon) y posterior infiltración de 0,3 ml de scandicain subconjuntival en zona a extraer injerto. Con hemosteta se va retirando en toda la zona a injertar y circundante el pannus y restos fibroso, al llegar al limbo, con cuchilllete desechables, se extrae 6 x 3mm. Tras limpiado de la zona se posiciona el

inyerto y se sutura a la conjuntiva adyacente. Se instilan 2 gotas de colirio de ciprofloxacino (oftacilox. Alcon cusí) y se coloca lente terapéutica.

Tras la realización del autoinyerto limbar y, ante la falta de tolerancia de la lente terapéutica, se sustituyó por instilación 1 gota / 5hs de colirio de dexametasona (1mg) y tobramicina (3mg) (Tobradex. Alcon cusí) + pomada cada 5 horas de retinol palmitato (10.000 U.I.) + gentamicina (3mg) + DL-metionina (5mg) (pomada oculos epitelizante. Novartis) + oclusión ocular.

Tras la recuperación, primero, del ojo donante y después del receptor. Se vio una mejoría de la agudeza visual que resultó insuficiente para realizar su actividad laboral. Por lo que se realizó un doble autoinyerto limbar extraídos 6mm del ojo derecho del paciente y otros 6mm de limbo de un donante histocompatible (familiar de 24 años) en las zonas en que se evidenció un pannus y avance sobre la córnea de tejido fibrovacular más marcado, 9,00 y 1,00hs aproximadamente (figuras 2 y 3).

A las 24hs de la intervención y ante el rechazo reiterado de lente de contacto terapéutica por parte del ojo del paciente, en un intento de lograr el éxito de adaptación de los injertos se optó por la inyección de concentrado de concentrado plaquetas plasmáticas en conjuntiva bulbar a las 11 y 5,30h. A las 24/48hs del injerto. El concentrado de plaquetas autólogas tópicas se aplicó 1 gota / 6 horas. La técnica de obtención y aplicación de dicho concentrado es la descrita por

Fig. 2. Ojo con doble transplante de limbo (9,00 y 1-2hs) a las 24hs de infiltración subconjuntival de concentrado de plaquetas. Véase depósito anaranjado en conjuntiva bulbar 11hs.



Márquez de Aracena del Cid R.,
Montero de Espinosa Escoriaza I.,
Muñoz Saez M., et al.

Tratamiento con concentrado plaquetario plasmático subconjuntival y tópico en el transplante de limbo

Fig. 3. Estado de los injertos limbares (9,00, 11,00 y 1-2,00hs) y transparencia de la córnea a los 7 días tras cirugía.

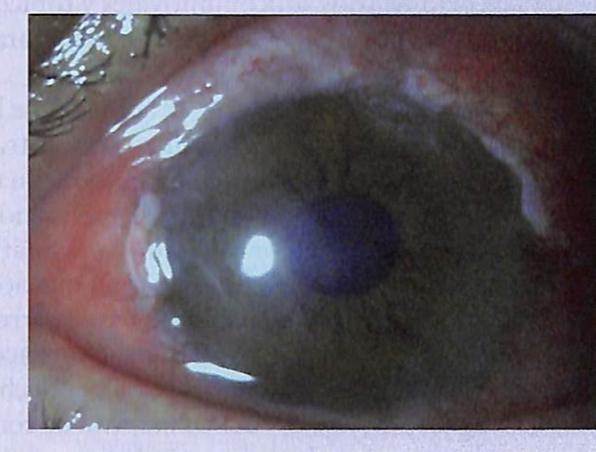


TABLA II.

Adaptación del injerto limbar	nº días
1º Autoinyerto	38
2º Autoinyerto + autoplaquetoterapia	21
1º Injerto heterólogo + autoplaquetoterapia	21

TABLA III.

Estabilización de la córnea	días
Tipo de tratamiento	
Con tratamiento médico	280
Con autotransplante de limbo	240
Con autotransplante de limbo + autoplaquetoterapia	90

TABLA IV. Evolución de la agudeza visual pre y postoperatoria

Agudeza visual	Refracción residual
Postquemadura	3/10 +0,75 a 140°
1º Autotransplante	4/10 +0,75 a 140°
2º Autotransplante	6/10 +0,50 +0,75 a 125°

tras la segunda cirugía con la aplicación de concentrados plaquetarios plasmáticos (Tabla III).

La agudeza visual mejor con corrección fue: previa a la cirugía 3/10 muy difícil; tras la primera cirugía 4/10 y tras la segunda cirugía 6/10. La realización de cirugía limbar no implicó modificación significativa del defecto refractivo previo. (Tabla IV).

Efectos secundarios: tras la inyección de concentrado plaquetario subconjuntival se evidenció un pequeño depósito anaranjado y ligeramente sobrelevado (Figura 2) en la conjuntiva bulbar donde se inyectó que fue desapareciendo en 5 a 7 días y que no resultó molesto al paciente (Figura 3).

TABLA I. Tiempo de curación de la lesión residual en los ojos donantes.

	Sexo	Años	Causa	Ojo	Días curación
Sin [plaquetas] tópico	Mujer	24	Extracción 6mm limbo	Dcho	11
	Varón	28	Extracción 6mm limbo	Dcho	9
Con [plaquetas] tópico	Varón	28	Extracción 6mm limbo	Dcho	6

Márquez de Aracena del Cid R.,
Montero de Espinosa Escoriaza I.,
Muñoz Saez M., et al.

DISCUSIÓN

En nuestra experiencia, y al igual que opinan algunos autores (13), podemos considerar al autotransplante de limbo como un tratamiento de las patologías traumáticas de la superficie ocular en que se encuentre afectada dicha estructura, concretamente en las quemaduras oculares (15). Si bien la extensión del injerto es insuficiente con 6 mm para déficit limbares totales (360°), como se ha evidenciado en el presente caso clínico, puede considerarse un injerto total de 90° o más, preferiblemente repartido en 2 ó 3 zonas.

Con el transplante limbar, no sólo disminuyó el pannus, inflamación ocular, si no que mejoró la transparencia corneal y agudeza visual. Así mismo, hemos visto una adaptación buena tanto de los autoinjertos como del injerto histocompatible, no habiendo sido necesaria la utilización de inmunosupresores ni antiinflamatorios orales.

Parece ser que los factores de crecimiento endógenos actúan acelerando los procesos de reparación celular ocular: se ha descrito que dichos factores vaculares endoteliales pueden jugar un papel importante en la fisiología de las células epiteliales de la conjuntiva (24). También se ha demostrado que la aplicación exógena de factores (KGF-2) en animales experimentales (conejos) puede estimular la migración de células madres limbares al centro de la córnea, acelerando la curación de la córnea quemada (25). Dicha estimulación parece estar relacionada con la concentración de factores de crecimiento (26). Estos factores de crecimiento se encuentran también presente en el plasma (17).

Ante la falta de tolerancia de la lente de contacto y los resultados obtenidos por nuestro grupo previa-

mente en el tratamiento de la reparación de las alteraciones de la superficie ocular en la quemaduras oculares mediante la utilización de concentrados plasmáticos plaquetarios subconjuntivales y tópicos (23), hizo susceptible aplicar al paciente este tratamiento.

Así, se obtuvo una aceleración de la curación de la lesión del ojo donante cuando se utilizó concentrado de plaquetas plasmáticas de manera tópica. En el ojo receptor del transplante se optó por la aplicación subconjuntival/tópica de concentrados plasmáticos, como manera potencial de acelerar la adaptación de los injertos. Los resultados, en este caso, corroboran la hipótesis de trabajo. Y se evidenció una aceleración de la adaptación de los injertos sobre el lecho limbar tras aplicación tópica y subconjuntival de concentrados plaquetarios plasmáticos y de la estabilización de la córnea, incluyendo una mejora de la agudeza visual, sin cambios refractivos significativos tras cirugía.

No se evidenciaron efectos secundarios adversos tras la aplicación del tratamiento de concentrados plaquetarios.

Si bien, con sólo un caso no se pueden obtener conclusiones estadísticas y menos definitivas, que deberán ser completados con series más amplias, puede decirse que la utilización de concentrados plaquetarios plasmáticos tópicos favorecen la curación de las lesiones traumáticas de la superficie ocular. Así mismo, que la utilización de dichos concentrados, tanto subconjuntivales como tópicos, parecen actuar acelerando la integración de los injertos limbares antólogos y heterólogos histocompatibles. Pudiendo ser útil dicha aplicación en el tratamiento postoperatorio de determinados transplantes oculares.

Márquez de Aracena del Cid R.,
Montero de Espinosa Escoriaza I.,
Muñoz Saez M., et al.

Tratamiento con concentrado plaquetario plasmático subconjuntival y tópico en el transplante de limbo

7. Ti SE, Grueterish, Espana EM, et al. Correlation of long term phenotype and clinical outcomes following limbal epithelial transplantation cultivated on amniotic membrane rabbits. *Br J Ophthalmol* 2004; 88:422-427.
8. Koizumi N, Inatomi T, Quantock AJ, et al. Amniotic membrane as a substrate for cultivating limbal corneal epithelial cells for autologous transplantation in rabbits. *Cornea* 2000; 19: 65-71.
9. Koizumi N, Inatomi T, Suzuki T, et al. Cultivated corneal epithelial transplantation for ocular surface reconstruction in acute phase Steven-Johnson syndrome. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 298-300.
10. Koizumi N, Inatomi T, Suzuki T, Solozorno C, Kinoshita S. Cultivated corneal epithelial stem cells transplantation in ocular surface disorders. *Ophthalmology* 2001; 108:1569-1574.
11. Tsubota K, Satake Y, Oyahma M et al. Surgical reconstruction of the ocular surface in advanced ocular cicatricial pemphigoid and Steven-Johnson síndrome. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 38-52.
12. Reim M, Redbrake C, Schrage N. Heridas oculares químicas y térmicas. Tratamiento quirúrgicos y médico basados en hallazgos clínicos y patofisiológicos. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2001; 76: 80-101.
13. Rivas, L, López-García S, García-Lozano I, Paino C. Reconstrucción de la superficie corneal en pacientes con deficiencia limbal mediante transplante de limbo *in vivo e in vitro*. *Studium Ophthalmologicum Vol XXIII*; 2005; 1: 53-62.
14. Keenyon KR, Tseng SC, Limbal autograft transplantation for ocular surface disorders. *Ophthalmolgy* 1989; 96: 709-722.
15. Pereira Gomez JA, Serapiao Santos M, Carvalho Cunha M et al. Amniotic membrane transplantation for partial and total limbal stem cell deficiency secondary to chemical burn. *Ophthalmology* 2003; 110: 466-473.
16. Hartwig D, Harloff S, Liu L, Schlenke P, Lue del T, Geerling G. Epitheliotrophic capacity of a growth factor preparation produced platelet concentrates on corneal epithelial cells: a potencial. *Transfusion* 2004 Dec; 44(12):1724:31.
17. Hartwig D, Herminghaus P, Wedel T, Liu L, Schlenke P, Dibbelt L, Geerling G. Topical treatment of ocular surface defects: comparison of epitheliotrophic capacity of fresh frozen plasma and serum on corneal epithelial cells in an in vitro cell culture model. *Tranfus Med* 2005 Apr; 15(2): 107-13.
18. Trusov MS, Rozenkrants KB. Surgical treatment of chemical burns of the eye in combination with irrigation with fibrinolysed blood and subconjunctival administration of autologous blood with antibiotics. *Vestn Oftalmol*. 1966 Jan-Feb; 79(1): 61-5.
19. Salay S, Feher J, Podhoranyi G. Experience with autologous blood therapy in burns. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1967; 150 (6): 879-86.
20. Dolelazova, V. Kutskova, L. Subconjunctival injection of autogenous blood in the eye after thermal and chemical burns. *Cesk. Oftalmol*. 1973. May; 29 (3): 207-12.
21. Lenkiewicz E, Ferencowa A, Sczewczykowa E. Subconjunctival autohemotherapy od eye burns in our cases. *Klin Oczna*. 1992 Apr; 94 (4): 113-4.
22. Kuprianowicz W, Czesnel H. Results of treatment of calcium eye burns with subconjunctival injections of blood. *Klin. Oczna*. 1969; 39(1): 51-4.
23. Márquez de Aracena R, Montero de Espinosa I, Muñoz M, Pereira G. Aplicación subconjuntival de concentrado de plaquetas plasmáticas en el tratamiento de quemaduras oculares. Resultados preliminares. *Arch. Soc Esp Oftalmología* (pendiente de publicación).
24. Gebhardt M, Mentlein R, Schaudig U, Pufe T, Recker K, Nolle B, Al-Samir K, Geerling G, Paulsen FP. Differential expression of vascular endothelial growth factor implies the limbal origin of pterygia. *Ophthalmology* 2005 Jun; 112 (6): 1023-30.
25. Liu L, Li YP, Huang SO, Lin JX, Zhnag WX. Mechanism of keratinocyte growth factor-2 accelerating corneal epithelial wound healing on rabbit alkalin burned cornea. *Zhongguo Yan Ke Za Zhi*; 2005 Apr; 41(4): 364-8.
26. Mathers W, Sherman M, Fryczkowski A, Jester J, Dose-dependent effects of epidermal growth factor on corneal wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30:2403-2406.

Bibliografía/References

1. Kinoshita S, Adachi W, Solozorno C, et al. Characteristics of the human ocular surface epithelium. *Prog Ret Eye Res* 2001; 20:639-673.
2. Morgan S, Murray A. Limbal autotransplantation in teh acute and chronic phases of severe chemical injuries. *Eye* 1996; 10:349-354.
3. Tsenga SC, Prabhasawat P, Barton K, et al. Amniotic membrane transplantation with or without allografts for corneal surface reconstruction in patients with limbal stem cells deficiency. *Arch Ophthalmol* 1998;116:431-441.
4. Koizumi N, Inatomi T, Suzuki T, et al. Cultivated corneal epithelial stem cells transplantation in ocular surface disorders. *Ophthalmology* 2001;108:1569-1574.
5. Nakamura T, Endo K, Cooper IJ, et al. The successful cultura and autologous transplantation of rabbit oral mucosal epithelial cells on amniotic membrane. *Inves Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:106-116.
6. Dua HS, Saini JS, Azuara-Blanco A, Gupta P. Limbal stem cell deficiency: concept, aetiology, clinical representation, diagnosis and management. *Indian J Ophthalmol* 2000; 48:83-92.

Linfadenitis cervical primaria fistulizada de etiología tuberculosa (escrófula): importancia clínica y diagnóstico diferencial

Fistulized primary cervical lymphadenitis of tubercular aetiology (scrofula): clinical importance and differential diagnosis

Carvajal Balaguera J.¹

May Priego M.²

Martín García-Almenta M.¹

León Pérez E.²

Oliart Delgado de Torres S.¹

Camuñas Segovia J.¹

Peña Gamarra L.¹

Cerquella Hernández C. M.^{1,3}

¹ Adjunto de Cirugía General

² Adjunto de Neumología

³ Jefe de Servicio de Cirugía

Servicios de cirugía general y de neumología
Hospital Central de la Cruz Roja San José
y Santa Adela de Madrid

RESUMEN

La fistula ganglionar cervical primaria de etiología tuberculosa sin otra patología asociada, es una patología infrecuente; sin embargo, debido al aumento en nuestro país, de la incidencia de la enfermedad tuberculosa, puede verse incrementada su frecuencia. Se presenta un caso de linfadenitis cervical aislada de origen tuberculoso en un paciente de 26 años de edad, que debutó como una tumoración fistulizada sin otra alteración asociada. La prueba de tuberculina y el cultivo del esputo resultaron positivos. Tras seis meses de tratamiento antituberculoso el paciente se encuentra libre de enfermedad local y sistémica.

Palabras clave:

Linfadenitis cervical primaria; linfadenopatía tuberculosa fistulizada; escrófula; linfadenitis mycobacterias; tuberculosis extrapulmonar.

MAPFRE MEDICINA, 2006; 17 (4): 286-291

Correspondencia

J. Carvajal Balaguera

Calle Téllez 30, escalera 12, 2^a, puerta 3

28007 Madrid

josuecarvajal@yahoo.es

ABSTRACT

Primary cervical lymphadenitis of tubercular aetiology, without another associate pathology, is a very rare entity; although due to the progressive increase of the tubercular disease, in our country its frequency could be increased. We present a case of isolated cervical lymphadenitis, in a 26-year-old male, diagnosed as a fistulized tumour without any associate disease. The test of tuberculin and sputum culture were positives. After six months of anti-tuberculosis treatment the patient is free local and systemic disease.

Key words:

Cervical tuberculous lymphadenopathy; Fistulized tuberculous lymphadenopathy ; Scrofula; mycobacterial lymphadenitis;extrapulmonary tuberculosis.

Carvajal Balaguera J.,
May Priego M.,
Martín García-Almenta M., et al.

Linfadenitis cervical primaria fistulizada de etiología tuberculosa (escrófula): importancia clínica y diagnóstico diferencial

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es la infección de mayor prevalencia en el mundo y continúa aumentando. La enfermedad tuberculosa viene definida por la presencia de síntomas y signos clínicos en función de la localización de la enfermedad. La localización primaria más frecuente es la pulmonar. Sin embargo existen otras localizaciones menos frecuentes como la pleural, pericárdica, ganglionar, miliar, meníngea, osteo-articular, gastrointestinal, renal, pancreática, mamaria, cutánea, ocular y genitourinaria. Aproximadamente del 11% (1) al 25% (2) de todos los casos de TB son exclusivamente extrapulmonares. Estas formas son habitualmente de peor pronóstico que las formas pulmonares y de más difícil diagnóstico, con clínica insidiosa que puede demorar el diagnóstico hasta años, dado que no se sospechan, como así ocurrió en nuestro caso. De manera, que la confirmación bacteriológica se consigue sólo en el 60% (3). Sin embargo la ausencia de aislamiento microbiológico no excluye la TB, sobre todo en casos muy sugestivos y con prueba de tuberculina (PT) positiva (reacción de Mantoux), como en el caso que presentamos.

La fistula secundaria a linfadenitis cervical de etiología tuberculosa sin otra afectación asociada (escrófula), es una entidad francamente rara, sin embargo debido al aumento de la incidencia de la TB en nuestro país, puede verse incrementada su frecuencia, lo que ha motivado la elaboración de este trabajo

CASO CLÍNICO

Varón de 26 años de edad, con antecedentes de tabaquismo moderado y sin antecedentes familiares de interés, es remitido a la consulta de Neumología por su médico de cabecera, por presentar una tumoración cervical derecha de 3 meses de evolución, de crecimiento progresivo sin otra sintomatología asociada. En el último mes la lesión se ha fistulizado produciendo material purulento de carácter recurrente, que no mejora con el tratamiento convencional (curas locales y antibioticoterapia según cultivos), aunque sin repercusión loco-regional ni sistémica aparente. En la exploración física se aprecia un paciente con buen estado general. A nivel de la región latero - cervical derecha se apre-

cia una tumoración eritematosa de 3x3 cm de diámetro mayor, de consistencia firme, adherida a planos superficiales y profundos, de bordes mal definidos y no dolorosa a la palpación. No se aprecian otras alteraciones locoregionales ni sistémicas. Análisis básicos de sangre y orina con perfil hepático y renal, sin alteraciones, excepto eritrosedimentación de 51 mm/hora. Serología para hepatitis A; B, y C, HIV, rubeola, virus Epstein- Bar, citomegalovirus, toxoplásma y Micoplasma pneumoniae negativas. Prueba de Tuberculina (PT), 20 mm. Baciloscopía seriada en esputo para bacilo ácido-alcohol resistentes (BAAR), negativa. Punción aspiración con aguja fina (PAAF) y biopsia de la lesión, compatibles con reacción inflamatoria granulomatosa inespecífica. Tinción de Ziehl - Neelsen y estudio de Mycobacterias por ampliación enzimática del ADN mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) negativo. Radiografía de tórax: lesiones de aspecto residual en lóbulo superior derecho. Tomografía computorizada (CT) de cuello (Fig. 1): Múltiples adenopatías ovaladas posterolaterales, que se comunican con otras adenopatías en la fosa supraclavicular a través de un tracto subcutáneo fibroso en el hay una imagen de colección líquida muy sugestiva de escrófula. CT de tórax: Adenopatías calcificadas en mediastino y en hilio pulmonar. Granulomas calcificados en ambos campos pulmonares compatible con proce-

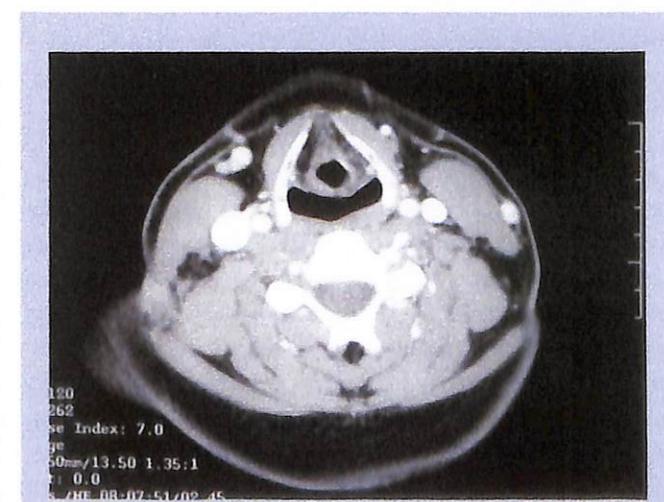


Fig. 1. TAC de cuello en el que se aprecian múltiples adenopatías de diverso tamaño en cadena ganglionar posterolateral y fosa supraclavicular derecha (flecha).

Carvajal Balaguera J.,
May Priego M.,
Martin García-Almenta M., et al.

Linfadenitis cervical primaria fistulizada
de etiología tuberculosa (escrófula):
importancia clínica y diagnóstico diferencial



Fig. 2. TAC de cuello que muestra, un proceso cicatricial laterocervical posterior y supraclavicular derecho (flecha).

so específico previo. Con estos hallazgos y en base a la historia clínica, se decidió iniciar tratamiento anti-tuberculoso durante siete meses: Rifater® (rifampicina, 120 mg; isoniacida, 50 mg; pirazinamida, 300 mg), seis comprimidos al día durante dos meses y posteriormente Rifinah® (rifampicina, 300 mg; isoniacida, 150 mg), dos comprimidos al día durante cuatro meses más y estudio epidemiológico del caso. Posteriormente se recibió el resultado del cultivo del esputo en medio de Lowenstein, que resultó ser positivo para *Mycobacterium tuberculosis* y fortuitum. Seis meses después de finalizar el tratamiento, el paciente se encuentra libre de enfermedad clínica y radiológica (Fig. 2).

DISCUSIÓN

En el contexto de afectación primaria extrapulmonar aislada, el compromiso ganglionar por TB puede ocurrir en cualquier región de la economía. Los ganglios cervicales son los más afectados, alcanzando hasta un 5% de los casos de tuberculosis ganglionar extrapulmonar primaria en pacientes inmunocompetentes (4). Esta incidencia se incrementa hasta el 50% en pacientes inmunodeprimidos (5). Sin embargo, hoy en día, la presencia de una fistula secundaria a esta patología (escrófula), en un paciente sano, como el que presentamos, es un proceso verdaderamente infrecuente.

En la actualidad, el 95% de las infecciones por mycobacterias en los ganglios cervicales del adulto

sano, son causadas por *Mycobacterium tuberculosis* y el 5% por micobacterias atípicas, de las que se han identificado más de cincuenta especies, constatándose que más de la mitad son patógenas y que la prevalencia de las infecciones por estos agentes va en aumento; pero debido a la ausencia de registros fiables, su verdadera incidencia es difícil de determinar (6,7).

La linfadenitis cervical tuberculosa (LCT), es más frecuente en indigentes, asiáticos, inmigrantes hispanos, nativos americanos y en la población esquimal. Puede afectar a todas las razas pero con predilección por la raza blanca. Afecta más a la mujer que al hombre en una proporción que oscila entre 1: 1.2 y 1: 2, según los estudios de Dandapat y cols. (8) y de Cleary y cols (9). En opinión de Dandapat y cols (8), esta diferencia puede ser debida a que la mujer presenta con cierta frecuencia, un estado de nutrición más precario.

La LCT puede presentarse en todas las edades; no obstante, la tercera década de la vida, como la de nuestro paciente, es la más vulnerable. En la población infantil, entre el año y los 5 años de edad, suele ser más proclive a padecer este tipo de infecciones, sobre todo por mycobacterias atípicas (9). La vacuna con BCG tiene un efecto protector importante, como queda demostrado en la casuística de Zakiullah y cols (9), en la que más del 82% de sus pacientes, no tenían esta protección.

La tasa global de mortalidad por TB en la población general es del 20%; sin embargo no existen estadísticas que nos indiquen la tasa de mortalidad asociada a LCT (4).

La evaluación de un paciente con sospecha de TB incluye siempre una buena historia clínica, una detallada exploración física, una prueba de tuberculina (Mantoux), pruebas radiológicas y un adecuado estudio microbiológico. Concretamente en la patología cervical la evaluación clínica, los datos epidemiológicos y microbiológicos, ecografía, TAC, RNM, PT, PAAF y/o biopsia, son imprescindibles para llegar al diagnóstico (10).

En opinión del Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Atlanta-USA (11), el diagnóstico de certeza se basa en el aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis* en cualquier muestra clínica. Sin embargo, en los casos en donde no es posible obtener la confirmación bacteriológica y se mantiene una fuerte sospecha diagnóstica, la decisión de iniciar

Carvajal Balaguera J.,
May Priego M.,
Martin García-Almenta M., et al.

Linfadenitis cervical primaria fistulizada
de etiología tuberculosa (escrófula):
importancia clínica y diagnóstico diferencial

el tratamiento se basará en el conjunto de datos clínicos, radiológicos y de laboratorio, como en nuestro caso.

Los ganglios comprometidos se manifiestan como masas multilobuladas, de consistencia firme, de bordes mal definidos y adheridas a planos profundos que en ocasiones pueden confundirse con una lesión maligna. Habitualmente son de carácter asintomático pero de crecimiento lento y progresivo. Pueden estar afectadas cualquiera de las cadenas ganglionares cervicales. En un tercio de los casos (32%) puede ser bilateral (10).

Los ganglios de la fosa supraclavicular, del triángulo cervical posterior y de la cadena yugular interna son los más frecuentemente comprometidos (12). Los de la fosa supraclavicular son los más proclives a fistulizar (10). En un 34% de los casos se acompaña de síntomas sistémicos que incluye: pérdida de peso (63%), fiebre (41%), anemia (34%) y mal estar general (18%) (9). Entre el comienzo de los síntomas y la presentación clínica pueden transcurrir entre 15 días y 36 meses, con media de tres meses (10). En ausencia de diagnóstico y tratamiento oportuno pueden llegar a formarse abscesos, sinus y fistulas hasta en un 22% de los casos, de difícil manejo (13), como en nuestro caso.

No existen tests específicos en sangre de la TB ganglionar, no obstante el hemograma y la eritrosedimentación pueden ser orientativos. Las pruebas serológicas (HIV, hepatitis, rubeola, citomegalovirus, virus Epstein-Barr, enfermedad por arañazo de gato, mycoplasma, toxoplasma), son básicas en el diagnóstico diferencial.

La basiloscoopia en esputo es mandatoria en todos los casos, aunque, en la casuística de Jha y cols (10), sólo fueron positivos el 3,6% de los 56 casos estudiados.

La prueba de Tuberculina constituye un test fundamental en el diagnóstico de TB ganglionar, ya que suele estar positiva entre el 87% (9) y 95% (10) de los casos. Si bien es de poca utilidad, en pacientes inmudeprimidos en los que la respuesta de induración es menor, por anergia. Cuando la infección es producida por mycobacterias atípicas, la prueba de tuberculina puede ser variable, aunque la induración típica es menor de 10 mm. Ante la duda, existen test cutáneos con antígenos de diversas mycobacterias atípicas, pero están poco estandarizados y difíciles de interpretar.

En el diagnóstico de la patología cervical, la radiografía del tórax constituye un prueba básica, debido a que permite descartar una lesión pulmonar como origen de la enfermedad cervical. Facilita orientar el diagnóstico hacia las diversas etiologías que están implicadas en la linfoadenopatía cervical, tales como hiperplasia linfoides secundaria a infección broncopulmonar agudo o crónica, desordenes linfoproliferativos, y/o a metástasis de tumores pulmonares o extrapulmonares. Si bien hasta en el 84% de los casos, no se encuentra ningún dato orientativo de la patología cervical en la radiografía del tórax en un paciente sano (10), como el que presentamos.

La ecografía es una prueba muy útil en el diagnóstico de la patología cervical. Además de identificar las adenopatías patológicas, por su tamaño, localización, bordes, ecogenicidad, calcificación, necrosis intranodal, patrón vascular y relaciones con estructuras vecinas, ayuda a localizar lesiones cervicales de pequeño tamaño o de difícil acceso, durante la punción aspiración con aguja fina (14). La ecografía y el PAAF son las pruebas iniciales de elección, para diferenciar una linfadenitis cervical de origen benigno o maligno, con una sensibilidad del 92% y especificidad del 97% (15). También, puede ser de utilidad el ecodoppler color en el que una baja resistencia vascular intranodal, zonas avascularas y un desplazamiento de los vasos hiliares sugiere afectación tuberculosa de los nódulos (16).

Estudios recientes (17,18) han hecho énfasis en el valor diagnóstico de la TAC y del RNM en la patología ganglionar cervical de origen tuberculoso. La imagen tomográfica muestra una baja atenuación en el centro ganglionar, rodeado por un halo en anillo. En la resonancia existen tres patrones: nodulaciones pequeñas, grandes nódulos y masas confluentes. Su imagen característica, aunque no exclusiva, es la presencia de necrosis periférica rodeada de edema en los tejidos vecinos.

Cuando se sospecha que existe lesión ganglionar de origen tuberculoso, el diagnóstico se confirma mediante frotis, tinciones histológicas (tinción de Ziehl-Neelsen) y cultivos (cultivo de Löwenstein) de las muestras extraídas por PAAF, biopsia o extirpación quirúrgica de la lesión. En los últimos años también se puede optar por técnicas de biología molecular como la ampliación enzimática del ADN mediante PCR, con una sensibilidad y

Carvajal Balaguera J.,
May Priego M.,
Martin García-Almenta M., et al.

especificidad superior al 95% (19). Sin embargo estos estudios no deben sustituir al cultivo de las micobacterias.

La PAAF del ganglio sospechoso es de gran utilidad en manos expertas, no obstante tiene una sensibilidad alrededor del 77%, una especificidad del 93%, con un valor predictivo positivo de 98% y un valor predictivo negativo de 66% (20). Valores que pueden verse sensiblemente reforzados, con el resultado de la intradermoreacción (21).

El hallazgo de un sólo bacilo ácido alcohol resistente (BAAR) en una muestra obtenida de un granuloma de 1 cm³, significa que dentro del granuloma existen al menos 2.000 microorganismos en total; su ausencia en los cortes histológicos no es equivalente a su destrucción total, pues en muchos casos, el cultivo de la lesión o la inoculación en el cobayo, permite el aislamiento de la micobacteria (22).

Histológicamente los ganglios linfáticos afectados muestran múltiples granulomas compuestos de histiocitos epiteloides y células gigantes de Langhans. En el centro de los granulomas existe necrosis caseosa (90,2%), cuya intensidad depende del grado de sensibilidad del paciente y de la virulencia del microorganismo. Los granulomas son confluentes, rodeados por fibroblastos y linfocitos (23).

En el diagnóstico diferencial de masas de origen cervical, se incluye: 1) proceso patológicos congénitos como quistes branquiales, quiste tirogloso, linfoangioma, hemangioma, quiste dermoide, laringocele, quiste tímico y divertículo faringeo; 2) procesos infecciosos como infecciones bacterianas, virales, mycobacterias atípicas, linfadenitis histiocitaria necrotizante (enfermedad de kikuchi-Fujimoto), actinomycosis, sarcoidosis, linfadenitis granulomatosa por hongos, enfermedad por arañazo de gato, tularemia, brucellosis, espiroquetas, leismania y 3) procesos neoplásicos como metástasis de carcinoma primario extracervical (carcinoide epidermoide, melanoma, adenocarcinoma), o a invasión de tumores de origen cervical (tiroides, glándula salival, cavum, laringe, glomus carotídeo) o a neoplasias propias de los ganglios linfáticos cervicales, como linfomas (4,7,24).

En el estudio de Morad y cols. (25), sobre 212 pacientes diagnosticados de linfadenitis cervical, encontró que el

Linfadenitis cervical primaria fistulizada de etiología tuberculosa (escrófula): importancia clínica y diagnóstico diferencial

45,3% tenía origen tuberculoso, el 30,2% hiperplasia reactiva, el 5,7% carcinoma metástatico y el 4,2% mostraba una miselanea de patologías.

En ocasiones el diagnóstico diferencial con adenopatías metastásicas es extremadamente difícil, por lo que el análisis microbiológico es esencial, para evitar dilatar en el tiempo el diagnóstico de malignidad o para eludir el tratamiento antituberculoso innecesario. Máxime, si tenemos en cuenta que la presencia de nódulos cervicales metastásicos reduce la supervivencia al 50% y al 25%, tanto si la afectación es unilateral o bilateral, respectivamente (25-27).

El tratamiento de la linfadenitis cervical primaria de origen tuberculoso, es fundamentalmente médico con tratamiento anti-tuberculoso, durante 6 meses (los primeros dos meses isoniazida, rifampicina, y pirazinamida y los cuatro siguientes con isoniazida y rifampicina) y estudio epidemiológico del caso (28). Con esta terapia, a los tres y seis meses de tratamiento, el 40% y el 82% de los nódulos, reducen su tamaño a menos de 5 mm, respectivamente. Tras los nueve meses, únicamente el 6% de los nódulos tienen más de 5 mm, pero los pacientes están libres de síntomas y la eritrosedimentación se ha normalizado. Los abscesos y sinus mejoran tras el cuarto mes de tratamiento (10).

En algunos casos, la extirpación quirúrgica de las lesiones puede estar indicada cuando fracasa el tratamiento médico, ante grandes masas, recurrencias y en el drenaje de fistulas. Si bien la manipulación quirúrgica, puede diseminar la enfermedad y dar origen a procesos patológico más complejos de difícil resolución (10,13,29).

CONCLUSIÓN

Las adenopatías cervicales, generalmente son debidas a lesiones de origen infeccioso y su afectación primaria de etiología tuberculosa en pacientes sanos, no es frecuente. Sin embargo, debido al aumento en los últimos años de la incidencia de la enfermedad tuberculosa, en nuestro país, hace posible que aparezcan cada vez con mayor frecuencia patologías, inicialmente raras, cobrando una mayor relevancia clínica y en ocasiones de difícil diagnóstico, porque no se sospechan.

Carvajal Balaguera J.,
May Priego M.,
Martin García-Almenta M., et al.

Linfadenitis cervical primaria fistulizada de etiología tuberculosa (escrófula): importancia clínica y diagnóstico diferencial

Bibliografía/References

- Menta JB, Dutt A, Harvill L, Mathews KM. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis. A comparative analysis with pre-AIDS era. *Chest* 1991; 99:1134-1138.
- Steliamides S, Belmatong N, Fatin B. Manifestations and diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Rev Mal Respir* 1997; 14:S72-S87.
- Ichaurrega I, Herrejón A, Plaza P, Blanquer Olivas R. Tuberculosis miliar, ganglionar, pancreática y costal. Presentación clínica y revisión bibliográfica. *An Med Interna* 2001; 18:483-485.
- Clearly KR, Batsaki JG. Mycobacterial disease of the head and neck: current perspective. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104:830-833.
- Singh, Balwall AN, Har-El G. Isolated cervic tuberculosis in patients with HIV infection. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118:766-770.
- Manolidis S, Frenkel S, Yoskovitch A. Mycobacterial infections of head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 109:427-433.
- Ibekwe AO, Shareef Z, Kindy S. Diagnostic problems of tuberculous cervical adenitis (scrofula). *Am J Otolaryngol* 1997; 18:202-205.
- Dandapat MC, Mishra BM, Dash SP, Kar PK. Peripheral lymph node tuberculosis: a review of 80 cases. *Br J Surg* 1990; 77:911-912.
- Zakirullah MT. Tuberculous cervical lymphadenopathy. *J Postgrad Med Inst* 2001; 15:151-156.
- Jha BC, Dass A, Nagarkar NM, Gupta R, Singhal S. Cervical tuberculous lymphadenopathy: changing clinical pattern and concepts in management. *Postgrad Med J* 2001; 77:185-187.
- Center for Diseases Control and Prevention. Case definitions for public health surveillance. *MMWR* 1990; 39(RR-13): 40.
- Ying M, Ahuja A, Brook F. Repeatability of power doppler sonography of cervical lymph nodes. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28:737-744.
- Cheung WL, Siu KF, Ng A. Tuberculous cervical abscess comparing the result of total excision against simple incision and drainage. *Br J Surg* 1988; 75:563-564.
- Ahuja A, Ying M, King W, Metreweli C. A practical approach to ultrasound of cervical lymph nodes. *J Laryngol Otol* 1997; 111:245-256.
- Baatenburg de Jong RJ, Verwoerd CD, Van Overhagen H, Lameris JS, Knecht P. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of neck nodes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117: 402-404.
- Ahuja A, Ying M, Metreweli C. Power doppler sonography to differentiate tuberculous cervical lymphadenopathy from nasopharyngeal carcinoma. *AJNR* 2001; 22:735-740.
- Moon WK, Chang KH. CT and MR imaging of head and neck tuberculosis. *Radiographics* 1997; 17:319-402.
- King A, Ahuja A, Metreweli C. MRI of tuberculous cervical lymphadenopathy. *JCAT* 1999; 23:244-247.
- Guevara A, Juarez A, Zenteno R. Tuberculosis y la importancia de incorporar nuevas tecnologías diagnósticas. *MEDUNAB* 2003; 6:46-51.
- Lau SK, Wei WI, Hsu C, Engzell UC. Efficacy of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of tuberculous cervical lymphadenopathy. *J Laryngol Otol* 1990; 104: 24-27.
- Lau SK, Wei WI, Kwan S. Combined use of fine-needle aspiration cytologic examination and tuberculin skin test in the diagnosis of cervical tuberculous lymphadenitis: a prospective study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117:8-90.
- Jiménez J, Díaz JR, Salazar S, Guarnaluce R, Quintero S. Tuberculosis ganglionar. Presentación clínica. *Rev Cubana Oncol* 2001; 17:158-161.
- Rosai J. Lymph nodes. In: Rosai and Ackerman's surgical pathology. Edinburg. Mosby, 2004:1877-2018.
- Adhikari RC, Sayami G, Chul Lee M, Bahdur Basnet R, Krishna Shertha P, Govinda Shertha H. Kikuchi-Fujimoto Disease in Nepal: A study of 6 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127:1345-1348.
- Morad Na. Tuberculous cervical lymphadenopathy: should antituberculous therapy be preceded by histological proof? *Trop Doc* 2000; 30:18-20.
- Sheherba BV. Problem in differential diagnosis of tuberculous peripheral lymph nodes and malignant neoplasms. *Problemy Tuberkuze*. 1992; 21:7-8.
- Canova CR, Kuhn M, Reinhart WH. Problems in the diagnosis and therapy of lymph node tuberculosis in HIV-negative patients. *Schweiz Med Wochenschr* 1995; 125:2511-2517.
- Yuen APW, Wong SHW, Tam CM. Prospective randomized study of thrice weekly six-month and nine-month chemotherapy for cervical tuberculous lymphadenopathy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 116:189-192.
- Subrahmany M. Role of surgery and chemotherapy for peripheral lymph node tuberculosis. *Br J Surg* 1993; 80:1547-1548.

Inclusión de la anilla en el reservorio tras bypass gástrico: diagnóstico y tratamiento

Inclusion of the ring into the stomach pouch after gastric bypass: diagnosis and treatment

Carvajal Balaguera J.¹
Mártin García-Almenta M.¹
Oliart Delgado de Tórres S.¹
Camuñas Segovia J.¹
Peña Gamarra L.¹
Prieto Sánchez A.¹
Viso Ciudad S.¹
Fernández Isabel P.¹
Gómez Maestro P.¹
Cerquella Hernández C. M.²

¹ Adjunto
² Jefe de servicio.
Servicio de Cirugía General y Digestiva.
Hospital Central de la Cruz Roja San José y
Santa Adela de Madrid

RESUMEN

El Bypass Gástrico (BG), es en la actualidad el procedimiento quirúrgico más frecuentemente realizado, en el tratamiento de la obesidad mórbida. Algunos cirujanos añaden al reservorio gástrico una anilla de diversos materiales, con el propósito de mantener en el tiempo el porcentaje del sobrepeso perdido, sin embargo; además de añadir una mayor complejidad a la técnica, puede generar una mayor morbilidad. La inclusión de la anilla en el reservorio es una complicación infrecuente. Publicamos el caso de una paciente de 35 años de edad, que presentó inclusión de la anilla en el reservorio gástrico tras el BG por obesidad patológica. El cuadro clínico debutó como una oclusión intestinal. El diagnóstico se confirmó tras realizar tránsito intestinal con contraste y endoscopia. La paciente requirió cirugía tras fracasar el intento endoscópico.

Palabras clave:

Obesidad mórbida, cirugía bariátrica, bypass gástrico, complicación quirúrgica, inclusión, migración anilla gástrica.

MAPFRE MEDICINA, 2006; 17 (4): 292-297

ABSTRACT

At present the Gastric Bypass (GB), is the surgical technique more frequently realized, for treatment of the morbid obesity. Some surgeons add to the gastric pouch a ring of different materials, with the purpose of maintaining the rate of the lost overweight, for longer period of time. However; besides adding a higher complexity to the technique, it can generate a higher morbidity. The inclusion of the ring in the pouch is an uncommon complication. We report a 35 year-old woman who developed inclusion of ring into the stomach pouch. The patient presented picture clinic of the intestinal occlusion. The diagnosis was made by endoscope. The patient required surgery for resolution of symptoms after failure of the endoscopic treatment.

Key words:

Morbid obesity, bariatric surgery, gastric bypass, surgical complication, band inclusion, band migration.

Carvajal Balaguera J., Mártin García-Almenta M., Oliart Delgado de Tórres S., et al

Inclusión de la anilla en el reservorio tras bypass gástrico: diagnóstico y tratamiento

INTRODUCCIÓN

El Bypass gástrico (BG) es en la actualidad, el procedimiento quirúrgico más frecuentemente realizado en el tratamiento de la obesidad mórbida, debido a que es una técnica que tiene una demostrada eficacia, ya que consigue pérdidas de peso significativas y es capaz de mantenerlas en el tiempo. Esta intervención representa en EE UU, el 80 % y en España el 70%, de todas las intervenciones de cirugía bariátrica, que se realizan en la actualidad. Con esta técnica se ha conseguido hasta hoy, la mejor relación entre resultados y complicaciones (1). La tasa de mortalidad se sitúa en el 0,2%, la morbilidad quirúrgica en un 9% y las complicaciones médicas en un 7%. Según las estadísticas, su realización continúa en aumento. Se ha comprobado, que el número de procedimientos ha pasado de 13.365 en 1998 a 72,177 en 2002. Si esta tasa de crecimiento continúa, se habrán hecho unas 130.000 intervenciones en 2005 y unas 218.000 en 2010 (1).

En cuanto a la técnica, el BG se basa en la creación de un reservorio vertical, a expensas de la curvadura menor, un estoma calibrado y una reconstrucción del tránsito gastrointestinal en asa en «Y» de Roux. La longitud del asa alimentaria se adapta al grado de obesidad, es decir al índice de masa corporal (IMC). Algunos autores (2-4) añaden al reservorio una anilla de diversos materiales, con el fin de evitar su dilatación y por tanto mantener en el tiempo el sobrepeso perdido. Este dispositivo añade una mayor complejidad a la técnica y por tanto puede generar una mayor morbilidad.

Una de las complicaciones del BG con reservorio anillado, aunque infrecuentes, son la estenosis del estoma y la inclusión de la anilla. La estenosis del estoma anillado ocasiona dilatación posterior del reservorio gástrico y clínica de vómitos o intolerancia alimentaria, que son tratadas mediante dilatación endoscópica o reintervención. La inclusión de la anilla en el estómago, provoca generalmente cuadros clínicos graves, que obligan a retirarla (5). Con ocasión de haber tenido en nuestro servicio, un caso de inclusión de anilla, que precisó de intervención quirúrgica para su extracción tras fracasar el intento endoscópico, hemos creído conveniente publicar este caso, con el propósito de revisar aspectos diagnósticos y terapéuticos.

CASO CLÍNICO

Mujer de 35 años de edad, con antecedentes de HTA, tabaquismo, depresión, asma extrínseca, estenosis hepática, artritis reumática seronegativa, rinitis alérgica, intervenida de apéndice, glándulas submaxilares, fractura de tibia y peroné. Cuatro meses antes se intervino de obesidad mórbida realizándose BG, según técnica de Capella, con pie de asa a 160cm. de la gastro-yejunostomía y anilla de politetrafluorano expandido (ePTFE) (Gore-tex®), de 1x6 cm. en el reservorio gástrico, con buena tolerancia del procedimiento y evolución postoperatoria. Tránsito intestinal sin alteraciones (Fig. 1 A). Se dió de alta, seis días después. La paciente consulta por dolor epigástrico y vómitos de contenido alimentario, de dos meses de evolución, que han venido aumentando en frecuencia e intensidad, hasta la intolerancia total para sólidos y líquidos, con un deterioro importante de su estado general. El tránsito intestinal muestra alteración del vaciamiento gástrico y ausencia de paso del contraste a través de la anastomosis gastro-yeunal (Fig. 1B). La gastroscopia muestra protrusión parcial de la banda a través de la pared gástrica, con mucosa adyacente eritematosa y friable. Anastomosis gastro-yeunal permeable (Fig. 2).

Tras múltiples intentos de extracción por vía endoscópica se decide extracción quirúrgica. Tras laparotomía y liberación de adherencias, se extrae el cerclaje incluido en la pared gástrica. (Fig. 3). Tras retirar la malla se identifica una perforación gástrica de 0,5 cm. que se cierra. Mediante endoscopia se comprueba la integridad del estómago y buen paso

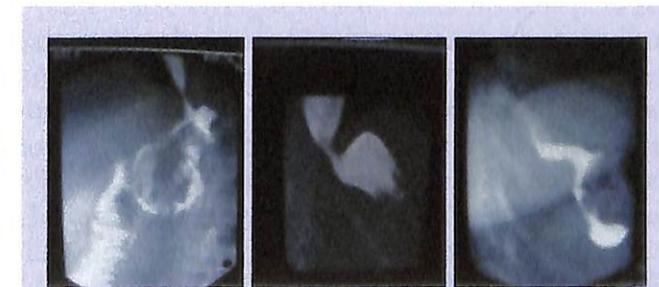


Fig. 1. Tránsito intestinal con contraste: A) Postoperatorio inmediato al Bypass Gástrico. B) Ausencia de tránsito intestinal por el reservorio debido a la inclusión de la anilla. C) Buen paso de contraste a través de la anastomosis gastro-yeunal tras la reintervención.

Correspondencia
J. Carvajal Balaguera
Calle Téllez, 30, escalera 12, 2º, p-3
28007 Madrid
josuecarvajal@yahoo.es

Carvajal Balaguera J., Martín García-Almenta M., Oliart Delgado de Tórres S., et al

Inclusión de la anilla en el reservorio tras bypass gástrico: diagnóstico y tratamiento

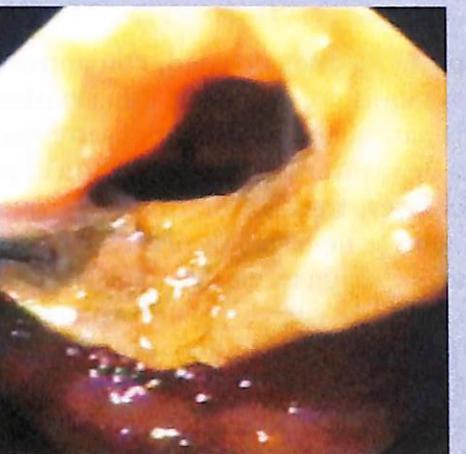


Fig. 2. Endoscopia que muestra la anilla perforando el reservorio gástrico y ocluyendo parcialmente su luz.

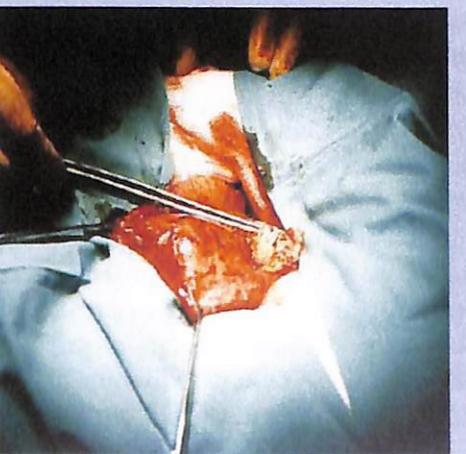


Fig. 3. Campo operatorio que muestra la inclusión de la anilla en la pared gástrica.

a nivel de la anastomosis. Se dejan drenajes y se cierra la laparotomía. La paciente presenta una buena evolución postoperatorio. El tránsito intestinal de control muestra buen paso del contraste por la anastomosis y no se aprecian fugas (Fig 1 C). En la actualidad, 2 años después, la paciente realiza vida normal, ha tenido un embarazo normal y ha perdido el 75% del sobrepeso.

DISCUSIÓN

Desde la descripción original del BG por Mason e Ito en 1967 (6), han sido muchas las modificaciones técnicas introducidas, con el objetivo de mejorar

los resultados y disminuir las complicaciones. La base de la intervención inicial fue la gastrectomía subtotal tipo Billroth II. Su fundamento radicaba en la observación de que la gastrectomía subtotal, efectuada por ulcus péptico conllevaba una significativa pérdida de peso y con menor morbilidad que la derivación yeyuno-ileal. Técnica utilizada previamente en la obesidad mórbida e introducida por Payne y De Wind (7). Alden JF (8), introdujo la sutura mecánica para dividir el estómago proximal del distal. Estos cambios hicieron la operación más fácil y segura. Griffen y cols (9), incluyeron el asa en Y de Roux en la gastro-yeyunostomía para paliar el reflujo biliar. Torres Oca y cols en 1980 (10), introdujo el reservorio vertical utilizando la curvatura menor del estómago. Influenciados por los trabajos de Scopinaro (11), en Italia y de Holian (12), en EEUU. Fobi y cols (13), Torres Oca y cols (10), realizaron el BG gástrico con diferentes longitudes del asa común, alimentaria y biliopancreática. Linner y Drew (14), en 1985 introdujeron el anillo de silastic para reforzar la anastomosis gastro-yejunal, evitar su dilatación y prevenir la ganancia tardía de peso, pero se vieron obligados a cambiar la anilla de silastic por una banda de fascia muscular, debido a la alta incidencia de erosión que la banda causaba sobre el estómago. Posteriormente, Salmón (15), combinó la gastroplastia vertical anillada y el BG. Fobi y cols. (16) y Capella y cols. (3), introdujeron el reservorio gástrico anillado, constituyéndose finalmente en un procedimiento restrictivo y malabsortivo.

En la actualidad algunos autores continúan poniendo la anilla de diversos materiales: Fobi y cols. (16) y Campton y cols. (17) de silastic, Capella y cols. (3), y De la Cruz Vigo y cols. (4), de polipropileno, Baltasar y cols. (18) de Eventrofil y autores como Kini y cols. (19), utilizan un injerto biodegradable de porcino alrededor de la anastomosis. Otros materiales menos utilizados como el Dacron® (2), fascia muscular (20) y dual Mesh band (2). Nosotros hemos utilizado Gore-Tex®.

Inicialmente el reservorio gástrico tenía una capacidad de 100 ml y el estoma de salida tenía entre 2 y 3 cm. Actualmente el reservorio es de 20 a 30 ml y el diámetro del estoma entre 1 y 2 cm.

El BG es la técnica bariátrica estándar con la que se compara cualquier otra técnica. La pérdida de peso promedio conseguida es de más del 60% del sobrepeso (21), que se mantiene en el tiempo, gracias a su

acción restrictiva y malaabsortiva, con pocos efectos secundarios, baja mortalidad y mejoría sustancial de las coomorbilidades.

Las complicaciones pueden ser médicas o quirúrgicas comunes a toda cirugía de alto riesgo. Las complicaciones específicas pueden ser precoces y tardías. Entre las complicaciones precoces se incluye: Evisceración, infección de la herida operatoria, dehiscencia de sutura, infección intraabdominal, edema de boca anastomótica, dilatación aguda del estómago excluido, oclusión intestinal, colestitis aguda y enterocolitis. Entre las tardías se incluye: Pérdida de peso insuficiente (15%), debido a un reservorio muy grande, estoma de salida amplio o a una fistula gastro-gástrica; úlcera de boca anastomótica por retención gástrica, estenosis del estoma (12%), que ocasiona vómitos de repetición con deshidratación y excesiva pérdida de peso; erosión y migración de la anilla, bezoar (2%), colelitiasis, deficiencias nutricionales (déficit de vitaminas B12, A, D y E, Calcio, hierro, hipoglucemia), síndrome de dumping, hernias ventrales y problemas psiquiátricos. Así, como las complicaciones derivadas del estómago excluido, como metaplasia intestinal de incierta evolución (21).

Una de las complicaciones del BG con reservorio anillado, es la estenosis del estoma en la anilla y su inclusión. La estenosis del estoma anillado ocasiona dilatación posterior del reservorio gástrico y clínica de vómitos o intolerancia alimentaria, que es tratada mediante dilatación endoscópica. La inclusión de la anilla, provoca habitualmente una acusada sintomatología, que obliga a retirarla (22).

En todas las grandes series se han observado casos de migración del cerclaje, con una incidencia que varía entre el 0,3% y el 2,8% (23-25). Descrita, sobre todo, en la gastroplastia vertical. Los factores que se han relacionado con su aparición son: bandas muy ajustadas, sutura de la banda al estómago, cobertura de la banda con el estómago e infección. En el trabajo de Fobi y cols. (2) sobre 2949 pacientes, refiere 48 casos (1,63%) de erosión e inclusión de la anilla. Generalmente, la inclusión ocurre entre el primer y tercer año tras la cirugía (26). En nuestra paciente ocurrió cuatro meses después.

Varias hipótesis se proponen como posibles causas: Bandas muy ajustadas, lesiones inadvertidas de la serosa gástrica durante la disección, infecciones de la anilla, exceso de suturas para fijar el cerclaje, cobre-

Carvajal Balaguera J., Martín García-Almenta M., Oliart Delgado de Tórres S., et al

Inclusión de la anilla en el reservorio tras bypass gástrico: diagnóstico y tratamiento

tura de la prótesis con epiplón o estómago, reintervenciones y recerclaje (26).

Una anilla muy ajustada puede necrosar la pared gástrica y permitir la migración de la anilla. Esta eventualidad se puede prever, si se sospecha estrechez en el estoma del reservorio en el tránsito gastrointestinal, en el postoperatorio inmediato. Algunos cirujanos recubren la anilla con epiplón para prevenir la migración. Sin embargo, el estudio de Eckout y cols. (27), demuestra que el 2,8% de los pacientes en los que se recubrió la anilla, presentó inclusión, frente al 0,75% en los que no se recubrió, lo que pone de manifiesto que el factor más importante de la inclusión es el grado de presión que ejerce la anilla sobre la pared del reservorio.

Otro factor etiológico es la infección de la anilla. La infección suele ser crónica y difícil de detectar, dado que los síntomas son inespecíficos y no se sospechan (23).

En el 10% de los casos los pacientes tienen antecedentes de fuga anastomótica, que se ha resuelto con tratamiento conservador; en el 5% reintervenciones de cirugía bariátrica y en el 28% recerclaje (2). Son más frecuentes las inclusiones de anillas de silastic que de polipropilene (2).

Las inclusiones suelen ser sintomáticas; se sospechan ante una recuperación del peso perdido (32%), obstrucción o estenosis del estoma de salida (31%), (como nuestro caso), dolor epigástrico (16%), y signos de sangrado (12%). Los casos asintomáticos suelen ser un hallazgo casual, lo cual ocurre en el 9% de los casos (2). La recuperación del peso es debida a dilatación del estoma que permite una mayor ingesta. Inicialmente puede presentarse un cuadro de náuseas, disfagia para sólidos, dispepsia y pérdida de peso, pero gradualmente el cuadro va mejorando hasta el punto que el paciente recupera el peso perdido. Cuando el cuadro clínico es de carácter obstructivo, existe un mayor deterioro del estado general, con excesivos vómitos y una caída del IMC, incluso por debajo de 20 Kg./m². Cuando predomina el dolor, suele localizarse en el epigastrio e irradiarse a la espalda y empeorar con la ingesta, lo que conlleva a una restricción dietética y a una mayor pérdida de peso. Los casos de sangrado habitualmente son debidos a la presencia de ulceraciones o disruptores de la mucosa del reservorio, causadas por la anilla y se ponen de manifiesto por hematemesis, melenas o

Carvajal Balaguera J., Martín García-Almenta M., Oliart Delgado de Tórres S., et al

Inclusión de la anilla en el reservorio tras bypass gástrico: diagnóstico y tratamiento

anemia. Puede haber casos en los que además de la inclusión de la anilla existe una comunicación gastro-gástrica, que empeora el pronóstico. Algunos pacientes, aunque de manera excepcional, pueden presentar múltiples síntomas, dificultando el diagnóstico diferencial (2,26).

El diagnóstico se confirma mediante examen radiológico o endoscópico. En el tránsito con contraste puede apreciarse ausencia o desplazamiento de la banda y/o estenosis del estoma de salida. La evaluación endoscópica muestra cambios inflamatorios, ulceración y disrupción de la mucosa gástrica con inclusión y erosión de la anilla.

La extracción endoscópica es el tratamiento de elección. Hasta un tercio de los casos se puede resolver por esta vía. Más de la mitad de los casos requiere cirugía, como en nuestro caso, generalmente por vía laparoscópica. Sin embargo, en un 16% de los casos el tratamiento puede ser conservador con expulsión espontánea de la banda (2, 23,24).

Tras la extracción de la banda por vía endoscópica está indicado: Reposo intestinal, descompresión gástrica, antibióticos de amplio espectro, inhibidores de la bomba de protones (como tratamiento de las lesiones causadas por la anilla) y estrecho control para detectar fugas y sangrado. A las 48 – 72 horas de la extracción se realiza tránsito intestinal para descartar estenosis y fugas, y se puede iniciar tolerancia oral. La extracción endoscópica, en algunas ocasiones puede ser difícil por la firme adherencia entre el cerclaje y la pared gástrica, lo que entraña el riesgo de perforación libre con resultado de peritonitis. Si bien, la fibrosis producida por el cuerpo extraño protege de alguna manera para que no se produzca esta grave eventualidad (28,29).

La extracción quirúrgica por laparotomía o por laparoscopia, está indicada cuando fracasa la vía endoscópica. Sin embargo, la vía quirúrgica es más difícil debido a la intensa fibrosis secundaria a la reacción inflamatoria que produce el cuerpo extraño. Tras la extracción está indicado drenaje perigástrico, reposo intestinal, descompresión gástrica, inhibidores de la bomba de protones, antibióticos de amplio espectro y alimentación parenteral o por gastrostomía, hasta la confirmación por endoscopia o por tránsito, de la ausencia de fugas. En todos los casos se debe revisar el bypass, para descartar lesiones asociadas. Algunos autores, como Fobi y cols. (2), vuelven a colocar una nueva anilla, sin embargo

las posibilidades de una nueva inclusión son mayores. En algunos casos puede estar indicada una cirugía de corrección del Bypass, pero las condiciones locales pueden no ser las más idóneas, por lo que conviene diferirla hasta que las condiciones sean más favorables.

Tras la extracción de la anilla, en la experiencia de Fobi y cols., (2), en el 43% de sus pacientes, en los que se retiró la malla, disminuyó la eficacia del bypass del 75% al 61% del % del sobrepeso perdido, a los 6 años de seguimiento.

A pesar de la evolución positiva de la técnica, aún queda por establecer definitivamente la contribución de la banda en el mantenimiento de peso, como sugieren Capella y cols. (3). Desde nuestro punto de vista, la colocación de la banda obliga a realizar reservorios más largos (con mayor riesgo teórico de úlcera marginal), aumenta el riesgo de dilatación y comunicación gastro-gástrica, por lo que se precisan medidas de interposición más agresivas, añade complicaciones ligadas a la propia banda, condiciona la calidad de vida y limita el uso de la dilatación neumática en el tratamiento de las posibles estenosis. Basados en estos argumentos, a la experiencia de otros grupos de trabajo (5,18) y nuestra propia experiencia con este caso clínico, decidimos no seguir realizando el BG anillado.

CONCLUSIÓN

La inclusión de la anilla en el reservorio, es una complicación grave, aunque infrecuente del Bypass gástrico, con una frecuencia estimada inferior al 1%. Entre los factores que se han relacionado en su aparición, se incluye: Infección de la anilla, banda muy ajustada, lesión inadvertida de la serosa gástrica durante la intervención y la cobertura de la banda con epiplón o estómago. Habitualmente es sintomática y se manifiesta por diversos cuadros clínicos: Obstructivos, estenóticos, pérdida o ganancia exagerada de peso, dispepsia, epigástralgia, anemia, hematemesis o melenas. En algunas ocasiones, pueden cursar en forma asintomática, con expulsión espontánea de la anilla. El tránsito intestinal con contraste y la endoscopia, constituyen las pruebas básicas para el diagnóstico. La extracción endoscópica es el tratamiento de elección. La cirugía abierta o laparoscópica, está indicada cuando fracasa la vía endoscópica.

Carvajal Balaguera J., Martín García-Almenta M., Oliart Delgado de Tórres S., et al

Inclusión de la anilla en el reservorio tras bypass gástrico: diagnóstico y tratamiento

1. Zingmond D S, McGORY M L, KO C Y. Hospitalization before and after gastric bypass surgery. *JAMA*. 2005; 294: 1918-1924.
2. Fobi M, Lee H, Igwe D, Felahy B, James E, Stanczyk M. Band erosion: Incidence, etiology, management, and outcome after banded vertical gastric bypass. *Obes Surg*. 2001; 11: 699-707.
3. Capella J F, Capella R F. An assessment of vertical banded gastroplasty-Roux-en-Y gastric Bypass for the treatment of morbid obesity. *Am J Surg*. 2002; 183: 117-123.
4. De la Cruz Vigo J, De la Cruz Vigo F, Sanz de la Morena P, Canga-Presa J. Consideraciones técnicas para minimizar las complicaciones. *Cir Esp*. 2004; 11: 292-298.
5. Díez del Val I, Martínez-Blázquez C, Valencia-Cortejoso J, Sierra-Estebar V, Vítores-López J M. Bypass Gástrico. *Cir esp*. 2004; 75: 244-250.
6. Mason E E, Ito C. Gastric bypass in obesity. *Surg Clin North Am*. 1967; 47: 1345-1351.
7. Payne J H, de Wiind L T. Commons RR, metabolic observations in patients with jejuno-colic shunts. *Am J Surg*. 1963; 106: 273-277.
8. Alden J F. Gastric and jejuno-ileal bypass: a comparison in treatment of morbid obesity. *Arch Surg*. 1977; 112: 799-781.
9. Griften W O, Young V L Jr., Stevenson CC. A prospective comparison of gastric and jejuno-ileal bypass procedures for morbid obesity. *Ann Surg*. 1977; 186: 500-504.
10. Torres Oca J C, Garrison R N. Gastric bypass Roux-en-Y gastrojejunostomy from the lesser curvature. *South Med J*. 1983; 76: 1217-1219.
11. Scopinaro N, Gianetta E, Civalleri D. Two years of clinical experience with biliopancreatic bypass for obesity. *Am J Clin Nutr*. 1980; 33: 506-509.
12. Holian D K. Biliopancreatic bypass for morbid obesity. *Contemp Surg*. 1982; 21: 55-59.
13. Fobi Mal, Lee H, Holness R, Cabinda D G. Gastric Bypass Operation for Obesity. *World J Surg*. 1998; 22: 925-935.
14. Linner P A, Drew R L. New modification of Roux-en-Y gastric bypass procedures. *Clin Nutr*. 1986; 5: 33-37.
15. Salmon P A. Gastropasty with distal gastric bypass: a new and more successful weight loss operation for morbidly obese. *Can J Surg*. 1988; 31: 111-113.
16. Fobi Mal, Lee H. Silastic reing vertical banded gastric bypass for the treatment of obesity: Two-years of follow-up in 84 patients. *J Natl Med Assoc*. 1994; 86: 125-128.
17. Campton N A, Isvorinov V, Stubbs R S. Silastic ring gastric bypass: results in 64 patients. *Obes Surg*. 1997; 7: 489-494.
18. Baltasar A, Bou R, Arlandis F, Martínez R, Serra C, Bengoechea M. Vertical banded gastroplasty at more than five years. *Obes Surg*. 1998; 8: 29-34.
19. Kini S, Gagner M, de Csepell J. A biodegradable membrane from porcine intestinal submucosa to reinforce the gastroyeyunostomy in laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: preliminary report. *Obes Surg*. 1997; 11: 469-473.
20. Linner J H. Gastric operations. En: Linner J H, ed. *Surgery for Morbid Obesity*. New York: Springer. 1984: 65-107.
21. Martín Duce A. Posibilidades actuales de la cirugía como tratamiento de la obesidad. *Gastroenterología Integrada*. 2000; 1: 175-181.
22. Arribas D, Aguilera V, Elia M, Artigas C, Martínez M. Resultados a largo plazo de la gastroplastía vertical con banda en el tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida: Complicaciones específicas de la técnica quirúrgica. *Cir Esp*. 2001; 70: 227-230.
23. Meir E, Van Baden M. Adjustable silicone gastric banding and band erosion: personal experience and hypothesis. *Obes Surg*. 1999; 9: 191-193.
24. Nivelle E, Dams A, Vlasselaers J. Lap-band erosion: incidence and treatment. *Obes Surg*. 2001; 11: 744-747.
25. Subramanyam K, Robbins H T. Erosion of Marlex band and silastic ring into the stomach after gastroplasty: endoscopic recognition and management. *Am J Gastroenterol*. 1989; 84: 1319-1321.
26. Eckout G V, Willbanks O L, More J T. Vertical ring gastroplasty for morbid obesity: 5-year experience with 1463 patients. *Am J Surg*. 1986; 152: 713-716.
27. Grace D M. Recognition and management of Marlex erosion after horizontal gastroplasty for morbid obesity. *Can J Surg*. 1987; 30: 282-285.
28. Fardy J, Holliday R, Sullivan S. Marlex mesh erosion: A complication of horizontal and gastroplasty. *Gastrointest Endosc*. 1988; 34: 461-462.

S.M. la Reina Doña Sofía entrega los premios FUNDACION MAPFRE 2006 de Investigación, Desarrollo, Innovación y Humanidades

La FUNDACIÓN MAPFRE, a través de su Instituto de Prevención, Salud y Medio Ambiente, entregó el pasado 19 de octubre los «Premios 2006 de Investigación, Desarrollo, Innovación y Humanidades». El acto, celebrado en la sede social de FREMAP, en Majadahonda (Madrid), ha sido presidido por S.M. la Reina Doña Sofía y José Manuel Martínez, Presidente de MAPFRE y de la FUNDACIÓN MAPFRE, y ha contado con la asistencia de Carlos Álvarez, Vicepresidente de la FUN-

DACIÓN MAPFRE; José Luís Cabello, Director General del Instituto de Prevención, Salud y Medio Ambiente de la FUNDACIÓN MAPFRE; Miguel Ángel Palacio, Presidente del Parlamento de Cantabria; y Narciso de Foxá, Alcalde de Majadahonda, además de representantes de la Administración Pública y diversas personalidades del mundo de la medicina y la empresa.

Los cuatro premios, dotados con un importe de 15.000 euros cada uno, han sido los siguientes:



Con S.M. la Reina Doña Sofía, de izquierda a derecha: Sr. Cabello Flores, Director de Instituto de Prevención, Salud y Medio Ambiente (FUNDACIÓN MAPFRE); Sr. Álvarez Jiménez, Vicepresidente FUNDACIÓN MAPFRE; Sr. Martínez Martínez; S. M. La Reina; Sr. Puig de la Bellacasa, Subsecretario de Sanidad y Consumo; Dr. Fernández-Avilés (Premio Investigación Cardiovascular); Sr. Castillo Arenal (Director de AMICA-Innovación en las Medidas de Superación de la Discapacidad); Padre Ángel (Fundador Mensajeros de la Paz); Sr. De Foxá Alfaro (Alcalde de Majadahonda) y Dr. Hernández Vaquero (Premio Desarrollo de la Traumatología Aplicada).



PREMIO INVESTIGACIÓN CARDIOVASCULAR al mejor trabajo presentado en la reunión anual de la American Heart Association y publicado en la revista Circulation, una de las revistas de cardiología con más prestigio en todo el mundo.

El premiado ha sido el Dr. Francisco Fernández-Avilés, Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid y Profesor Titular de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, por su trabajo «Impacto del fallo de la reperfusión miocárdica a nivel capilar en el resultado del trasplante intracoronario de progenitores de médula ósea tras un infarto de miocardio».



PREMIO DESARROLLO DE LA TRAUMATOLOGÍA APLICADA al mejor trabajo sobre el empleo de una nueva técnica, quirúrgica o clínica, en la especialidad de Traumatología y Cirugía Ortopédica.

El premiado ha sido el Dr. Daniel Hernández Vaquero, Jefe del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital San Agustín de Avilés, en Asturias; Profesor Titular de Traumatología y Cirugía Ortopédica de la Facultad de Medicina de Oviedo; y Presidente de la Asociación de Investigación en Cirugía Ortopédica y Traumatología (INVESCOT), por su trabajo «Artroplastia de rodilla con navegación quirúrgica en pacientes con deformidades».



PREMIO INNOVACIÓN EN LA MEDIDAS DE SUPERACIÓN DE LA DISCAPACIDAD, destinado a la persona o institución más involucrada en el campo de la superación de la discapacidad.

El premio ha recaído en la Asociación AMICA por el proyecto «Descubriendo capacidades» (experiencia de vida autónoma para personas con graves discapacidades), en el que se sintetiza la apuesta de AMICA por innovar en las soluciones a las necesidades que plantea la discapacidad. Con este premio también se reconoce la trayectoria profesional de esta asociación cántabra de más de 20 años de existencia que busca dar soluciones que favorezcan la integración en cada etapa de la vida de las personas con limitaciones físicas, psíquicas, sensoriales y/o sociales. Ha recogido el premio Tomás Castillo Arenal, Director-Gerente de esta asociación.



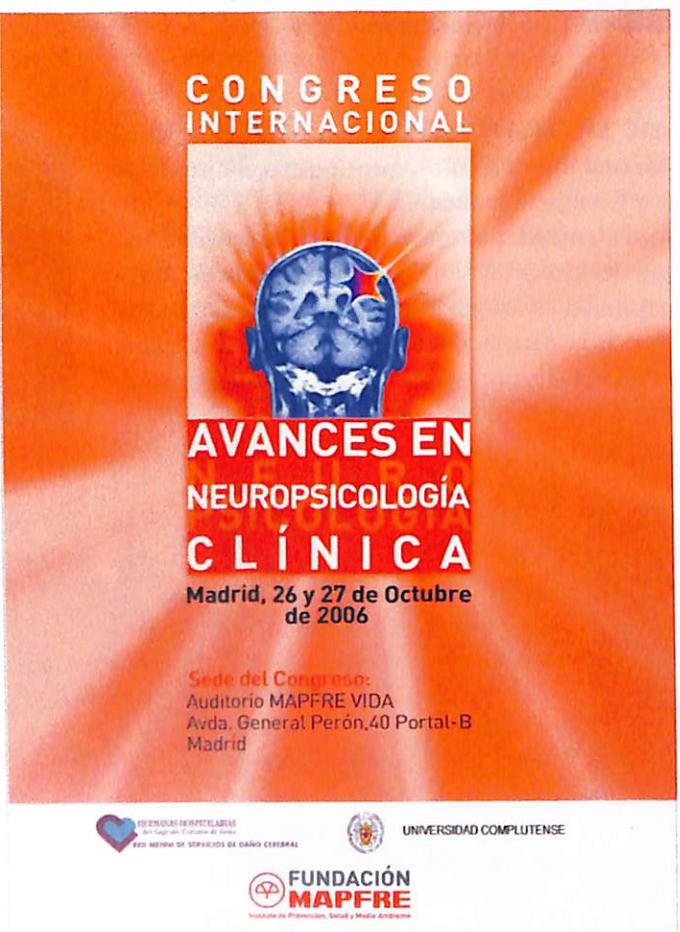
PREMIO A TODA UNA VIDA PROFESIONAL, dirigido a una persona mayor de 65 años con una carrera profesional volcada en ayudar en materia de salud a las personas más necesitadas.

El premiado ha sido el Padre Ángel García Rodríguez, asturiano de 69 años, fundador de la Asociación Mensajeros de la Paz, que trabaja en España y en más de 30 países, y cuyo objetivo es mejorar la calidad de vida de la infancia y de otros colectivos vulnerables como el de personas con discapacidad física y psíquica, mujeres víctimas de la violencia familiar, inmigrantes, drogadictos, etc. También es fundador de la Asociación Edad Dorada, cuya finalidad es crear residencias de ancianos y centros de día para este colectivo, así como llevar a cabo otros proyectos destinados a favorecer su integración social.

Uno de los objetivos de la FUNDACIÓN MAPFRE, a través del Instituto de Prevención, Salud y Medio Ambiente, es la promoción y el apoyo a la investigación, docencia y divulgación en materia de salud.

I Congreso Internacional de Neuropsicología

Los especialistas reclaman mayor atención de la Sanidad pública a los pacientes que necesitan rehabilitación neuropsicológica para recuperar funciones básicas



El Congreso, celebrado en el Auditorio MAPFRE VIDA de Madrid, durante los días 25 y 26 de noviembre fue organizado por la Red Menni de Servicios de Daño Cerebral, la FUNDACIÓN MAPFRE y la Universidad Complutense, con el fin de revisar las principales aportaciones que en esta materia se han producido en los últimos años, así como para promover y estimular la investigación en este campo. Participaron ponentes nacionales e internacionales de reconocido prestigio en el ámbito de la neuropsicología clínica.

La exposición de conocimientos ha puesto de relieve que una adecuada asistencia neuropsicológica generaría, incluso, un ahorro a las arcas públicas, ya que la rehabilitación de estos enfermos disminuiría su grado de dependencia.

Además de un exhaustivo repaso a los últimos avances en Neuropsicología, durante los coloquios, debates y ponencias se ha puesto de manifiesto la «insuficiente» atención que para rehabilitar a pacientes con lesión o enfermedad cerebral existe en España.



De izquierda a derecha, Carlos Gallego López, decano de la Facultad de Psicología de la Universidad Complutense, Carlos Álvarez Jiménez, vicepresidente de FUNDACIÓN MAPFRE, Javier González Marques, director del departamento de Psicología Básica de la Universidad Complutense de Madrid y sor Matilde Porras González, segunda consejera general de las Hermanas Hospitalarias del Sagrado Corazón de Jesús -congregación titular de la Red Menni de Servicios de Daño Cerebral.

La rehabilitación neuropsicológica se considera de trascendental importancia en distintas lesiones y enfermedades que afectan al cerebro de manera diversa, como los traumatismos cráneo-encefálicos, los accidentes cerebro-vasculares o ictus, los tumores cerebrales o metástasis cerebrales de tumores de otro origen, la parálisis cerebral infantil y otros trastornos del desarrollo infantil, la esclerosis múltiple, las epilepsias (especialmente las que requieren de tratamiento quirúrgico), las demencias y la enfermedad de Parkinson.

La inauguración del Congreso fue presidida por Carlos Álvarez Jiménez, vicepresidente de FUNDACIÓN MAPFRE, sor Matilde Porras González, segunda consejera general de las Hermanas Hospitalarias del Sagrado Corazón de Jesús -congregación titular de la Red Menni de Servicios de Daño Cerebral-, y Carlos Gallego López, decano de la Facultad de Psicología de la Universidad Complutense.

Entre los expertos destacaron la doctora Barbara Wilson, una autoridad en la rehabilitación de la memoria en personas con daño cerebral adquirido que presentó los últimos avances en neuropsicología. Desarrolla su labor en el MRC Cognition and Brain Science Unit de Cambridge, del Reino Unido, y es conocida por su impulso pionero en la recuperación neuropsicológica. En 1996 fundó el «Oliver Zangwill Unit for Neuropsychological Rehabilitation», del que ahora es su directora de investigación.

Los 400 profesionales -neuropsicólogos, neurólogos y psiquiatras- que asistieron escucharon también al profesor Rodger Wood, catedrático de Neuropsicología en la Universidad de Swansea (Gales), que ha dedicado su vida a la creación y dirección de servicios de rehabilitación para personas con daño cerebral, sobre todo en el Reino Unido y California.

Por su parte, el profesor Antonio Puente, catedrático de Psicología en la Universidad de Carolina del Norte, ex-presidente de la Academia Nacional de Neuropsicología y experto internacional en neuropsicología forense, explicó los fundamentos de la neuropsicología que centra su interés en el desarrollo del conocimiento de la relación entre cerebro y conducta.

El acto se clausuró con la entrega del premio Juan Manuel Muñoz Céspedes otorgado a la comunicación «Déficits de memoria en pacientes con enfermedad de Parkinson inicial» de Juan Antonio Muñiz-Casado y Raquel Rodríguez Fernández.

La Universidad de Valladolid y la FUNDACION MAFRE clausuran el II Encuentro Salud y Trabajo

La Facultad de Medicina y el Instituto de Prevención, Salud y Medio Ambiente de la FUNDACION MAFRE, organizaron los días 26 y 27 de octubre el II Encuentro Salud y Trabajo, que se desarrolló en la sede de dicha Facultad.

El acto inaugural corrió a cargo del Decano de la Facultad de Medicina, D. Santiago Rodríguez García. El Acto de clausura fue presidido por D^a. María Álvarez-Quiñones Sanz, Secretaría General de Sanidad de la Junta de Castilla y León, a quien acompañaban el Vicedecano de Medicina, D. Ricardo Rigual Bonastre y D. Carlos Álvarez Jiménez, Vicepresidente de la FUNDACION MAPFRE.

El objetivo fundamental de este Encuentro, en su segunda edición, ha sido promover un foro de dialogo sobre experiencias relacionadas con la Salud Laboral, en el que fueron debatidas las principales novedades sobre esta materia.

La conferencia inaugural, que versó sobre *Retos de la Salud Laboral en el siglo XXI*, fue impartida por



De izquierda a derecha: D. Ricardo Rigual, D^a María Álvarez-Quiñones y D. Carlos Álvarez.

VIII ATENEO DE BIOÉTICA

El nuevo profesionalismo: el médico que deseamos para el siglo XXI



El Instituto de Prevención, Salud y Medicina del Ambiente de la FUNDACIÓN MAPFRE y la Fundación de Ciencias de la Salud organizaron el pasado día 25 de octubre de 2006 en la sede madrileña de la Fundación Lázaro Galdiano el VIII Ateneo de Bioética bajo el título «El nuevo profesionalismo: el médico que deseamos para el siglo XXI».

El acto contó con la participación de Carlos Álvarez, Vicepresidente de FUNDACIÓN MAPFRE; del Profesor Diego Gracia, presidente de la Fundación de Ciencias de la Salud; Francesc Borrell, profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona; Alberto Oriol, Presidente de la Fundación Médica y de Víctor Pérez Díaz, catedrático de Sociología de la Universidad Complutense de Madrid.

Se intentó dilucidar el futuro de la profesión médica, respondiendo a preguntas tales como: ¿salen los médicos postgraduados con el bagaje humanístico y técnico suficiente? ó ¿cuál es el papel de la compasión, la empatía, el respeto y la confianza en un sistema sanitario? «El médico debe adaptarse a la situación actual sin renunciar a la búsqueda de la excelencia, su santo y seña a lo largo de la historia», indicó el Profesor Diego Gracia.

A lo largo del acto quedaron reflejados los cambios experimentados por la profesión médica en las últimas tres décadas, la desaparición de la figura paternalista del médico tradicional así como «la conversión de algunos profesionales en asalariados que suele colo-carles en situaciones muy comprometidas».

El debate se realizó en dos partes. En la primera se escenificó una representación teatral que resucita a tres grandes filósofos del pasado, que representan la ética



Carlos Álvarez, Vicepresidente de FUNDACIÓN MAPFRE

utilitarista (John Stuart Mill), la maduración ética (Lawrence Kohlberg), y la voluntad y libertad del hombre autónomo (Friederich Nietzsche).

Desde estas tres ópticas, «se analizan los retos de una sociedad consumista para la que la enfermedad es cada vez menos aceptable, llegando a ver la muerte no como nuestra realidad más ineludible, sino como una mera posibilidad, remota y abominable», afirmó el Dr. Francesc Borrell, coautor de la pieza teatral.

En respuesta a una «creciente medicalización» de la vida, se apuntaron tres retos para la profesión médica del siglo XXI: «no permitir que sólo las instituciones dicten las reglas del juego, definir con valentía el perfil del médico del futuro, y perseverar en que los cuidados de salud y las innovaciones alcancen a todas las clases sociales», de cuyo cumplimiento dependerá, en gran medida, la calidad del servicio.

El acto finalizó con la intervención realizada por Francisco Gracia, Director General del Instituto Carlos III, quien señaló la importancia que para el Instituto posee la evolución ética de los profesionales así como la adaptación a la situación actual.



FUNDACIÓN MAPFRE entrega sus becas 2006

La FUNDACIÓN MAPFRE, a través de su Instituto de Prevención, Salud y Medio Ambiente, ha entregado las Becas de Formación Especializada correspondientes al año 2006.

El acto, celebrado el día 16 de noviembre en la sede social de FUNDACIÓN MAPFRE, en El Plantío (Madrid), fue presidido por D. Carlos Alvarez Jiménez, Presidente del Instituto de Prevención, Salud y Medio Ambiente y contó con la asistencia de José Angel Fernando Pablo, Director del Instituto de Prevención, Salud y Medio Ambiente de FUNDACIÓN MAPFRE; Manuel Oñorbe de la Torre, Director General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Consumo; Manuel Durán Jiménez Rico, Vocal Asesor, del Gabinete Técnico del Secretario General de la Agencia Española de Cooperación Internacional; y Antonio Rodríguez de Prada, Director del Centro Nacional de Nuevas Tecnologías, perteneciente al Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.

Las 26 becas de la FUNDACIÓN MAPFRE, adjudicadas a profesionales procedentes de Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Cuba, México, Perú, Uruguay y Venezuela, financian formación durante cuatro semanas. Formación especializada e intensiva en distintas áreas de la medicina: formación profesional para personas con discapacidad física, geriatría, gestión sanitaria, medicina cardiovascular, medicina del trabajo, neurociencias, rehabilitación y traumatología.



José Ángel Fernando Pablo (Director del Instituto de Prevención, Salud y Medio Ambiente de FUNDACIÓN MAPFRE), Manuel Oñorbe de la Torre (Director General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Consumo), Carlos Alvarez Jiménez (Presidente del Instituto de Prevención, Salud y Medio Ambiente de FUNDACIÓN MAPFRE), Manuel Durán Jiménez Rico (Vocal Asesor, del Gabinete Técnico del Secretario General de la Agencia Española de Cooperación Internacional), Antonio Rodríguez de Prada, Director del Centro Nacional de Nuevas Tecnologías, perteneciente al Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.

Becas concedidas en 2006

Formación Profesional de Personas con Discapacidad

BECARIOS	CENTRO DE FORMACION
Graciela Collaton Chicana Psicóloga. Instituto Especializado en Rehabilitación. Perú.	Servicio de Readaptación Profesional Centro de Rehabilitación FREMAP. Majadahonda. Madrid.

Geriatría

BECARIOS	CENTRO DE FORMACION
Vanessa Katya Figueroa del Carpio Jefe Servicio de Medicina. Hospital Apoyo Aplao, Arequipa. Perú.	Servicio de Geriatría del Hospital Clínico San Carlos Madrid.
Esperanza Morelos Gómez Docente. Programa a Distancia. Universidad de Cartagena. Colombia.	Hospital Virgen de la Macarena. Sevilla.
Clara Raisa Vera Miyar Clínico Interconsultor. Policlínica Docente y Principal de Urgencias M. A. Pérez. Cuba.	Centro Médico Teknon. Barcelona.

Gestión Sanitaria

José Elmo de la Vega Díaz División de Exámenes Clínicos Forenses. Instituto de Medicina Legal de Perú.	Instituto de Medicina Legal. Valencia.
Humberto Guanche Garcell Jefe Departamento de Epidemiología Hospitalaria. Hospital Docente Quirúrgico Joaquín Albarrán. Cuba	Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Meixoeiro. Vigo.
Julio César Luna Arroyo Médico Comunitario. Fundación Primero Sabanal. Colombia.	Servicio de Geriatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
Fernando Rojas Rodríguez Colombia.	Hospital Universitario 12 de Octubre y Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Medicina Cardiovascular

Paola Marta Berne Staff Cardiología de la Clínica Cámara Gamma. Argentina.	Hospital Clinic i Provincial. Barcelona.
Julio José Núñez Medina Médico Especialista en Cardiología. Profesor en Cardiología. Hospital Universitario de los Andes. Venezuela.	Instituto Cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Medicina del Trabajo

Maria Nelida Bessonart Reyes Médico Dermatólogo. Hospital Pereyra Rossell. Uruguay.	Hospital Clinic i Provincial. Barcelona.
Betulio José Chacin Almarza Jefe del Departamento de Salud Ocupacional de la Universidad del Zulia. Escuela de Medicina. Venezuela.	Hospital Universitario Vall d' Hebrón. Barcelona.
Leopoldo Gerardo Ruiz Médico Laboral. Aceitera General Deheza, S. A., Argentina.	Escuela Nacional de Medicina del Trabajo, del Instituto de Salud Carlos III. Madrid.
Claudia Salomene Bustamante Residente en Dermatología. Chile	Hospital Clinic i Provincial. Barcelona.

Neurociencias

BECARIOS

Claudia María de Castro Batista

Departamento de Histología y Embriología. Instituto de Ciencias Biomédicas. Universidad Federal do Rio de Janeiro. Brasil.

CENTRO DE FORMACION

Centro de Investigación Príncipe Felipe. Valencia.

Rehabilitación

Marcela Paz Acevedo Medina

Directora Nacional Programas Pacientes Institucionalizados. Asociación Chilena de Seguridad. Chile.

Carlos Alberto Cerdá Cerdá

Kinesiólogo. Proyectos Fonadis. Universidad de las Américas. Chile.

Bianney Ojeda Ortega

Servicio de Medicina Física y Rehabilitación del Hospital Ortopédico Infantil. Venezuela

Sonia Mª Turro Sotolongo

Jefe Servicio de Rehabilitación del Hospital Universitario General Calixto García. Cuba.

David Valdés Almagro

CENTRO DE FORMACION

Centro de Rehabilitación FREMAP. Majadahonda. Madrid.

Instituto de Biomecánica. Valencia.

Servicio de Neuropediatría del Hospital Universitario de la Paz. Madrid.

Servicio de Rehabilitación del Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Servicio de Rehabilitación. Hospital General Universitario. Alicante.

Traumatología

Pedro Pablo Celari Bezi

Médico Especialista en Ortopedia y Traumatología. Instituto Privado de Fisioterapia y Rehabilitación. Argentina.

Araceli Chico Capote

Médico Especialista. Hospital Hermanos Ameijeiras. Cuba

Miguel A. Matteo Grondona

Argentina.

Oscar de Jesús Prado Sánchez

Adjunto al Servicio Caderas, del Hospital Ortopédico Infantil de Venezuela.

Jesús Eduardo Rodríguez Olguín

Cruz Roja Mexicana. México.

Francisca Vázquez García

Torre de Especialidades Ángeles. México

CENTRO DE FORMACION

Servicio de Traumatología. Centro de Rehabilitación de FREMAP. Majadahonda. Madrid.

Servicio de Traumatología, del Hospital Universitario la Princesa. Madrid.

Servicio de Traumatología del Centro de Rehabilitación de FREMAP. Majadahonda. Madrid.

Servicio de Cirugía Ortopédica en Cadera Pediátrica, del Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Madrid.

Servicio de Traumatología del Centro de Rehabilitación de FREMAP. Sevilla.

Servicio de Traumatología del Centro de Rehabilitación de FREMAP. Majadahonda. Madrid.

Mapfre Medicina - Normas para la publicación de artículos

La revista MAPFRE MEDICINA es una publicación de periodicidad trimestral, que es órgano de expresión de la FUNDACIÓN MAPFRE y está abierta a la publicación de trabajos de autores ajenos a la entidad.

La revista publica artículos sobre las siguientes áreas:

- Traumatología y Cirugía Ortopédica.
- Rehabilitación.
- Medicina Clínica y del Trabajo.
- Gerencia Hospitalaria.
- Geriatría.
- Neurociencias.
- Otras disciplinas sanitarias.

Los artículos que sean publicados en la revista MAPFRE MEDICINA podrán ser también publicados en la versión electrónica de la revista, en Internet, así como en otros formatos electrónicos (CD-ROM...) que en el futuro surjan, aceptando los autores de los artículos éstas y otras formas de publicación virtual o digital.

La revista MAPFRE MEDICINA asume el «estilo Vancouver» preconizado por el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (*) con las especificaciones que se detallan a continuación.

SECCIONES

Los autores que deseen colaborar en algunas de las secciones de la revista pueden enviar sus aportaciones (por triplicado) a la redacción de la misma, entendiendo que ello no implica la aceptación del trabajo, que será notificada por escrito al autor.

El Comité Editorial podrá rechazar, sugerir cambios o llegar al caso, realizar modificaciones en los textos recibidos; en este último caso, no se alterará el contenido científico, limitándose únicamente al estilo literario.

1. Editorial: Trabajos escritos por encargo del Comité Editorial, o bien, redactados por alguno de sus miembros.

Extensión: No debe ser superior a 8 folios mecanografiados a doble espacio; la bibliografía no debe contener una cifra superior a 10 citas.

2. Originales: Tendrán tal consideración aquellos trabajos, no editados anteriormente, ni remitidos simultáneamente a otra publicación, que versen sobre investigación, epidemiología, fisiopatología, clínica, diagnóstico o terapéutica, dentro de las áreas definidas con anterioridad.

Texto: Se recomienda no superar las 20 páginas mecanografiadas (30 líneas a doble espacio, con 60 caracteres por línea).

Tablas: Se aconseja una cifra máxima de 6 tablas.

Figuras: Se considera adecuada una cifra inferior a 8.

Bibliografía: Es aconsejable no superar las 50 citas.

Los criterios que se aplicarán para valorar la aceptación de los artículos serán el rigor científico metodológico, novedad, trascendencia del trabajo, concisión expositiva, así como la calidad literaria del texto.

3. Revisión: Serán trabajos que versen sobre algunas de las áreas declaradas anteriormente, encargados por el Comité Editorial, o bien, remitidos espontáneamente por el autor, cuyo interés o actualidad aconsejen su publicación en la revista.

(*) Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. N Engl J Med. 1997; 336 (4): 309315.

Existe una traducción al castellano: Requisitos comunes para los artículos originales enviados a revistas biomédicas. MAPFRE MEDICINA. 1997; 8 (3): 209-218. En Internet: <http://www.mapfremedicina.es/1357.htm>.

En cuanto a los límites de extensión, se aconsejan los mismos definidos para los artículos originales.

4. Comunicación breve: Esta sección permitirá publicar artículos breves, con mayor rapidez. Ello facilita que los autores presenten observaciones, resultados iniciales de investigaciones en curso e incluso realizar comentarios a trabajos ya editados en la revista, argumentando de forma más extensa que en la sección de cartas al Director.

Texto: Hasta un máximo de 8 folios, con las mismas características definidas.

Tablas y figuras: Hasta un máximo total de 4.

Bibliografía: Hasta 15 citas.

5. Imagen diagnóstica: En esta sección de la revista se presentarán casos clínicos singulares en los que la imagen sea resolutiva. Para ello, se aportarán una, o como máximo dos imágenes, de un paciente o una zona del mismo (ECG, Rx, TAC, RM, ecografía, espectro electroforético, etc.), con expresividad clínica por sí misma diagnóstica, de cualquier rama de la Medicina y acompañada de un breve comentario fisiopatológico y/o clínico en relación con la imagen y entidad nosológica del caso. La extensión no será menor de 15 líneas mecanografiadas a doble espacio.

La página se remitirá junto a otra, de presentación, con la siguiente información:

- Título: Diagnóstico en español que sugiere la imagen.

- Nombre completo de los autores con la máxima calificación académica o profesional de los mismos.
- Centro de trabajo de los autores.
- Dirección para correspondencia y teléfono.

6. Correspondencia: Esta sección publicará la correspondencia recibida, que no necesariamente debe hacer mención a artículos ya editados en la revista, siempre que guarden relación con las áreas definidas en la línea editorial.

En caso de que se realicen comentarios a artículos publicados anteriormente, se remitirá dicha correspondencia al primer firmante del artículo, para posibilitar una contraargumentación, teniendo en cuenta que si en el plazo de un mes no se recibe una respuesta, se entenderá que el/los autores del artículo objeto de correspondencia, declinan esta posibilidad.

En cualquier caso, el Comité Editorial de la revista podrá incluir sus propios comentarios.

Las opiniones que puedan manifestar los autores ajenos al staff editorial en esta sección, en ningún caso serán atribuibles a la línea editorial de la revista.

Extensión: Texto: Como máximo 3 folios, bibliografía incluida, hasta un total de 5 citas. No se adjuntarán tablas ni figuras.

PREPARACION DEL ORIGINAL

1. Normas generales

1.1. Numere todas las páginas del texto, bibliografía incluida.

1.2. Numere las tablas en latinos, presentando en cada página una sola tabla, junto con el título de la tabla y explicación de las abreviaturas empleadas.

1.3. Numere las figuras en árabigos, según las siguientes instrucciones:

- Dibujos y esquemas: la calidad debe ser excepcional. Indique la numeración, así como la situación mediante una flecha orientada hacia el margen superior.

- Fotografías en papel: haga constar en una etiqueta adhesiva que situará en el dorso de la figura, el número de la

misma, así como la indicación de cuál es el lado superior de la figura, mediante una flecha.

- Diapositivas: indique sobre el marco de las mismas, mediante un rotulador adecuado (indeleble) o bien con una etiqueta adhesiva, el número y lado superior de la misma. A continuación, introduzcalas en las hojas de almacenamiento disponibles en el comercio, de forma que se evite en lo posible el extravío de las mismas.

- Pies de figuras: Presente en hoja aparte, todos los textos explicativos de las figuras, numerados igualmente.

- Inicie cada sección del artículo en hoja aparte. Para los artículos originales, éstas son: resumen, introducción, material y métodos, resultados y discusión. Se recomienda que el autor se responsabilice de la traducción del Resumen/Abstract, así como de la selección de las Palabras Clave/Keywords, que se presentarán junto al resumen. Los artículos largos pueden exigir el empleo de subapartados en algunas secciones (sobre todo en las de Resultados y Discusión) para exponer su contenido con mayor claridad.

- Envíe tres copias completas (texto e ilustraciones) del artículo.

- Originales en disquete/CD: Se recomienda el envío del fichero de texto y, en los casos en que sea posible, de cada figura en un fichero independiente.

Cuando envíen disquetes, los autores deberán:

- Incluir 3 copias impresas del artículo.
- Enviar únicamente la versión más reciente del fichero del artículo.
- Indicar claramente el nombre del fichero.
- Adherir una etiqueta en la que figuren el formato y el nombre del fichero.
- Ofrecer información sobre el equipo y los programas informáticos utilizados.

- Página de presentación. La primera página del artículo aportará la siguiente información:

- Título en castellano y en inglés.
- Nombre completo de los autores, con la máxima calificación académica o profesional de los mismos.
- Centro de trabajo de los autores.
- Autor que se responsabiliza de la correspondencia, con la dirección de envío.
- Título abreviado del artículo, en no más de 40 letras, para la paginación.

- Las fuentes de ayuda en forma de subvenciones, equipos y medicamentos.

- Número total de páginas del artículo.
- Número total de tablas
- Número total de figuras.
- Al enviarlos el artículo, compruebe que estos tres últimos ítems coinciden con el material que nos envía.

- Autoría: Todas las personas consignadas como autores tendrán que haber participado en el trabajo en grado suficiente para asumir la responsabilidad pública de su contenido.

La acreditación como autor se basará únicamente en aportaciones esenciales a:

- a) la concepción y el diseño, o el análisis y la interpretación de los datos;
- b) la redacción del artículo o la revisión crítica de una parte importante de su contenido intelectual;
- c) la aprobación definitiva de la versión que será publicada. Tendrán que cumplirse simultáneamente las condiciones a, b y c. La participación exclusivamente en la obtención de fondos o en la recogida de datos no justificará la designación como autor. La supervisión general del grupo de investigación tampoco será suficiente.

5. Resumen y palabras clave (Abstract, Keywords). En la segunda página figurará un resumen (de no más de 150 palabras en el caso de los resúmenes no estructurados, ni de más de 200 en el de los estructurados).

Presente en página aparte la versión en castellano y en inglés. Se recomienda encarecidamente cuidar la ortografía y sintaxis de la versión anglosajona, para evitar ulteriores correcciones.

El contenido del Resumen debe incluir la siguiente información:

- Objetivos del estudio.
- Procedimientos básicos empleados (selección de población, método de observación, procedimiento analítico).
- Hallazgos principales del estudio (datos concretos y significación estadística).

- Conclusiones del estudio, destacando los aspectos más novedosos.

A continuación, los autores deberán presentar, e identificar como tales, entre 3 y 10 palabras clave o expresiones breves que faciliten a los encargados de la indexación la clasificación cruzada del artículo y que se publicarán junto con el resumen. Para ello deberán utilizar los términos incluidos en la lista de encabezamientos de materias médicas (Medical Subject Headings (MeSH) del Index Medicus o, en el caso de términos de aparición reciente que aún no figuren en los MeSH, los términos actuales.

6. Partes del texto

6.1. Introducción. Presentará los objetivos del estudio, resumiendo los razonamientos empleados, citando únicamente las referencias necesarias y sin realizar una revisión exhaustiva del tema. No deben incluirse las conclusiones del trabajo.

6.2. Material y Métodos. Se describirá con claridad la selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los controles). Se indicarán la edad, el sexo y otras características importantes de los sujetos. La definición y relevancia de la raza y la etnia son ambiguas. Los autores deben ser especialmente prudentes al utilizar estas categorías.

Se identificarán los métodos, los equipos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y los procedimientos con suficiente detalle para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Se ofrecerán referencias de los métodos acreditados, entre ellos los estadísticos (véase más adelante); se darán referencias y descripciones breves de los métodos nuevos o sometidos a modificaciones significativas, indicando las razones para utilizarlos y evaluando sus limitaciones. Se identificarán con precisión todos los medicamentos y las sustancias químicas empleadas, incluidos los nombres genéricos, las dosis y las vías de administración.

En los informes sobre los ensayos clínicos aleatorios, se facilitará información sobre los principales elementos del estudio, entre ellos el protocolo (población de estudio, intervenciones o exposiciones, resultados y justificación del análisis estadístico), la asignación de intervenciones (métodos para distribuir aleatoriamente, carácter ciego de la asignación a los grupos de tratamiento) y el método de enmascaramiento.

Los autores que remitan artículos de revisión incluirán una sección en la que se describan los métodos utilizados para localizar, seleccionar, recoger y sintetizar los datos. Estos métodos se describirán también brevemente en el resumen.

6.3. Ética. Al presentar informes sobre experimentos con seres humanos, se indicará si los procedimientos seguidos cumplen las normas éticas del comité (institucional o regional) responsable de este tipo de ensayos y la Declaración de Helsinki de 1975, modificada en 1983. No se utilizarán los nombre, iniciales o números de registro hospitalario de los pacientes, sobre todo en las ilustraciones.

6.4. Estadística. Se describirán los métodos estadísticos utilizados con suficiente detalle para que un lector informado con acceso a los datos originales pueda comprobar los resultados publicados. En la medida de lo posible, se cuan-

tificarán los resultados y se presentarán con los correspondientes indicadores de error o incertidumbre de la medición (como los intervalos de confianza). Se evitirá la dependencia exclusiva en las pruebas de constatación de hipótesis estadísticas, como la utilización de valores P, que no transmiten información cuantitativa importante. Se analizarán los criterios de inclusión de los sujetos experimentales. Se facilitarán detalles sobre el método para distribuir aleatoriamente. Se describirán los métodos y el éxito del enmascaramiento de las observaciones. Se harán constar las complicaciones del tratamiento. Se especificará el número de observaciones. Se mencionará la pérdida de sujetos respecto a la observación (por ejemplo, las personas que abandonan un ensayo clínico). Se indicarán los programas informáticos de uso general que se han empleado.

En la sección de Método figurará una descripción general de los métodos empleados. Cuando se resuman los datos en la sección de Resultados, se especificarán los métodos estadísticos utilizados para su análisis. Se limitará el número de tablas y figurar al mínimo necesario para exponer el tema del trabajo y evaluar los datos en los que se base. Se utilizarán gráficos como alternativo a las tablas con muchas entradas. Se definirán los términos, las abreviaturas y la mayoría de los símbolos.

6.5. Resultados. Los resultados se presentarán en el texto, en las tablas y en las ilustraciones siguiendo una secuencia lógica. No se repetirán en el texto todos los datos que aparezcan en las tablas y las ilustraciones; se destacarán o resumirán únicamente las observaciones importantes.

6.6. Discusión. Se insistirá en los aspectos novedosos e importantes del estudio y en las conclusiones que pueden extraerse del mismo. No se repetirán con detalle los datos y otros materiales incluidos en las secciones de Introducción o de Resultados. En esta sección se abordarán las repercusiones de los resultados y sus limitaciones, además de las consecuencias para la investigación en el futuro. Se compararán las observaciones con otros estudios pertinentes.

Se relacionarán las conclusiones con los objetivos del estudio, evitando afirmaciones poco fundamentadas y conclusiones avaladas insuficientemente por los datos. En concreto, los autores evitarán hacer afirmaciones sobre costes y beneficios económicos, salvo en el caso de que su artículo incluya datos y análisis de ese índole. Se propondrán nuevas hipótesis cuando esté justificado, pero se indicará claramente su carácter. Podrán incluirse recomendaciones cuando sea oportuno.

6.7. Agradecimientos. En el lugar apropiado del artículo (un apéndice al texto) se incluirán una o más declaraciones sobre: a) los agradecimientos por aportaciones que no justifican la acreditación como autor (por ejemplo, el apoyo general prestado por la cátedra de un departamento); b) los agradecimientos por la ayuda técnica recibida; c) los agradecimientos por el tipo de apoyo material y financiero recibido; y d) las relaciones que pueden plantear un conflicto de interés.

Las personas que han colaborado en la preparación del original pero cuya aportación no justifique su acreditación como autores podrán ser citadas indicando su función y aportación (por ejemplo, "asesor científico", "revisión crítica de la propuesta de estudio", "recogida de datos" o "participación en el ensayo clínico"). Estas personas deberán haber concedido su autorización para ser mencionadas. Los autores se encargarán de obtener la autorización por escrito de las personas citadas por su nombre, ya que los lectores pueden deducir que éstas avalan los datos y las conclusiones del estudio.

Los autores que remiten artículos de revisión incluirán una sección en la que se describan los métodos utilizados para localizar, seleccionar, recoger y sintetizar los datos. Estos métodos se describirán también brevemente en el resumen.

6.8. Referencia bibliográficas. Las referencias bibliográficas se numerarán consecutivamente en el orden en que aparecen en el texto. Para su identificación en éste, en las tablas y en las leyendas, se utilizarán números arábigos entre paréntesis. Las referencias citadas únicamente en las tablas o en las leyendas de las figuras se numerarán de acuerdo con

la secuencia establecida por la primera mención que se haga en el texto de la tabla o la figura en cuestión.

Se utilizará el estilo de los ejemplos ofrecidos a continuación, que se basan en los formatos utilizados por la National Library of Medicine (NLM) de Estados Unidos en el Index Medicus. Los nombre de las revistas deben abreviarse de acuerdo con el estilo utilizado en el Index Medicus. Debe consultarse la List of Journals Indexed in Index Medicus (Relación de Revistas Indexadas en el Index Medicus), que la NLM publica anualmente por separado y en el número de enero del Index Medicus. La relación también puede obtenerse consultando la dirección de la Web de la NLM: <http://www.nlm.nih.gov>

Se evitará la utilización de resúmenes como referencias. Las referencias a originales aceptados pero todavía no publicados se designarán como expresiones como "en prensa" o "próxima publicación"; los autores deberán obtener autorización por escrito para citar dichos artículos y comprobar que han sido admitidos para su publicación. La información procedente de artículos enviados a una revista pero rechazados, se mencionará en el texto como "observaciones no publicadas", previa autorización por escrito de la fuente.

6.9. Resultados. Los resultados se presentarán en el texto, en las tablas y en las ilustraciones siguiendo una secuencia lógica. No se repetirán en el texto todos los datos que aparezcan en las tablas y las ilustraciones; se destacarán o resumirán únicamente las observaciones importantes.

6.10. Discusión. Se insistirá en los aspectos novedosos e importantes del estudio y en las conclusiones que pueden extraerse del mismo. No se repetirán con detalle los datos y otros materiales incluidos en las secciones de Introducción o de Resultados. En esta sección se abordarán las repercusiones de los resultados y sus limitaciones, además de las consecuencias para la investigación en el futuro. Se compararán las observaciones con otros estudios pertinentes.

Los autores cotejarán las referencias con los artículos originales.

Artículos publicados en revistas.

1. Artículo normal. Se mencionan los seis primeros autores y se agrega la expresión "et al." (Nota: actualmente, la NLM incluye hasta 25 autores; cuando su número es mayor, se citan los 24 primeros, el último y la expresión "et al.".)

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreaticobiliary disease. Ann Intern Med 1996 Jun 1;124(11):980-3.

Como alternativa, si una revista utiliza la paginación continua en todo un volumen (como hacen muchas revistas médicas) pueden omitirse el mes y el número.

(2) Autor institucional.

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;164:282-4.

(3) Sin nombre de autor.

Cancer in South Africa [editorial]. S Afr Med J 1994;84:15.

(4) Artículo en un idioma distinto al inglés.

Ryder TE, Haukeland EA, Solhaug JH. Bilateral infrapatellar seneruptur hos tidligere frisk kvinne. Tidsskr Nor Lægeforen 1996;116:41-2.

(5) Volumen con un suplemento.

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. Environ Health Perspect 1994;102 Suppl 1:275-82.

(6) Número con un suplemento.

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. Semin Oncol 1996;23(1 Suppl 2):89-97.

(7) Volumen con varias partes.

Ozben T, Nacitärhan S, Tunçer N. Plasma and urine stalic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. Ann Clin Biochem 1995;32(Pt 3):303-6.

(8) Número con varias partes.

Poole GH, Mills SM. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. N Z Med J 1994;107(986 Pt 1):377-8.

(9) Número sin volumen.

Turan I, Wredmark T, Fellander-Tsai L. Arthroscopic

ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. Clin Orthop 1995;320:110-4.

(10) Sin número ni volumen.

Browell DA, Lennard TW. Immunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. Curr Opin Gen Surg 1993;325-33.

(11) Paginación en números romanos.

Fisher GA, Sikic BI. Drug resistance in clinical oncology and hematology. Introduction. Hematol Oncol Clin North Am 1996 Apr;9(2):xi-xii.

(12) Indicación del tipo de original según convenga.

Enzinger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [letter]. Lancet 1996;347:1337.

(13) Artículo que contiene una retractación.

Garey CE, Schwarzman AL, Rice ML, Seyfried TN. Ceruloplasmin gene defect associated with epilepsy in EL mice [retraction of Garey CE, Schwarzman AL, Rice ML, Seyfried TN. In: Nat Genet 1994;6:426-31]. Nat Genet 1995;11:104.

(14) Artículo que ha sido objeto de una retractación.

Liou GI, Wang M, Matragoon S. Precocious IRBP gene expression during mouse development [retracted in Invest Ophthalmol Vis Sci 1994;35:3127]. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994;35:1083-8.

(15) Artículo con fe de erratas publicada.

Hamlin JA, Kahn AM. Herniography in symptomatic patients following inguinal hernia repair [published erratum appears in West J Med 1995;162:278]. West J Med 1995;162:28-31.

(16) Indicación de autores personales.

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses, 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

(17) Indicación de directores de edición o compiladores como autores.

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

(18) Indicación de una organización como autor y editor.

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington (DC): The Institute; 1992.

(19) Capítulo de un libro.

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

(20) Actas de congresos.

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

(21) Original presentado en un congreso.

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TF, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

(22) Informe científico o técnico: Publicado por el organismo financiador o patrocinador:

Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX): Dept. of Health and Human Services (US), Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No.: HHSIGOE169200860.

(23) Publicado por el organismo realizar:

Field MJ, Tranquada RE, Feasley JC, editors. Health services research: work force and educational issues. Washington: National Academy Press; 1995. Contract No.: AHCRP282942008. Sponsored by the Agency for Health Care Policy and Research.

(24) Patente.

Larsen CE, Trip R, Johnson CR, inventors; Novoste Corporation, assignee. Methods for procedures related to the electrophysiology of the heart. US patent 5,529,067. 1995 Jun 25.

Otros trabajos publicados.

(25) Artículo de periódico.

Lee G. Hospitalization tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. The Washington Post 1996 Jun 21; Sect. A:3 (col. 5).

(26) Material audiovisual.

HIV/AIDS: the facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

(27) Material jurídico: Disposiciones en vigor:

Preventive Health Amendments of 1993, Pub. L. No. 103-183, 107 Stat. 2226 (Dec. 14, 1993).

Proyecto de ley no aprobado:

Medical Records Confidentiality Act of 1995, S. 1360, 104th Cong., 1st Sess. (1995).

Código de Reglamentos Federales:

Informed Consent. 42 C.F.R. Sect. 441.257 (1995).

Audiencia:

Increased Drug Abuse: the Impact on the Nation's Emergency Rooms: Hearings before the Subcomm. on Human Resources and Intergovernmental Relations of the House Comm. on Government Operations, 103rd Cong., (May 26, 1993).

MAFRE MEDICINA

VOL. 17 (2006)

GENÉTICA

- CARTAS AL DIRECTOR**
- 151 Actitud hacia la donación de vaso renal entre los MIR.
Antonio Ríos Zambudio, C. Conesa, P. Ramírez, P. Parrilla.

CIRUGÍA

- 144 Condiloma acuminado gigante inguinal y perineal: cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento.
Josue Carvajal Balaguera, M. Martín García-Almenta, S. Oliárt Delgado De Torres, J. Camuñas Segovia, L. Peña Gamarra, P. Gómez Maestro, P. Fernández Isabel, S. Viso Ciudad, A. Prieto Sánchez, C. M. Cerquella Hernández.
- 81 Enfermedad obstructiva del intestino delgado en el paciente geriátrico: diagnóstico diferencial.
Josue Carvajal Balaguera, J. Gómez-Pavón, J. Camuñas, M. Martín, S. Oliárt, O. Macho, A. Gómez, L. Peña Y C. Cerquella.

DIGESTIVO

- 266 Estudio coste-efectividad de la aplicación del diagnóstico genético en la valoración de la enfermedad celiaca.
M. Luz Cilleruelo, Juana Jiménez, Enriqueta Román, Belén Bornstein, Eduardo Arránz, José Antonio Garrote Y Carmen Larramendi.
- 292 Inclusión de la anilla en el reservorio tras bypass gástrico: diagnóstico y tratamiento.
J. Carvajal Balaguera, M. Martín García-Almenta, S. Oliárt Delgado De Torres, J. Camuñas, L. Peña, A. Prieto, S. Viso, P. Fernández, P. Gómez, C. M. Cerquella.

INFECCIÓN

- 129 Infección nosocomial en la unidad de cuidados intensivos.
Alexis Álvarez Aliaga, Julio González Aguilera, Liuska Rodríguez Blanco, Armando Areñas Ortíz, Carlos López Costa, Ezequiel López Espinosa.
- 159 Sepsis extrahospitalaria severa en la unidad de cuidados intensivos.
Alexis Álvarez Aliaga, Julio González Aguilera, Liuska Rodríguez Blanco, Armando Areñas Ortíz, Carlos López Costa, Ezequiel López Espinosa.

MEDICINA DEL TRABAJO

- 3 Absentismo laboral por dolor de espalda en personal hospitalario: estudio de cohortes.
Jose M Tenias Burillo, Carles Mayordomo Fernández, Vicenta Escrivá Aguir.
- 257 Enfermedades broncopulmonares en trabajadores expuestos a polvo de sílice en una empresa siderometalúrgica.
Hayvin Pérez Cruz, Solángel Valdés Díaz, Yolanda Rodríguez Gómez, Juan A. Sampér Noa, Tatiana Crespo Díaz.

- 62 Estudio de satisfacción laboral en un taller mecánico.
J. J. Ramos Carrillo, M. Alba Vez.

- 14 Influencia de la situación laboral en el ajuste familia-trabajo.
Z. Aguirre Zubiaurre, M. P. Martínez Díaz.

- 25 Marcadores biológicos emergentes de riesgo cardiovascular en población laboral.
Luis Reinoso Barbero, Fernando Bandrés Moya, Catalina Santiago Dorrego, Félix Gómez-Gallego.

- 122 Reincorporación laboral de los pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio.
Jose Antonio Expósito Tirado, Jose Antonio Olmo Vega, Jorge Rodríguez García, Patricia Ferrand Ferri, Carmen Echevarría Ruiz De Vargas, Manuel Rodríguez-Piñero Durán.

MEDICINA INTERNA

- 286 Linfadenitis cervical primaria fistulizada de etiología tuberculosa (escrófula): importancia clínica y diagnóstico diferencial.
Josue Carvajal Balaguera, M. May Priego, M. Martín García-Almenta, E. León Pérez, S. Oliárt Delgado De Torres, J. Camuñas Segovia, L. Peña Camar, C. M. Cerquella Hernández.

NEUROLOGÍA

- 236 Alteraciones de los fenómenos de neuroplasticidad en las enfermedades de Alzheimer y Creutzfeldt-Jakob.
Interrelaciones con fenómenos involutivos.
Adolfo Toledano, M. I. Álvarez, N. Rodríguez Muela.

- 273 Determinación del patrón de conectividad cerebral a partir de EEG en presencia de artefactos.
Nazareth Perales Castellanos, Valeri A. Makarov, Celia Sánchez-Ramos, Fivos Panetsos.

- 250 El tipo de transporte peritoneal puede ser diferente en las distintas poblaciones de diálisis peritoneal de México.
Enrique Rojas Campos, B. Gómez Navarro,

H.R. Martínez, L. Cortes, L. González, F. Martín, F. Monteón, A. Martín.

- 166 Expresión y purificación de GDNF para su microencapsulación y aplicación en la enfermedad de Parkinson.
E. Garbayo Atienza, M. S. Aymerich, J.L. Lanciego Y María J. Blanco Prieto.

- 47 Relación entre estrés oxidativo y ciclo celular en la etiología de la muerte neuronal en la enfermedad de Parkinson. Efectos de los antioxidantes.
J. Rodríguez Blanco, C. Rodríguez Sánchez.

OFTALMOLOGÍA

- 280 Tratamiento con concentrado plaquetario plasmático subconjuntival y tópico en el autotransplante de limbo: presentación de un caso.
Rafael Márquez de Aracena del Cid, I. Montero de Espinosa Escoriaza, M. Muñoz Sáez, G. Pereira Gutiérrez, F. Martín Leal.

PSICOLOGÍA

- 38 Proyecto de intervención psicológica en las familias de niños con cardiopatías congénitas: aplicación de un programa de relajación progresiva.
Araceli Galindo Laguna.

- 216 Rehabilitación neurocognitiva de los déficit de denominación en pacientes con afasia: efectividad de un programa asistido por ordenador.
José A. Adrián Torres, Mercedes González, Juan J. Buiza, Eva M. Arroyo.

- 202 Relación entre el habla materna y la adquisición y desarrollo del lenguaje en el niño.
Monica Simón Álvarez.

- 90 Variables psicosociales y de personalidad asociadas a la cervicálga recurrente.
Bartolomé Llor Esteban, M. García Izquierdo, A. Luna Maldonado, C. Sáez Navarro, J. A. Ruiz Hernández, M. Sánchez Ortuño, J. R. Blasco Espinosa, M. J. Campillo Cascales.

Instituto de Prevención, Salud y Medio Ambiente



La 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 tres revistas especializadas que ponemos a disposición de aquellas personas o entidades que tengan interés. Si desea recibirla/s debe completar el formulario a través de la web www.fundacionmapfre.com/salud, remitirlo por fax al 91 581 85 35 o bien por correo ordinario a la siguiente dirección:

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 • (34) 915 816 419

Seleccione la/s revista/s que desea recibir:

- MAPFRE MEDICINA PATOLOGÍA DEL APARATO LOCOMOTOR
 INVESTIGACIÓN CARDIOVASCULAR

Marcar con una x la opción que desea (*): Únicamente recibir la revista.
 Más información sobre actividades.

Indique: Nueva suscripción
 Cambio de datos

Dirección que nos facilita: Empresa
 Domicilio particular

Nombre:

Apellidos:

Centro de trabajo:

Cargo:

Especialidad(*):

Dirección:

Población:

Provincia:

País:

Código Postal:

Teléfono:

e-mail:

(*) Obligatorio cumplimentar.

Firma y fecha

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, Ctra. Pozuelo, 52, 28220 Majadahonda (Madrid).

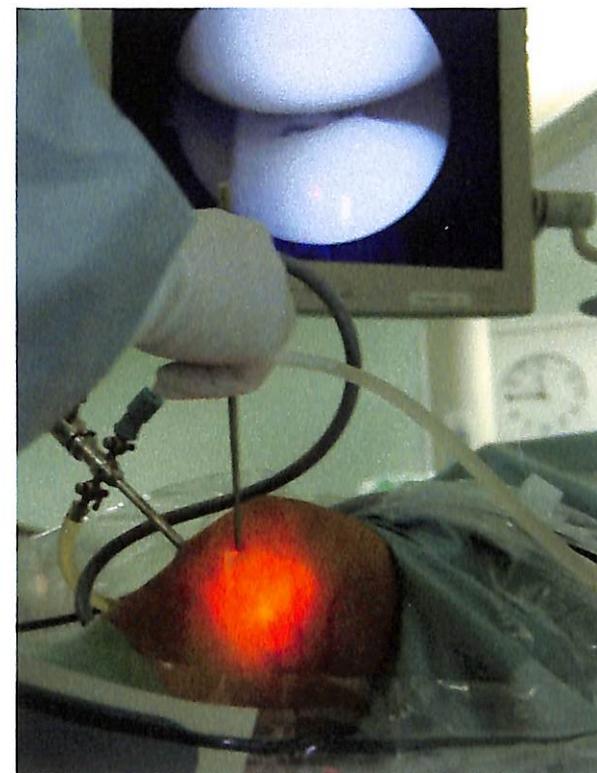


FUNDACIÓN
MAPFRE



**FUNDACIÓN
MAPFRE**

XXVII Curso Teórico-Práctico de Patología de Rodilla



Nivel Básico-Nivel Avanzado

21, 22 y 23 de marzo de 2007

Centro de Rehabilitación FREMAP

Ctra. Pozuelo, 61. 28220 Majadahonda (Madrid)

INFORMACIÓN

www.fundacionmapfre.com/salud



FUNDACIÓN MAPFRE



CALENDARIO PROVISIONAL 2007

MES	DIAS	ACTIVIDAD	LUGAR
Marzo	8 y 9	VII Jornadas MAPFRE sobre Valoración del Daño Corporal	Madrid
	21, 22 y 23	XXVII Curso Teórico-Práctico de Patología de Rodilla Nivel Básico y Nivel Avanzado	Majadahonda (Madrid)
Junio	13, 14 y 15	XXXIV Simposium Internacional de Traumatología y Ortopedia "Nuevos retos en Traumatología Laboral"	Majadahonda (Madrid)
Octubre	26	Jornada de Rodilla: Anclajes de Plastia	Majadahonda (Madrid)
Noviembre	15 y 16	Curso de Hombro	Barcelona
Diciembre	14	Jornada de Mano Traumática	Majadahonda (Madrid)

INFORMACIÓN

www.fundacionmapfre.com/salud