

MAPFRE MEDICINA

ISSN: 1130-5665

MAMEEG 18 (3) 153-224 (2007)

ÍNDICE CONTENTS

154

CORRELACIÓN ENTRE LA PRUEBA DE LA MARCHA DE 6 MINUTOS Y LA ECOCARDIOGRAFÍA TRANSTORÁCICA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR TROMBOEMBÓLICA

CORRELATION BETWEEN 6-MINUTE WALKING TEST AND TRANSTHORACIC ECHOCARDIOGRAPHY FOR DIAGNOSING CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION

Jiménez D., Escobar C., Martí D., et al

159

EVALUACIÓN DE LAS OPORTUNIDADES DE MEJORA DE LA VIGILANCIA DE LA SALUD DE LOS TRABAJADORES CON RIESGO ERGONÓMICO

EVALUATION OF OPPORTUNITIES FOR HEALTH SURVEILLANCE IMPROVEMENT IN WORKERS WITH ERGONOMIC RISKS

Maqueda Blasco J., Rodríguez Ortíz de Salazar B., López Sanz E., et al

168

EVALUACIÓN DE LA VIGILANCIA ESPECÍFICA DE LA SALUD DE LOS TRABAJADORES EN LOS SERVICIOS DE PREVENCIÓN DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

EVALUATION OF SPECIFIC MONITORING WORKER'S HEALTH IN PREVENTION SERVICES OF PRINCIPADO DE ASTURIAS

González Estrada R., Guzmán Fernández A., Del Castillo Fernández P., et al

175

DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER DE PRÓSTATA. ¿BENEFICIOS DE SU INCLUSIÓN EN EL PROTOCOLO DE VIGILANCIA DE LA SALUD?

PRECOCIOUS DETECTION OF THE PROSTATE CANCER. BENEFITS OF ITS INCLUSION IN THE PROTOCOL OF MONITORING OF THE HEALTH?

Ares Camerino A., Sainz Vera B., Puertas Montenegro M., et al

180

ANGIOGÉNESIS TERAPÉUTICA EN PACIENTES CON ISQUEMIA CRÍTICA CRÓNICA DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES

THERAPEUTICAL ANGIOGENESIS IN PATIENTS WITH CRITICAL LEG ISCHEMIA

Barros M. B., González Porras J. R., Sánchez-Guijo F. M., et al

190

FACTORES DE RIESGO DE DAÑO A ÓRGANO DIANA POR HIPERTENSIÓN ARTERIAL

RISK FACTORS OF TARGET ORGAN DAMAGE CAUSED BY HYPERTENSION

Álvarez Aliaga A., Rodríguez Blanco L.H., Fonseca Aguilera A.A., et al

201

IMPlicación de factores neurotróficos en la transdiferenciación neuronal de células madre mesenquimales adultas

IMPLICATION OF NEUROTROPHIC FACTORS IN THE NEURONAL TRANSDIFFERENTIATION OF ADULT MESENCHYMAL STEM CELLS

Zurita M., Aguayo C., Oya S., et al

209

TIROIDES LINGUAL COMO CAUSA DE HIPERTIROIDISMO LINGUAL THYROID PRESENTING AS HYPERTHYROIDISM

Moral Pascual J. M., García Méndez P., Bartolomé Villar A., et al

212

NEUMOMEDIASTINO EN INMIGRANTES: PRESENTACIÓN DE 3 CASOS DE UNA MISMA PATERA

PNEUMOMEDIASTINUM IN IMMIGRANTS: PRESENTATION OF THREE CASES IN THE SAME BOAT

Suárez Ortega S., Alvarez Díaz X., Rezola Sáez F., et al

215

CALCIFICACIONES Y DIENTES COMO HALLAZGO RADIOLÓGICO EN DOS CASOS DE LUMBALGIA DE CARÁCTER MUSCULAR

CALCIFICATIONS AND TEETH, RADIOLOGICAL FINDINGS IN 2 CASES WITH MECHANICAL LOW BACK PAIN

Moral Pascual J. M., García Méndez P., Bartolomé Villar A., et al

219

LINFOMA PRIMARIO DE BAZO DE PRESENTACIÓN ASINTOMÁTICA

ASYMPTOMATIC PRIMARY LYMPHOMA OF THE SPLEEN

Carvajal Balaguera J., Simón González M. L., Oliart Delgado de Tórres S., et al



FUNDACIÓN
MAPFRE



9^a Jornada de Cirugía de la Mano «Tratamiento de la mano traumática»

Viernes 14 de diciembre de 2007

Programa preliminar

08:00 - 08:15	Entrega de documentación
08:15 - 08:30	Presentación e inauguración F. López-Oliva. Hospital FREMAP - Majadahonda (Madrid)
	J. M. Abad. Hospital FREMAP - Majadahonda (Madrid)
08:30 - 11:30	Actualizaciones del tratamiento de la mano traumática Moderador: R. Cancelo. Ibermutuamur - Sevilla
08:30 - 08:50	Manejo inicial de la mano traumática A. Fuentes. Hospital FREMAP - Majadahonda (Madrid)
08:50 - 09:10	Valoración funcional y de secuelas de la mano traumática M. Miranda. Hospital FREMAP - Majadahonda (Madrid)
09:10 - 09:30	Fracturas-luxaciones del carpo M. García Elías. Instituto Kapian - Barcelona
09:30 - 09:50	Reconstrucción del pulgar F. del Piñal. Práctica privada y Mutua Montañesa - Santander
09:50 - 10:10	Fracturas de alta energía del radio distal M. del Cerro. Hospital G. U. Gregorio Marañón - Madrid
10:10 - 10:30	Lesiones nerviosas M. Cuadros. Hospital U. Carlos Haya - Málaga
10:30 - 10:50	Lesiones tendinosas A. García-López. Hospital General Universitario de Elche - Alicante
10:50 - 11:10	Inyecciones de alta presión P. J. Delgado. Hospital FREMAP - Majadahonda (Madrid)
11:10 - 11:30	Discusión
11:30 - 12:00	Café
12:00 - 12:30	Conferencia Evolución histórica en el manejo de la mano traumática C. Irisarri. Centro Médico El Castro - Vigo
12:30 - 14:30	Mesa de expertos. Reimplantes: indicaciones, controversias y reflexiones Moderador: J. M. Abad. Hospital FREMAP - Majadahonda (Madrid) Participantes: F. del Piñal. Práctica privada y Mutua Montañesa - Santander P. Cavadas. Práctica privada. Valencia C. Casado. Hospital Universitario La Paz - Madrid J. M. Rodríguez Vegas. Hospital FREMAP - Majadahonda (Madrid) J. L. De Haro y M. A. Arilla. Hospital Asepeyo - Coslada (Madrid)
14:30	Clausura y clausura. Cocktail de despedida

www.fundacionmapfre.com/salud

Editor: Carlos Álvarez Jiménez
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. 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

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 dos 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 91 626 58 25 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 • 915 816 419

Seleccione la/s revista/s que desea recibir:

MAPFRE MEDICINA PATOLOGÍA DEL APARATO LOCOMOTOR

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, Monte del Pilar, s/n. 28023 El Plantío - Madrid - España.

Editorial

Infecciones hospitalarias

Las infecciones hospitalarias suponen un auténtico reto para gerentes, administradores, médicos, enfermeras y, en general, a todo el conjunto de los profesionales hospitalarios. Doscientos cincuenta años después de que Peter Frank evidenciara las enfermedades «adquiridas en el hospital», la infección nosocomial sigue siendo un problema. Se citan como cifras de infección hospitalaria entre el 5-10% de los ingresos, con una distribución similar a la siguiente: urinaria 40%; quirúrgica 25%; respiratoria 15%; cutánea 5% y bacteriemias 10%.

En el Reino Unido se ha publicado que la infección hospitalaria supone un millón de estancias suplementarias por año, con una mortalidad de cerca del 50% en períodos de hospitalización largo y de un 25% en períodos cortos de hospitalización.

El enfermo afecto de una infección hospitalaria presenta tres aspectos importantes: humano, se sobreañade una enfermedad al paciente con aumento de sufrimiento y, a veces, la muerte; social, se alarga su estancia en el hospital y por tanto su reincisión familiar y laboral y al mismo tiempo ocupa una cama que puede precisar otro paciente; económica, al prolongarse la estancia y aparecer una nueva enfermedad, se producen nuevas exploraciones que aumentan los costes de la enfermedad.

El uso indiscriminado de antibióticos, desinfectantes y antisépticos, desembocan en una flora bacteriana multiresistente, responsable de la infección hospitalaria. Al mismo tiempo el relajamiento de las normas más elementales de Higiene Hospitalaria, convierten al hospital en un marco idóneo para la reproducción de los gérmenes hospitalarios. Se ha dicho de los antibióticos que eran los antitérmicos del siglo XX y, por desgracia, en el XXI la indicación de su prescripción es aún, cuanto menos, poco precisa.

Como respuesta a este problema surgen los Comités de Infecciones con las misiones de prevención de infecciones, análisis de los datos clínicos y microbiológicos de la patología infecciosa en el caso en que se origine, elaborando las normas epidemiológicas adecuadas para evitar al máximo que estos procesos se repitan. La función docente hacia la formación epidemiológica de médicos, enfermeras, auxiliares, etc. ha de ser continuada y viva.

Ha pasado la época del triunfalismo ante las infecciones que supuso el descubrimiento de los antibióticos y el problema ha de considerarse en su justa medida. La infección nosocomial ha de interpretarse como una nueva forma de hospitalismo, con los centros convertidos en nichos ecológicos especializados. Especialización consistente en constituir un riesgo para el paciente, similar al de los enfermos que en tiempos pretéritos ingresaban en el hospital.

Se ha de ser sumamente cuidadoso en las profilaxis quirúrgicas, tan extendidas hoy día, con implantes, prótesis, válvulas, etc. Los protocolos han de entenderse en su justo término, no olvidando al paciente como un todo y diferenciando profilaxis y tratamiento, sobre todo en cuanto a la duración de la prescripción.

Los protocolos no han de hacernos olvidar los principios de Semmelweis y de Lister con relación a la asepsia y antisepsia tan válidos como cuando fueron enunciados.

Correlación entre la prueba de la marcha de 6 minutos y la ecocardiografía transtorácica en el diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar tromboembólica

Correlation between 6-minute walking test and transthoracic echocardiography for diagnosing chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Jiménez D.¹, Escobar C.², Martí D.²,
Díaz G.³, Sueiro A.¹

¹ Servicio de Neumología, Hospital Ramón y Cajal. Madrid

² Unidad de Ecocardiografía. Servicio de Cardiología,
Hospital Ramón y Cajal. Madrid

³ Servicio de Neumología. Hospital La Zarzuela. Madrid

RESUMEN

Objetivo: El objetivo de este estudio fue el evaluar la capacidad de la prueba de la marcha de 6 minutos (6MWT) para predecir hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC) en una cohorte de pacientes con diagnóstico confirmado de tromboembolia de pulmón (TEP).

Material y métodos: Se incluyó prospectivamente en el estudio a todos los pacientes diagnosticados de TEP aguda sintomática en un hospital universitario terciario. Se realizó en todos ellos una ecocardiografía transtorácica y una prueba de la marcha de 6 minutos a las 4 semanas del diagnóstico de TEP. Se analizó la correlación entre la distancia recorrida en el 6MWT y los hallazgos ecocardiográficos.

Resultados: Se estudiaron 86 pacientes con diagnóstico de TEP aguda sintomática. Dieciséis pacientes (19%) presentaron HPTC definida por una presión sistólica pulmonar (PSP) igual o mayor a 30 mm Hg. Con un punto de corte de 300 metros, el valor predictivo negativo del 6MWT para predecir HPTC fue del 93% (IC 95%: 85-100), y el cociente de probabilidad negativo fue de 0.3 (IC 95%: 0.1-1). Existió una correlación estadísticamente significativa entre la PSP determinada por ecocardiografía transtorácica y la distancia en metros recorrida en el 6MWT ($r = 0.79$; $P < 0.001$).

Conclusiones: Existe una correlación significativa entre la presión sistólica pulmonar determinada por ecocardiografía transtorácica y la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos.

Palabras clave:

Tromboembolia de pulmón. Hipertensión pulmonar. Prueba de la marcha de 6 minutos.

MAPFRE MEDICINA, 2007; 18 (3): 154-158

Correspondencia:
D. Jiménez Castro
Servicio de Neumología. Hospital Ramón y Cajal
Dpto. de Medicina. Universidad de Alcalá de Henares. 28034 Madrid
djc_69_98@yahoo.com

ABSTRACT

Purpose: To determine the diagnostic yield of the 6-minute walking test (6MWT) to predict chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTPH) in a cohort of patients with acute pulmonary embolism (PE).

Methods: The study population included consecutive patients with confirmed diagnosis of acute symptomatic PE. All patients underwent transthoracic echocardiography and 6MWT 4 weeks after diagnosis. The correlation between the distance walked in the 6MWT and the echocardiographic findings was analyzed.

Results: Of the 86 study patients, 19% had a diagnosis of pulmonary hypertension, defined by a systolic pulmonary pressure equal or greater than 30 mm Hg. With a predefined cut-off point of 300 hundred metres, the negative predictive value of the 6MWT for CTPH was 93% (95% CI, 85-100). The negative likelihood ratio was 0.3 (95% CI, 0.1-1). There was a significant correlation between the systolic pulmonary pressure measured by transthoracic echocardiography and the distance walked in the 6MWT ($r = 0.79$; $P < 0.001$).

Conclusions: There is a significant correlation between the systolic pulmonary pressure measured by transthoracic echocardiography and the distance walked in the 6MWT.

Key words:

Pulmonary embolism. Pulmonary hypertension. 6MWT.

Jiménez D., Escobar C.,
Martí D., et al.

El test de la marcha de 6 minutos como predictor de hipertensión arterial pulmonar

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC) se ha considerado clásicamente una complicación infrecuente de la tromboembolia de pulmón (TEP), asociada a una morbimortalidad significativa (1-3). Sin embargo, Pengo et al. han demostrado recientemente una incidencia de HPTC de un 4% en los dos primeros años de seguimiento de pacientes con un primer episodio de TEP (4).

La ecocardiografía transtorácica constituye la técnica diagnóstica de elección de la HPTC. No obstante, se trata de una técnica no disponible en todos los medios, costosa y dependiente de operador. Por el contrario, en el campo de la cardiología el ejercicio físico ha adquirido un protagonismo significativo como método de diagnóstico y de evaluación de los pacientes a través de las pruebas de esfuerzo (5, 6). En este sentido, el test de la marcha de los 6 minutos (6MWT) es una prueba muy sencilla, reproducible, y que no requiere un equipamiento costoso (7). Se ha demostrado una correlación entre la distancia recorrida en el 6MWT y el consumo máximo de O_2 de los pacientes con insuficiencia cardíaca (8).

El objetivo del presente estudio fue el de evaluar prospectivamente la capacidad del 6MWT para predecir la HPTC determinada por ecocardiografía transtorácica en una cohorte de pacientes consecutivos con diagnóstico confirmado de TEP.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Se realizó un estudio prospectivo de cohorte en un Hospital terciario universitario entre enero y diciembre de 2006.

Pacientes y criterios de selección

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes diagnosticados consecutivamente de TEP aguda sintomática en el Servicio de Urgencias del Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España. El diagnóstico de TEP se confirmó mediante el hallazgo en la angioTC de un defecto intraluminal parcial

rodeado de contraste o una oclusión completa de una arteria pulmonar en dos cortes consecutivos de TC (9). El diagnóstico de TEP mediante gammagráfía de ventilación/perfusión se realizó en los casos de alta probabilidad definidos según criterios PIOPED (10) (al menos un defecto de perfusión segmentario o dos subsegmentarios con ventilación normal), o en los casos con sospecha clínica de TEP, gammagráfía no concluyente y ecografía de miembros inferiores diagnóstica que mostrase un defecto de compresibilidad de la luz venosa como signo de trombosis venosa profunda (TVP).

Intervenciones

Los pacientes fueron tratados con HBPM a dosis ajustadas al peso del paciente cada 12 horas durante un mínimo de cinco días. Se inició la administración de antagonistas de la vitamina K junto con la HBPM entre el primer y el tercer día de tratamiento y la HBPM fue interrumpida cuando el INR era estable y superior a 2,0. La monitorización de los niveles de INR se realizó de acuerdo con las prácticas locales del centro.

Ecocardiografía transtorácica

Se realizó una ecocardiografía transtorácica a todos los pacientes a las 4 semanas del diagnóstico de TEP. Las ecocardiografías fueron interpretadas por cardiólogos sin información sobre las características clínicas de los pacientes. Se consideró el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar en los pacientes con una presión sistólica pulmonar (PSP) igual o mayor a 30 mm Hg (11).

Test de la marcha de 6 minutos

El 6MWT fue realizado en todos los pacientes el mismo día de la realización de la ecocardiografía transtorácica. Los pacientes fueron instruidos para caminar a lo largo de un pasillo llano de 50 metros con la intención de cubrir la máxima distancia posible. El incentivo verbal durante la prueba se realizó cada minuto utilizando sólo las frases recomendadas por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) (12), y evitando estímulos gestuales.

Jiménez D., Escobar C., Martí D., et al.

El test de la marcha de 6 minutos como predictor de hipertensión arterial pulmonar

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como media + desviación estándar y se comparan con el test de la t de Student para datos emparejados y no emparejados. Las variables categóricas se representan como porcentajes y se comparan con el test de la chi cuadrado, o con el test exacto de Fisher en caso necesario. La correlación entre el 6MWT y los parámetros ecocardiográficos se determinó utilizando el coeficiente de correlación de Pearson. Los valores de p inferiores a 0,05 fueron considerados estadísticamente significativos. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 11.5.

RESULTADOS

Entre Enero de 2006 y Noviembre de 2006 se ha diagnosticado a 94 pacientes de TEP aguda sintomática en el Servicio de Neumología del Hospital Ramón y Cajal. En 6 pacientes no se pudo realizar la ecocardiografía transtorácica a las 4 semanas después del diagnóstico de TEP. Dos pacientes fueron perdidos en el seguimiento. La población final consistió en 86 pacientes (91%) con diagnóstico de TEP aguda sintomática.

Diecisésis pacientes (19%) presentaron criterios ecocardiográficos de hipertensión pulmonar. Las características de los pacientes con o sin criterios ecocardiográficos de hipertensión pulmonar se comparan en la Tabla 1. El hallazgo de algún sig-

TABLA 1. Características basales de los 86 pacientes, de acuerdo con la presencia o ausencia de hipertensión pulmonar

	Hipertensión N = 16	No hipertensión N = 70	Odds ratio (95% IC)	P
Características clínicas,				
Edad > 65 años	4 (21%)	41 (58%)	0.2 (0.1-0.8)	0.02
Sexo varón	9 (56%)	38 (54%)	1.1 (0.4-3.2)	0.9
Factores de riesgo para ETEV,				
Cáncer	2 (12%)	12 (17%)	0.7 (0.1-3.4)	0.9
Cirugía	1 (6%)	7 (17%)	0.6 (0.1-5.2)	0.5
Inmovilización > 4 días	3 (19%)	20 (29%)	0.6 (0.1-2.2)	0.6
ETEV previa	0 (0%)	9 (13%)	-	0.3
Comorbilidad,				
EPOC	3 (19%)	10 (14%)	1.4 (0.3-5.7)	0.9
Insuficiencia cardiaca	3 (19%)	14 (20%)	0.9 (0.2-3.7)	0.8
Presentación clínica,				
Síncope	6 (38%)	12 (17%)	2.9 (0.9-9.5)	0.1
Disnea	11 (69%)	40 (57%)	1.6 (0.5-5.2)	0.5
Dolor torácico	3 (19%)	38 (54%)	0.2 (0.1-0.7)	0.02
Frecuencia cardíaca > 100 lpm	5 (31%)	19 (27%)	1.2 (0.4-4.0)	0.9
PO2 < 60 mm Hg	8 (50%)	39 (56%)	0.8 (0.3-2.4)	0.9
Hallazgos electrocardiográficos,				
BRDHH	2 (12%)	10 (14%)	0.9 (0.2-4.4)	0.8
Patrón S1Q3T3	1 (6%)	11 (16%)	0.4 (0-3.0)	0.5
Prueba de la marcha de 6 minutos,				
Distancia recorrida > 300 metros	3 (19%)	38 (54%)	0.2 (0.1-0.7)	0.02

Abreviaturas: ETEV, enfermedad tromboembólica venosa; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; lpm, latidos por minuto; BRDHH, bloqueo rama derecha haz His; TEP, tromboembolia de pulmón; IC, intervalos de confianza.

Jiménez D., Escobar C., Martí D., et al.

El test de la marcha de 6 minutos como predictor de hipertensión arterial pulmonar

TABLA 2. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos del 6MWT para predecir hipertensión pulmonar

	%	IC 95%
Sensibilidad	81	62-100
Especificidad	54	43-66
Valor predictivo positivo	29	16-42
Valor predictivo negativo	93	85-100
Cociente probabilidad positivo	1.9	1.3-2.5
Cociente probabilidad negativo	0.3	0.1-1.0

Abreviaturas: IC, intervalos de confianza.

no de hipertensión pulmonar fue más frecuente en los pacientes menores de 65 años; y cuando el dolor torácico fue el síntoma de presentación de la TEP.

De los 86 pacientes estudiados, 45 (52%) recorrieron menos de 300 metros en el 6MWT: 13 en el grupo con hipertensión pulmonar, y 32 en el grupo con ecocardiografía normal. Por tanto, el 6MWT demostró un alto valor predictivo negativo de mortalidad (93%), pero el valor predictivo positivo fue bajo (Tabla 2).

Nuestro estudio encontró una correlación significativa entre la presión sistólica pulmonar determinada por ecocardiografía transtorácica y la distancia recorrida en el 6MWT ($r = 0.79$; $P < 0.001$) (Figura 1).

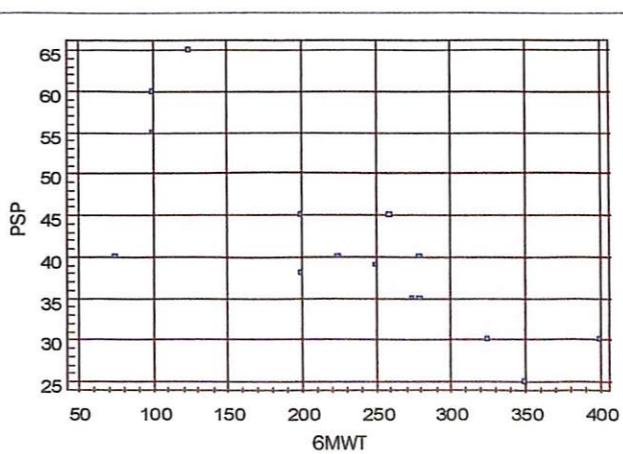


Fig. 1. Correlación entre la presión sistólica pulmonar (PSP) y la distancia recorrida (metros) en el 6MWT en el grupo de pacientes con hipertensión pulmonar.

DISCUSIÓN

Hay dos hallazgos fundamentales que se derivan de este estudio. En primer lugar, la hipertensión pulmonar persiste a las 4 semanas del diagnóstico en un porcentaje significativo de pacientes con TEP aguda sintomática. En segundo lugar, existe una correlación significativa entre la presión arterial pulmonar determinada por ecocardiografía transtorácica y la distancia recorrida en el 6MWT.

Tradicionalmente se había considerado que la hipertensión pulmonar era una complicación poco frecuente de la tromboembolia de pulmón. Sin embargo, en una serie de 223 pacientes con un primer episodio de TEP aguda sintomática la incidencia acumulada de HPTC fue de 1% a los 6 meses, 3,1% al año, y 3,8% a los 2 años (4). En nuestra serie se produjo una incidencia de HPTC extraordinariamente alta (19%) comparada con dos estudios (13, 14), aunque similar a un tercero (15). Dos son los motivos que pueden justificar nuestros resultados. En primer lugar, la ecocardiografía transtorácica se realizó de forma rutinaria a todos los pacientes, con independencia de que refirieran o no síntomas. En segundo lugar, el punto de corte elegido para el diagnóstico de HPTC fue bajo (PSP > 30 mm Hg) (15).

En nuestra experiencia, el valor predictivo negativo para hipertensión pulmonar del 6MWT fue excelente (93%). Sin embargo, el pequeño número de eventos de la serie analizada limita la utilidad práctica de este valor predictivo. En este sentido, el cociente de probabilidad negativo (0.3) indica que el 6MWT aporta escaso valor añadido a la clínica en la selección de pacientes con diagnóstico de TEP para el despistaje de la hipertensión pulmonar tromboembólica.

La edad inferior a los 65 años se asoció de forma estadísticamente significativa al desarrollo de HPTC. Este hallazgo coincide con resultados previamente publicados (4), en los que los pacientes jóvenes presentaron un riesgo mayor de HPCT (con un odds ratio de 1,79 por década de la vida). Los pacientes en los que el episodio trombótico debutó en forma de dolor torácico presentaron un riesgo significativamente menor de desarrollar HPTC. Una posible explicación es que estos pacientes presentan émbolos dista-

les que producen infarto pulmonar, mientras que los grandes émbolos afectan a arterias pulmonares de mayor calibre y aumentan el riesgo de HPTC (16).

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones que deben ser tenidas en cuenta. En primer lugar, el tamaño muestral es insuficiente para extraer conclusiones definitivas sobre la capacidad del 6MWT para predecir HPTC. En segundo lugar, la inclusión de pacientes con comorbilidades que afectan al resultado del 6MWT (enfermedades

articulares, miopatías) puede limitar los resultados obtenidos en nuestra serie.

En conclusión, la HPTC es una complicación frecuente en pacientes diagnosticados de TEP. Aunque existe una correlación significativa entre los resultados de la ecocardiografía transtorácica y los del 6MWT, el cociente de probabilidad negativo obtenido es insuficiente para utilizar la prueba de la marcha de los 6 minutos en el despistaje de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

Referencias bibliográficas

- Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1735-1743.
- Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg* 2000; 37: 165-252.
- Mayer E, Dahm M, Hake U, et al. Mid-term results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1788-1792.
- Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-2264.
- Maroto Montero JM. Prevención secundaria en su rehabilitación y cardiopatía isquémica ¿fantasía o realidad? *Rev Esp Cardiol* 1989; 42: 49-64.
- Meyrs J, Gullestad L, Vagelos R, et al. Clinical, hemodynamic, and cardiopulmonary exercise test determinants of survival in patients referred for evaluation of heart failure. *Ann Intern Med* 1998; 129: 286-293.
- Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 486-492.
- Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ, Dec GW, Disalvo TG. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest* 1996; 110: 325-332.
- Remy-Jardin M, Remy J, Wattinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold-technique-comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992; 185: 381-387.
- PIOPED investigators. Value of ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the prospective investigation of the pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753-2759.
- Rubin LJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 4S-6S.
- Vilaró J. Prueba de marcha de 6 minutos. En: Burges F, Casán P (eds). *Manual SEPAR de procedimientos. Procedimientos de evaluación de la función pulmonar*. Madrid: Permanyer 2004: 100-112.
- Paraskos JA, Adelstein SJ, Smith RE, et al. Late prognosis of acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1973; 289: 55-58.
- Hall RJ, Sutton GC, Kerr IH. Long-term prognosis of treated acute massive pulmonary embolism. *Br Heart J* 1977; 39: 1128-1134.
- Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, et al. Pulmonary embolism. One-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999; 99: 1325-1330.
- Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F, et al. Clinical síndromes and clinical outcome in patients with pulmonary embolism. *Chest* 2006; 130: 1817-1822.

Evaluación de las oportunidades de mejora de la vigilancia de la salud de los trabajadores con riesgo ergonómico en el lugar de trabajo mediante el instrumento AGREE

Evaluation of opportunities for health surveillance improvement in workers with occupational exposure to ergonomic risks through the AGREE instrument

Maqueda Blasco J., Rodríguez Ortiz de Salazar B., López Sanz E., Bermejo García E.

Escuela Nacional de Medicina del Trabajo
Instituto de Salud Carlos III. Madrid

RESUMEN

Objetivos: Identificar las oportunidades para mejorar la vigilancia de la salud de los trabajadores expuestos a riesgo ergonómico.

Material y Métodos: Se aplica el Instrumento AGREE para evaluar seis dimensiones de calidad teórica de los protocolos de vigilancia sanitaria específica de trabajadores expuestos a Manejo de cargas (MC), Posturas Forzadas (PF) y Movimientos repetidos de miembro superior (MRMS), editados por el Ministerio de Sanidad y Consumo. La evaluación se realiza por tres equipos multidisciplinares de evaluadores.

Resultados: Las dimensiones mejor valoradas fueron: Claridad de la presentación, Objetivos y Alcance e Independencia editorial. Mientras que las dimensiones de Participación de los implicados, Rigor en la elaboración y Aplicabilidad recibieron puntuaciones inferiores.

Conclusiones: Las principales oportunidades de mejora identificadas en el proceso de evaluación están relacionadas con los procedimientos de búsqueda de la evidencia, la discusión sobre barreras potenciales a la hora de aplicar las recomendaciones y una mayor implicación de los usuarios potenciales.

Palabras clave:

Instrumento AGREE, vigilancia de la salud, medicina del trabajo, medicina basada en la evidencia, protocolos, guías, trastornos músculo esqueléticos.

ABSTRACT

Aim: to identify the opportunities for the improvement of health surveillance tools in workers exposed to occupational ergonomic risks.

Methods: AGREE instrument has been applied by three multidisciplinary-evaluation teams for the evaluation of six quality domains in the specific health surveillance protocols edited by the Ministry of Health for monitoring workers with an occupational exposition to Handling loads, steering postures and repetitive movements.

Results: Scope and purpose, Clarity and presentation and Editorial independence has been the strong points of the protocols. Stakeholder involvement, Rigor of development and Application represent the weak points of the evaluated protocols.

Conclusions: The main opportunities in order to improve these guidelines are linked with the procedures for identifying scientific evidence, the analysis of difficulties for the implementation of recommendations and a more involvement of potential users of the guide.

Key words:

AGREE Instrument, health surveillance, occupational medicine, evidence based medicine, protocols, guidelines, muscle-skeletal disorders.

Maqueda Blasco J., Rodríguez Ortíz de Salazar B., López Sanz E., et al.

Evaluación de las oportunidades de mejora de la vigilancia de la salud de los trabajadores con riesgo ergonómico

INTRODUCCIÓN

Los problemas de salud derivados de unas condiciones ergonómicas deficientes constituyen una de las primeras causas tanto de enfermedad profesional como de accidente de trabajo.

Los accidentes de trabajo por sobre esfuerzo supusieron en el año 2004, en nuestro país, más del 30% de los accidentes de trabajo con baja ocurridos en jornada de trabajo, que con un total de 274.627 bajas son la primera causa de accidente de trabajo de carácter leve (1).

Si bien el amplio abanico de problemas o trastornos músculo-esqueléticos no queda recogido de forma suficiente en las estadísticas de enfermedades profesionales, las lesiones por fatiga de vainas tendinosas supusieron, el 74,4% del total de enfermedades profesionales notificadas en 2004, siendo la primera causa de enfermedad profesional.

Agrupando otras enfermedades relacionadas con la postura de trabajo este porcentaje asciende a un 85,7%, lo que significa que un total de 24.623 trabajadores sufrieron durante 2004 algún problema derivado de las condiciones ergonómicas del puesto de trabajo o la tarea (2).

Las sucesivas Encuestas Nacionales de condiciones de Trabajo ponen de manifiesto los problemas ergonómicos en las empresas y sus consecuencias. Según datos de la IV Encuesta Nacional de Condiciones de Trabajo los tres motivos de consultas médicas por problemas de salud en el trabajo más prevalentes correspondieron a dolor de espalda (39,3%), dolor de cuello (19,7%) y dolor de miembro superior (13,6%). Así mismo el 30,5% de los trabajadores referían algún tipo de queja en relación al diseño del puesto de trabajo (3).

Los resultados de la V Encuesta Nacional de Condiciones de Trabajo evidencia un empeoramiento de esta situación, en esta última edición el 35,9% de los trabajadores entrevistados manifestaron quejas sobre el diseño del puesto de trabajo. La prevalencia de consulta médica por los anteriores problemas músculo-esqueléticos aumentaron para el dolor de espalda (47%), dolor de cuello (29,3%) y dolor en miembro superior (16,4%) (4).

La Encuesta Europea de Condiciones de Trabajo pone de manifiesto que este problema no es un problema local sino que afecta a la sociedad del

trabajo europea en general, el 33,2% de trabajadores europeos refirieron dolores de columna relacionados con el trabajo, un 22,8% de dolores de cuello y hombros y un 12,9% de dolores de miembro superior (5).

La realidad que reflejan estas cifras pone de manifiesto la necesidad de mejorar los procedimientos de prevención de riesgos laborales relacionados con las condiciones ergonómicas del puesto de trabajo, incluidos los relativos a la detección precoz de los trastornos músculo-esqueléticos.

La necesidad, en general, de mejorar la Vigilancia de la Salud de los Trabajadores se ha puesto de manifiesto en el Libro blanco de Vigilancia de la Salud para la Prevención de Riesgos Laborales, elaborado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, que en su capítulo III contiene un conjunto de propuestas para la mejora de la Vigilancia de la Salud de los Trabajadores, formulándose como objetivo específico la mejora de la calidad de la práctica de la vigilancia específica de la salud de los trabajadores (6).

En este proceso de mejora el procedimiento de consenso y el principio de autoridad, útiles en un momento determinado para la elaboración de guías de vigilancia de la salud, deben dar paso a un procedimiento científico basado en la evidencia científica y su transferencia a la práctica de la Medicina del Trabajo, es decir a una Medicina del Trabajo Basada en la Evidencia (MTBE).

En este trabajo tratamos de identificar las oportunidades de mejora de los protocolos de vigilancia específica de los trabajadores relativos a la vigilancia del riesgo ergonómico, editados por el Ministerio de Sanidad y Consumo, mediante su evaluación a través del Instrumento AGREE.

Las oportunidades identificadas pueden contribuir a impulsar una mayor eficacia de la vigilancia del riesgo ergonómico, y consecuentemente una reducción de las altas cifras de incidencia y prevalencia de los trastornos músculo-esqueléticos.

OBJETIVOS

Este proyecto tiene como objetivo identificar las fortalezas y debilidades de los protocolos de vigilancia específica de los trabajadores expuestos a: Manipulación Manual de Cargas, Posturas Forzadas y Movimientos Repetidos de Miembro Superior

Maqueda Blasco J., Rodríguez Ortíz de Salazar B., López Sanz E., et al.

Evaluación de las oportunidades de mejora de la vigilancia de la salud de los trabajadores con riesgo ergonómico

rior editados por el Ministerio de Sanidad y Consumo, desde los procedimientos de la MBE para la redacción de Guías de Práctica Clínica.

A partir de las debilidades identificadas proponer oportunidades de mejora que contribuyan a mejorar la calidad de los instrumentos de Vigilancia de la Salud de los Trabajadores profesionalmente expuestos a riesgos de naturaleza ergonómica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Como herramienta de evaluación se ha utilizado el Instrumento AGREE en su versión en castellano elaborada por el Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Gobierno Vasco (OSTEBA) siguiendo el protocolo establecido por la Colaboración AGREE.

El Instrumento AGREE es una herramienta genérica de evaluación, elaborada en 1998 por un consorcio de investigación AGREE Colaboration y dirigida a productores y usuarios de guías de práctica clínica en la evaluación de la calidad metodológica de éstas y puede ser aplicado a guías relativas a: diagnóstico, promoción de la salud, tratamiento o cualquier otro tipo de intervención. Los derechos de autor corresponden al St George's Hospital Medical School de Londres y de la versión española a OSTEBA (7).

A través de este instrumento se evalúan veintitrés ítem, distribuidos en seis dimensiones o áreas la calidad, del proceso de elaboración de Guías de Práctica Clínica. Dimensión 1: Alcance y objetivos, Dimensión 2: Participación de los implicados, Dimensión 3: Rigor en la elaboración, Dimensión 4: Claridad en la presentación, Dimensión 5: Aplicabilidad y Dimensión 6: Independencia editorial.

Cada ítem se formula de forma afirmativa, no interrogativa, y se valora en una escala tipo Likert de cuatro categorías ordinales del valor 1 (Muy en desacuerdo) al valor 4 (Muy de acuerdo) según el nivel de acuerdo del evaluador con la afirmación del enunciado.

Para la valoración de cada área el instrumento AGREE establece un procedimiento de puntuación estandarizada del área, que considera: la puntuación obtenida, puntuación máxima posible y puntuación mínima posible y se expresa en valores porcentuales.

Con el objeto de identificar de forma más precisas las fortalezas y debilidades de cada uno de los protocolos evaluados se ha aplicado el procedimiento de puntuación estandarizada para cada uno de los ítem.

Para la interpretación de las puntuaciones estandarizadas se ha realizado una escala simétrica de seis rangos de calidad, correspondiendo a una puntuación estandarizada superior al 90% un rango de Excelencia y a una puntuación inferior al 10% un rango de Muy deficiente.

Además de los veintitrés ítem puntuables el Instrumento AGREE contiene una última pregunta sobre si el evaluador recomendaría o no el uso de la guía en una escala de: -Muy Recomendada -Recomendada con condiciones o modificaciones -No recomendada y No sabe.

Los protocolos de vigilancia sanitaria específica a evaluar fueron: Manipulación manual de cargas (8), Movimientos repetidos de miembro superior (9) y Posturas forzadas (10).

Los protocolos de manipulación de cargas y de movimientos repetidos de miembro superior fueron evaluados, cada uno de ellos, por un grupo multidisciplinar constituido por cinco evaluadores de diferentes ámbitos de la medicina: un médico con experiencia en investigación y/o evaluación de calidad, un médico traumatólogo y tres médicos del trabajo con experiencia en vigilancia de la salud de los trabajadores. El protocolo sobre posturas forzadas fue evaluado por un grupo de cuatro evaluadores con un perfil similar de expertos y en este caso dos médicos de trabajo con experiencia en vigilancia de la salud de los trabajadores (AGREE Colaboration recomienda un mínimo de dos evaluadores).

El panel de evaluadores siguió una sesión teórico-práctica sobre la aplicación del instrumento AGREE impartida por la Dra. Rico responsable de la formación de OSTEBA y encargada de la formación sobre el Instrumento AGREE en nuestro país.

A cada médico evaluador se le facilitó un ejemplar de protocolo a evaluar, un cuestionario de evaluación (en formato impreso y digital) y una guía documentada de aplicación del Instrumento AGREE.

Las evaluaciones recibidas se trataron mediante una hoja de cálculo en excel diseñada para el cálculo de las puntuaciones estándar por área e ítem.

Maqueda Blasco J., Rodríguez Ortíz de Salazar B., López Sanz E., et al.

Evaluación de las oportunidades de mejora de la vigilancia de la salud de los trabajadores con riesgo ergonómico

RESULTADOS

Los resultados ponen de manifiesto un comportamiento similar de los protocolos evaluados, si bien las puntuaciones estandarizadas difieren, existe una coincidencia en las dimensiones mejor valoradas y en aquellas que reciben una menor puntuación.

La dimensión 1 representa el Alcance y Objetivos del protocolo, ha sido mejor valorada en el protocolo de movimientos repetidos y peor en el protocolo de posturas forzadas (gráfico 1). En ningún protocolo alcanzó una puntuación de 50%, ni inferior al 30%, lo que la sitúa en un punto intermedio dentro de la escala de calidad teórica. Es la segunda dimensión mejor valorada en los protocolos de posturas forzadas y movimientos repetidos y como tercera en el protocolo de manipulación manual de cargas (Tabla 1).

La concreción o correcta especificación de los objetivos generales de la guía es el componente de esta dimensión peor calificado, en los tres protocolos, si bien sólo en el protocolo de manipulación de cargas obtiene una puntuación inferior al 30% (Tabla 2).

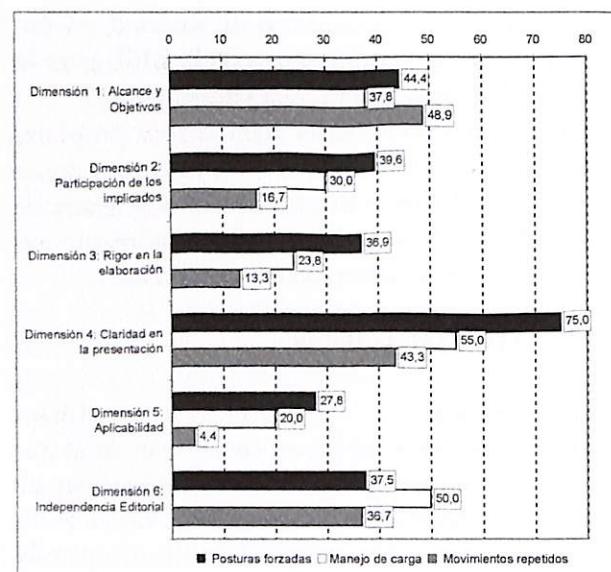


Fig.1. Puntuación estandarizada (%) por tipo de protocolo y dimensión de calidad.

La dimensión 2, relativa a la Participación de los Implicados, ha sido mejor valorada en el protocolo de posturas forzadas y peor en el protocolo de movimientos repetidos de miembro superior (figura 1). En los protocolos de posturas

TABLA 1. Distribución de los protocolos y dimensiones evaluadas según orden de puntuación obtenida

Nº de orden según puntuación obtenida	Dimensión 1 Alcance y Objetivos	Dimensión 2 Participación de los implicados	Dimensión 3 Rigor en la elaboración	Dimensión 4 Claridad en la presentación	Dimensión 5 Aplicabilidad	Dimensión 6 Independencia Editorial
1				Manipulación de Cargas		
				Posturas Forzadas		
				Movimientos Repetidos		
2	Posturas Forzadas					
	Movimientos Repetidos					
3	Manipulación de Cargas	Posturas Forzadas				Movimientos Repetidos
4	Manipulación de Cargas	Movimientos Repetidos				Posturas Forzadas
5	Manipulación Manual de Cargas	Posturas Forzadas	Movimientos Repetidos			
6	Manipulación de Cargas	Posturas Forzadas	Movimientos Repetidos			

Maqueda Blasco J., Rodríguez Ortíz de Salazar B., López Sanz E., et al.

Evaluación de las oportunidades de mejora de la vigilancia de la salud de los trabajadores con riesgo ergonómico

TABLA 2. Ítems de la evaluación AGREE que han obtenido una puntuación estandarizada inferior al 30%

Dimensión	Protocolo Manipulación de Cargas	Protocolo Posturas Forzadas	Protocolo Movimientos Repetidos
1	(ítem 2) Los aspectos clínicos cubiertos por la guía están específicamente descritos		
2	(ítem 4) El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	(ítem 4) El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	
3	(ítem 5) Se han tenido en cuenta los puntos de vista del paciente y sus preferencias	(ítem 5) Se han tenido en cuenta los puntos de vista del paciente y sus preferencias	
	(ítem 7) La guía ha sido probada entre los usuarios diana	(ítem 7) La guía ha sido probada entre los usuarios diana	
	(ítem 8) Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	(ítem 8) Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	
	(ítem 9) Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	(ítem 9) Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	
	(ítem 10) Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	(ítem 10) Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	
4	(ítem 11) Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, efectos secundarios y riesgos	(ítem 11) Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, efectos secundarios y riesgos	
	(ítem 12) Hay relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basa	(ítem 12) Hay relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basa	
	(ítem 14) Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	(ítem 14) Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	
		(ítem 19) Se han discutido las barreras organizativas potenciales a la hora de aplicar las recomendaciones	
5		(ítem 20) Han sido considerados los costes potenciales de la aplicación de las recomendaciones	
		(ítem 21) La guía ofrece una relación de criterios clave con el fin de realizar monitorización	
		(ítem 23) Se han registrado los conflictos de intereses de los miembros del grupo de desarrollo	

Maqueda Blasco J., Rodríguez Ortíz de Salazar B., López Sanz E., et al.

Evaluación de las oportunidades de mejora de la vigilancia de la salud de los trabajadores con riesgo ergonómico

forzadas y manejo de carga se sitúa dentro del rango de muy mejorable y en el protocolo de movimientos repetidos queda situada como dimensión deficiente. Se sitúa como tercera dimensión mejor valorada en el protocolo de posturas forzadas y en cuarto lugar en los protocolos de movimientos repetidos y manipulación manual de cargas (Tabla 1).

La consideración de los puntos de vista de los pacientes y realizar un pre-test entre los usuarios diana son los dos aspectos de este componente peor calificados en los tres protocolos evaluados (Tabla 2). La no visibilidad de que el grupo que desarrolla la guía incluye a todos los grupos profesionales relevantes ha obtenido valores de puntuación estandarizada inferior al 30% en los protocolos de Manipulación de cargas y Movimientos repetidos.

La dimensión 3, relativa a Rigor en la elaboración, ha sido mejor valorada en el protocolo de posturas forzadas y peor en el protocolo de movimientos repetidos de miembro superior (gráfico 1). En el protocolo de posturas forzadas se sitúa como dimensión muy mejorable y en los protocolos de movimientos repetidos y manejo de carga se sitúa dentro del rango de deficiente. Es la segunda dimensión peor valorada en los tres protocolos (Tabla 1).

La falta de métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, la descripción de los métodos para formular las recomendaciones y de los criterios para seleccionar la evidencia y la relación entre recomendación y evidencia son los aspectos de este componente peor calificados en los tres protocolos evaluados, obteniendo una puntuación estandarizada por debajo del 30% en los

protocolos de Manipulación de cargas y Movimientos repetidos (Tabla 2).

La dimensión 4, relativa a Claridad en la presentación, ha sido mejor valorada en el protocolo de posturas forzadas y peor en el protocolo de movimientos repetidos de miembro superior (gráfico 1). En el protocolo de posturas forzadas se sitúa como dimensión buena, en el protocolo de manejo de carga se sitúa como dimensión mejorable y en el protocolo de movimientos repetidos se sitúa dentro del rango de muy mejorable. Es la dimensión mejor valorada en los tres protocolos (Tabla 1). Ninguno de sus componentes es valorado con puntuaciones por debajo del 30%.

La dimensión 5, relativa a Aplicabilidad de la guía, ha sido mejor valorada en el protocolo de posturas forzadas y peor en el protocolo de movimientos repetidos de miembro superior (gráfico 1). En el protocolo de posturas forzadas y manejo de cargas se sitúa como dimensión deficiente y en el protocolo de movimientos repetidos se sitúa dentro del rango de muy deficiente. Es la dimensión peor valorada en los tres protocolos (Tabla 1).

La falta de discusión a cerca de las potenciales barreras organizativas de cara a aplicar las recomendaciones y la no consideración de los costes potenciales derivados de la aplicación de las recomendaciones son los aspectos de este componente peor calificados en los tres protocolos evaluados, con valores inferiores al 30% (Tabla 2).

La dimensión 6, relativa a Independencia editorial, ha sido mejor valorada en el protocolo de manejo de cargas y peor en el protocolo de movimientos repetidos de miembro superior (gráfico 1). En el protocolo de manejo de cargas se sitúa como dimensión mejorable y en los protocolos de

TABLA 3. Opinión de los evaluadores acerca de la recomendación de la utilización del protocolo evaluado

	Protocolo Manipulación de Cargas	Protocolo Posturas Forzadas	Protocolo Movimientos Repetidos
Muy recomendado	1		
Recomendado (con condiciones o modificaciones)	3	3	2
No recomendado	1		2
No opina		1	1
Evaluadores	5	4	5

Maqueda Blasco J., Rodríguez Ortíz de Salazar B., López Sanz E., et al.

Evaluación de las oportunidades de mejora de la vigilancia de la salud de los trabajadores con riesgo ergonómico

posturas forzadas y movimientos repetidos se sitúa dentro del rango de muy mejorable. Se sitúa como segunda dimensión mejor valorada en el protocolo de manipulación de cargas, tercera en el protocolo de movimientos repetidos y cuarta en el protocolo de posturas forzadas (Tabla 1).

La falta de constatación de registro de conflicto de intereses de los miembros del grupo de desarrollo es el aspecto de este componente peor calificado en los tres protocolos, con una puntuación inferior al 30% en los protocolos de posturas forzadas y movimiento repetidos de miembro superior (Tabla 2).

Con respecto a la valoración general del protocolo (Tabla 3) los resultados de la evaluación ponen de manifiesto que nueve de los catorce evaluadores valoraron los protocolos como recomendables, si bien de los nueve, ocho expresaron la necesidad de modificaciones, dos evaluadores no se pronunciaron en realización a este aspecto y tres evaluadores consideraron el protocolo evaluado como no recomendable: uno en caso del protocolo de manejo de cargas y dos en caso del protocolo de movimientos repetidos de brazo.

CONCLUSIONES

La evaluación mediante AGREE no valora la validez científica del contenido de los protocolos sino la visibilidad de la sistematica seguida para su confección a partir de la presentación de la información que contienen.

El grado de recomendación dado por los evaluadores a los protocolos relativos a manejo de cargas y posturas forzadas ha sido recomendado con condiciones y/o modificaciones, el grado de recomendación ha sido más débil para el protocolo de movimientos repetidos de miembro superior en el que dos de los cuatro evaluadores lo ha calificado como no recomendable.

Si bien los protocolos analizados son mejorables en las seis dimensiones de calidad contempladas en el Instrumento AGREE, las dimensiones de: Aplicabilidad, Rigor en la elaboración y Participación de los implicados, quedan identificadas, dentro de los tres protocolos, como las aspectos prioritarios de mejora.

Un proceso de mejora de los protocolos evaluados debe conservar los procedimientos de trabajo

que ha garantizado su independencia editorial, aspecto que la evaluación ha evidenciado como positivo, si bien debe expresarse de forma más concreta la existencia o no de conflicto de intereses de los redactores de la guía.

El principal punto débil ha sido el relacionado con la Aplicabilidad. La formulación de recomendaciones debe acompañarse de un análisis de las potenciales barreras organizativas que pueden surgir en su aplicación, aspecto que debe ser analizado en lo que se refiere a su repercusión sobre el trabajador, la organización del trabajo y/o la propia organización de la prevención de riesgos laborales así como los costes que impliquen su puesta en práctica.

La aplicación efectiva de las recomendaciones debe estar garantizada mediante el establecimiento de criterios que permitan auditar su grado de cumplimiento.

La Transparencia Científica, constituye otro punto de mejora, al objeto de que el usuario conozca los criterios empleados por los autores para la búsqueda y selección de la evidencia, y los métodos para la formulación de las recomendaciones, así como el establecimiento de un procedimiento para la actualización de sus contenidos.

La Evidencia Científica debe ser más manifiesta y las recomendaciones basadas en esta Evidencia presentadas de forma más interrelacionada y más fácilmente identificables en el texto del protocolo, describiendo además los beneficios que el trabajador obtiene en términos de salud y los posibles efectos no deseados.

Realizar un periodo de prueba, por parte de los usuarios diana, previo a la puesta a disposición de los profesionales de vigilancia de la salud en la empresa, es un aspecto que por su relevancia constituye una oportunidad de mejora claramente identificada por los evaluadores, al mismo tiempo que abre una vía de participación de los profesionales potencialmente usuarios del mismo, vía que establece una garantía de aproximación entre el protocolo y las necesidades de estos profesionales.

La dimensión que mejor valoración ha recibido ha sido la referida a la Claridad en la presentación. La claridad de las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición ha resultado ser su punto fuerte.

Maqueda Blasco J., Rodríguez Ortiz de Salazar B., López Sanz E., et al.

Evaluación de las oportunidades de mejora de la vigilancia de la salud de los trabajadores con riesgo ergonómico

La identificación de recomendaciones claves y la especificidad o no ambigüedad de las recomendaciones, son puntos, que aún siendo bien valorados, son susceptibles de mejora.

DISCUSIÓN

Hasta la fecha actual existen pocas referencias de utilización del Instrumento AGREE en la evaluación de guías o protocolos dentro del ámbito de la medicina del trabajo.

Jeffrey R. Cates y col (11) aplican el instrumento AGREE para la evaluación de las Guías prácticas de Medicina del Trabajo del American Collage of Occupational and Environmental Medicine (ACOEM), de los nueve temas tratados en estas guías siete correspondían al aparato locomotor.

Los resultados de nuestra evaluación son relativamente coincidentes con los resultados de Jeffrey R. Cates. En las guías evaluadas por este autor las dimensiones que recibieron una puntuación estandarizada menor fueron: la dimensión 3 relativa al rigor de la elaboración, dimensión 6 relativa a la Independencia editorial y dimensión 5 relativa a la Aplicabilidad de las recomendaciones. En nuestro caso las dimensiones 3 y 5 fueron las que obtuvieron una menor puntuación estandarizada.

La valoraciones más altas fueron otorgadas a la dimensión relativa al Alcance y Objetivos de la guía y a la dimensión relativa a la Claridad y Presentación, situación similar a nuestro estudio.

La variabilidad de las puntuaciones otorgadas por los evaluadores en el estudio de Jeffrey R. Cates es menor que la variabilidad de puntuación existente en nuestro estudio, lo que puede deberse al hecho de que nosotros hemos trabajado con un grupo de evaluadores diferente para cada uno de los protocolos evaluados.

J.B. Staal y col (12) utilizan también el Instrumento AGREE para la evaluación y comparación de seis guías de medicina del trabajo relativas a dolor lumbar, procedentes de seis países diferentes. El resultado de su estudio identifica como aspectos débiles en todas las guías evaluadas la siguientes dimensiones:

• Dimensión 5 relativa a la Aplicabilidad (barreas organizativas y costes potenciales en la aplicación de las recomendaciones).

• Dimensión 3 relativa al Rigor en su elaboración (revisión de la guía por expertos externos antes de su publicación, inclusión de un procedimiento de actualización de la guía y la descripción clara de los métodos utilizados para la formulación de las recomendaciones). Salvo en el caso de la guía correspondiente al Reino Unido cuyas recomendaciones están basadas en un revisión sistemática de la evidencia, publicada por G. Waddell y A.K. Burton (13).

• Dimensión 6 relativa a la independencia editorial. Las coincidencias encontradas en estos estudios de evaluación, realizados en marcos geográficos diferentes, sobre guías que afectan a la práctica de los profesionales de la salud en el trabajo, ponen de manifiesto la escasa utilización por parte de la Medicina del Trabajo de los procedimientos científicos para la identificación de la evidencia y por lo tanto llegar a una movilización suficiente del conocimiento científico para la resolución de los problemas de salud del trabajador y en concreto de los trastornos musculo-esqueléticos.

Los estudios de campo llevados a cabo por Verbeek J.H. y col. (14), Franco G. y Monduzzi G. (15) y Schaafsman F. y col. (16) sobre la aplicación de los principios de la MBE a ámbitos concretos de la práctica de la Medicina del trabajo ponen de manifiesto que la práctica de una MTBE es válida y factible.

Las aportaciones que puede realizar una MTBE a una mayor eficacia del médico en la protección de la salud del trabajador han sido puestas de manifiesto por diferentes autores (17,18, 19 y 20) y en particular para la elaboración de guías de práctica de la Medicina del Trabajo bajo un procedimiento de calidad, sistemático y basado en la evidencia (21).

AGRADECIMIENTOS

Dra. Itziar Beunza, Dra. Isabel Cejudo, Dra. Reyes de La Cerda, Dr. Luis Cotarelo, Dr. Fernando Dujo, Dra. Esperanza Escortell, Dra. Rosa Elena Gañet, Dra. Ana Isabel González, Dr. Antonio Iniesta, Dra. Susana Lorenzo, Dr. Rafael Llopis, Dr. Francisco Javier Sainz, Dr. Jesús Sánchez y Dra. Carmen Serrano.

Maqueda Blasco J., Rodríguez Ortiz de Salazar B., López Sanz E., et al.

Evaluación de las oportunidades de mejora de la vigilancia de la salud de los trabajadores con riesgo ergonómico

Referencias bibliográficas

1. Accidentes de Trabajo con baja, según gravedad, por forma o contacto con la que se produjeron. Anuario de Estadísticas Laborales y de Asuntos Sociales 2004 [fecha de acceso 30 de enero de 2006]. URL disponible en <http://www.mtas.es/estadisticas/anuario2004/ATE/index.htm>.
2. Enfermedades profesional, según gravedad, por tipo de enfermedad. Anuario de Estadísticas Laborales y de Asuntos Sociales 2004 [fecha de acceso 30 de enero de 2006]. URL disponible en <http://www.mtas.es/estadisticas/anuario2004/ATE/index.htm>.
3. Maqueda Blasco J. y otros. IV Encuesta Nacional de Condiciones de Trabajo. Madrid: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo; 2001.
4. Almodóvar Molina A. y otros. V Encuesta Nacional de Condiciones de Trabajo. Madrid: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo; 2004.
5. Paoli P. y Merllié D. Third European Survey on Working Conditions. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2001.
6. Ministerio de Sanidad y Consumo. Libro Blanco de la vigilancia de la salud para la prevención de riesgos laborales. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2004.
7. Evaluación de Guías de Práctica Clínica, AGREE Instrumento [fecha de acceso 1 de febrero de 2006]. URL disponible en http://www.euskadi.net/r33-2288/es/contenidos/informacion/metodos_formacion/es_1207/adjuntos/8-1-5-1_agree_esp-2001.pdf.
8. Cabanillas Moruno J.L., Ledesma de Miguel J., Martín Gómez F., Medina Chamorro J., Planas de Alfonso C., Pomares Alonso A. y Fernández Tamayo M. Protocolo de vigilancia sanitaria específica Manejo manual de cargas. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1999. Protocolos de vigilancia sanitaria específica.
9. Cilveti Gubía S. y Idoate García V. Protocolo de vigilancia sanitaria específica Movimientos repetidos de miembros superior. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000. Protocolos de vigilancia sanitaria específica.
10. Cilveti Gubía S. y Idoate García V. Protocolo de vigilancia sanitaria específica Posturas forzadas. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000. Protocolos de vigilancia sanitaria específica.
11. Jeffrey R. Cates, David N. Young, Daniel S. Bowerman, Robert C. Porter. An Independent AGREE evaluation of the Occupational Medicine Practice Guidelines. The Spine Journal 2006; (6) 72-7.
12. J.B. Staal, H. Hlobil, M.W. van Tulder, G. Waddell, A.K. Burton, B.W. Koes, W. Van Mechelen. Occupational health guidelines for the management of low back pain: an international comparison, Occup Environ Med 2003; (60) 618-26.
13. G. Waddell, A.K. Burton. Occupational health guidelines for the management of low back pain at work: evidence review. Occup. Med. 2001; 51 (2) 124-35.
14. Verbeek JH, van Dijk FJ, Mamivaara A, Hulshof CT, Rasanen K, Kankaanpaa EE, Mukala K. Evidence-based for occupational health. Scand J Work Environ Health 2002 jun; 28 (3) 197-204.
15. Franco G, Monduzzi G. Experimental validation of the Evidence-based occupational health paradigm and of the PICO model in the decision making process applied by occupational health physicians. Med. Lav. 2004; 95(6) 423-30.
16. Schaafsma F, Verbeek J, Hulshof C, van Dijk F. Caution required when relying on a colleague's advice; a comparison between professional advice and evidence from the literature. BMC Health Services Research [published online] 2005 August 5 (59) [fecha de acceso 6 de febrero 2006] URL disponible en <http://www.biomedcentral.com/1472-6963/5/59>.
17. Agius RM. Auditing occupational medicine. Occup Med 1998; 49(4) 261-4.
18. Franco G. Consensus on evidence or consensus? The evolving role and the new expertise of the occupational physician. Occup Med 2003; 53, 79-81.
19. Carter T. The application of the methods of evidence-base practice to occupational health. Occup. Med. 2000; 50 (4) 231-6.
20. Verbeek J, Husman K, van Dijk F, Jauhainen M, Psternack I, Vainio H. Building an evidence base for occupational health interventions. Scand J Work Environ Health 2004; 30(2) 164-8.
21. Harris JS. Development, use and evaluation of clinical practice guidelines. J Occup Environ Med 1997; 39(1) 23-4.

Evaluación de la Vigilancia Específica de la salud de los trabajadores en los Servicios de Prevención del Principado de Asturias

Evaluation of Specific Monitoring worker's health in Prevention Services of Principado de Asturias

González Estrada R., Guzmán Fernández A., Del Castillo Fernández P., Barcia Maseda S.

Servicio de Salud Laboral
Instituto Asturiano de Prevención
de Riesgos Laborales. Oviedo. Asturias

RESUMEN

Objetivo: Valorar la utilización y eficacia de los protocolos de Vigilancia Sanitaria Específica.

Material y Métodos: Se han utilizado los datos obtenidos del Sistema de Información en Salud Laboral SISPA-SPL, así como los resultados de la Encuesta de Opinión.

Resultados: El 84.6% de usuarios del SISPA-SPL cumplimentan la evaluación de riesgos. Los protocolos más utilizados son: pantallas de visualización de datos y manejo manual de cargas.

Conclusiones: Los protocolos más utilizados son los relacionados con factores de riesgo físico. Además, la mayoría de los profesionales sanitarios de los Servicios de Prevención realizan una valoración buena sobre dichos protocolos.

Palabras clave:
Sistema de Información SISPA-SPL, protocolos de vigilancia sanitaria específica.

MAPFRE MEDICINA, 2007; 18 (3): 168-174

ABSTRACT

Objective: To value the use and effectiveness of protocols of Specific Sanitary Monitoring.

Material and Methods: The collected data of Occupational Health Information System SISPA-SPL, as well as the results of the Survey of Opinion have been used.

Results: The 84.6% of users of the SISPA-SPL compliment the risk's evaluation. The most used protocols are: screen of visualization of data and manual handling of loads.

Conclusions: The most used protocols are related with factors of physical risk. In addition, most of sanitary professionals of Prevention Services make a good valuation on these protocols.

Key words:
Information System SISPA-SPL, protocols of Specific Sanitary Monitoring.

INTRODUCCIÓN

El concepto actual de Vigilancia de la Salud, ha supuesto un cambio profundo en las actividades preventivas llevadas a cabo por los Servicios de Prevención y, más en concreto, en los denominados

reconocimientos médicos individuales (1,2); implicando el paso de exámenes médicos inespecíficos que valoran el estado general de un trabajador, sin tener en cuenta los riesgos del puesto de trabajo, y exámenes médicos específicos y protocolizados frente a los riesgos derivados del trabajo, periódicos en función del nivel de riesgo y de las características individuales del trabajador.

Por otra parte, señalar que según la «Primera Encuesta de Salud Laboral y Condiciones de trabajo en Asturias» (3) del presente año, un 73% de los trabajadores reconoce la utilidad de los reconoci-

Correspondencia:
R. González Estrada
Instituto Asturiano de Prevención de Riesgos Laborales
Avda. del Cristo 107. 33006 Oviedo. Asturias
rafaelge@princast.es

González Estrada R., Guzmán Fernández A., Del Castillo Fernández P., et al.

Evaluación de la Vigilancia Específica de la salud de los trabajadores en los Servicios de Prevención del Principado de Asturias

mientos médicos, frente a un 27% que creen que no son de ninguna utilidad.

Los Protocolos de Vigilancia Sanitaria Específica fueron abordados por el Grupo de Trabajo de Salud Laboral (4), definiendo los criterios para su elaboración, el diseño o esqueleto común que debía sostenerlos y el reparto de tareas tras la priorización de los mismos.

A la hora de priorizar, se acordó que el primer criterio a tener en cuenta fuese el de la existencia de obligación legal para los mismos, compartiendo esta situación muchos de los protocolos editados hasta el momento.

Otros criterios que se consideraron fueron la gravedad y extensión del daño y la factibilidad de protocolizar el examen a realizar.

Se acordó que la elaboración de cada protocolo sería coordinada por una CC.AA. y que, una vez que el primer borrador contase con el VºBº del Grupo de Trabajo, se sometería a la opinión de las sociedades científicas y agentes sociales, para elevarlo finalmente a la Comisión de Salud Pública y al Consejo Interterritorial para su aprobación.

De esta forma, hasta el momento han sido elaborados y editados diecinueve Protocolos de Vigilancia Sanitaria Específica. No obstante, existen protocolos en elaboración y pendientes de aprobación.

A continuación, se expone un resumen somero de la situación actual de las Empresas y Trabajadores en Asturias. Como primera puntuación, decir que el número de empresas con Vigilancia de la Salud es de 11.317, un 33%, frente a 23.027 que no disponen de esta, que representan un 67%.

Los trabajadores con cobertura en Vigilancia de la Salud son 199.725, un 65% del total, frente a unos 108.565 que no disfrutan de esta cobertura, que reúnen el 35% de los trabajadores en Asturias. Esta situación, que podría parecer contradictoria, es debida a que el alto porcentaje de trabajadores

con Vigilancia de la Salud está agrupado en las grandes empresas asturianas, siendo las pequeñas empresas a las que les cuesta más asumir el sistema preventivo (Tabla 1).

La Figura 1 muestra una evolución creciente tanto del número de empresas como de trabajadores con Vigilancia de la Salud en Asturias, desde el año 2000 al 2005.

MATERIAL Y MÉTODOS

El objetivo del presente trabajo de investigación ha sido obtener datos a cerca de la Vigilancia de la Salud de los trabajadores del Principado de Asturias.

Para ello se ha utilizado la herramienta informática SISPA-SPL, Sistema de Información y Vigilancia Epidemiológica de Salud Laboral (5), que recoge un conjunto de datos que deben ser recabados en cada Servicio de Prevención y remitidos a las autoridades sanitarias, con el objetivo de avanzar en la prevención de enfermedades y accidentes derivados de la actividad laboral.

Los datos que los Servicios de Prevención (6) deben declarar incluyen una amplia serie de aparta-

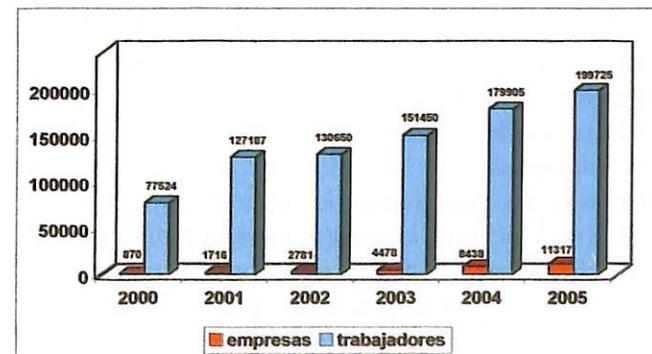


Fig. 1. Vigilancia de la Salud en Asturias. Evolución 2000-2005.

TABLA 1. Situación actual de empresas y trabajadores en Asturias

Servicios Prevención	Nº Servicios	Nº Empresas	Nº Trabajadores
S.P. Ajenos	24	11216	130252
S.P. Propios + Propios Mancomunados	37	100	67940
Empresas – Trabajadores designados	9	9	1533
TOTAL	70	11325	199725

González Estrada R., Guzmán Fernández A., Del Castillo Fernández P., et al.

Evaluación de la Vigilancia Específica de la salud de los trabajadores en los Servicios de Prevención del Principado de Asturias

dos como: infraestructuras, recursos humanos, empresas que cubren riesgos contratados, número de trabajadores, sector de la empresa, actividad y evaluación de riesgos químicos, físicos, biológicos, ergonómicos, psicosociales.

Con esta información se puede conocer los Protocolos Específicos de Vigilancia de la Salud (7) que siguen las empresas e investigar de un modo más efectivo brotes epidemiológicos que puedan producirse, además de conocer la actividad desarrollada en los distintos centros en cuanto a programas de vacunas, formación e investigación. De esta forma, el Sistema de Información será un mecanismo de vigilancia epidemiológica en los centros de trabajo que es muy útil, dada la posibilidad de conocer en tiempo real la situación en cuanto a los riesgos laborales.

Además de la aplicación SISPA-SPL, para obtener los datos que se precisan para elaborar este estudio, se ha realizado una Encuesta de Opinión sobre los Protocolos de Vigilancia de la Salud de los trabajadores, dirigida al personal sanitario de los Servicios de Prevención del Principado de Asturias.

La encuesta de opinión se ha elaborado a partir de un cuestionario sobre la utilidad, aplicabilidad y contenido de los Protocolos de Vigilancia Sanitaria Específica. Dicho cuestionario se había enviado por correo electrónico a 8 médicos y 7 ATS, de distintos Servicios de Prevención, obteniéndose respuesta de 6 médicos y 4 ATS.

A través del análisis detallado de las respuestas del cuestionario se han diseñado las preguntas cerradas de las que se nutre la encuesta.

Se trata de una encuesta autoadministrada, ya que el encuestado lee el cuestionario y anota las respuestas. De esta forma, se facilita al entrevistado cierta sensación de privacidad y se le da más tiempo para meditar las respuestas.

El objeto de este sondeo es conocer el valor y el funcionamiento real de los protocolos de vigilancia de la salud de los trabajadores, a través de las opiniones que nos facilitan los profesionales sanitarios que trabajan cotidianamente con ellos.

Para distribuir esta encuesta, entre los profesionales sanitarios que forman parte de la aplicación SISPA-SPL, se ha seguido la siguiente metodología; primero, por contacto telefónico se les ha explicado en qué consiste la encuesta y si quieren participar en ella. En caso afirmativo, se les envía por

fax, correo electrónico u ordinario y una vez devuelta, se hace el tratamiento de datos.

Se ha distribuido a 33 profesionales sanitarios de los distintos Servicios de Prevención, de los cuales 12 son ATS y 21 médicos.

La estructura consta de 20 preguntas que buscan responder a 4 grandes apartados según se exponen a continuación:

► Aplicabilidad (preguntas 1 a 6).

Las preguntas de este apartado tratan contestar a la facilidad o dificultad de aplicar los protocolos en la práctica diaria y se refieren a cuestiones relacionadas con el «manejo» cotidiano más o menos difícil de los mismos.

► Validez (preguntas 7 a 12).

Este apartado se refiere a la procedencia científica y validada de los contenidos de los protocolos, de forma que estos respondan a la realización de pruebas cuyo valor está suficientemente contrastado.

► Fiabilidad (preguntas 13 a 15).

En este apartado se busca la opinión sobre si los datos que se obtienen de la aplicación de los protocolos son correctos y discriminan correctamente.

► Utilidad (preguntas 16 a 20.)

Por último este apartado se refiere a la utilidad real de los protocolos en el trabajo diario, si realmente sirven para mejorarlo y simplificarlo y si resuelven las cuestiones más importantes como la determinación de aptitud de trabajador, etc.

RESULTADOS

Para realizar el estudio sobre el uso de Protocolos de Vigilancia de la Salud se ha tenido en cuenta los datos aportados a través de la aplicación SISPA-SPL por los Servicios de Prevención que se relacionan en la Tabla 2.

A continuación, se relacionan los Servicios de Prevención Propios con la actividad que desarrolla su empresa según el Código Nacional de Actividades Económicas (CNAE) (Tabla 3).

En la siguiente tabla se presentan los resultados obtenidos acerca del número de empresas y trabajadores que están utilizando la aplicación SISPA-SPL para declarar datos acerca de la Vigilancia de la Salud de los trabajadores del Principado de Asturias (Tabla 4).

González Estrada R., Guzmán Fernández A., Del Castillo Fernández P., et al.

Evaluación de la Vigilancia Específica de la salud de los trabajadores en los Servicios de Prevención del Principado de Asturias

TABLA 2. Servicios de Prevención seleccionados para el estudio

S.P.A.	S.P.P. (Propios + Mancomunados)
Asistencia Médico Laboral	Astilleros Armón
Dalgo Prevención	Asturiana de Zinc
Ibermutuamur	Capsa
Mutua Montañesa	Carbonar
Presesa	Constructora Los Álamos
Ramazzini	Dupont Ibérica S.A.
Semad	Enxce
	FCC
	Fertiberia
	Feve
	Fundación Hospital Jove
	Grupo El Corte Inglés
	Grupo Hidrocantábrico
	Hunosa
	Industrial Química del Nalón
	Mina la Camocha
	Santa Bárbara Sistemas
	Tudela Veguín
	Uminsa

En la Tabla 5 se muestran los datos de los profesionales sanitarios especializados que participan en este proyecto.

A continuación, se recogen los datos de Servicios de Prevención que cumplimentan la evaluación de riesgos y la historia clínica (Tabla 6).

En la Figura 2 se incluyen los protocolos o guías publicados por el Ministerio de Sanidad y Consumo, además de aquellos otros que son editados por los servicios de prevención en respuesta a las necesidades específicas de su empresa.

Como se ha comentado en apartados anteriores, además de la aplicación informática SISPA-SPL, se ha utilizado una Encuesta de Opinión para obtener datos que no se podrían concluir de dicha aplicación.

En la Tabla 7 se observan los resultados de la valoración de la Encuesta de Opinión. Por tanto, vemos que el 50% de los profesionales sanitarios consideran que la Aplicabilidad de los protocolos

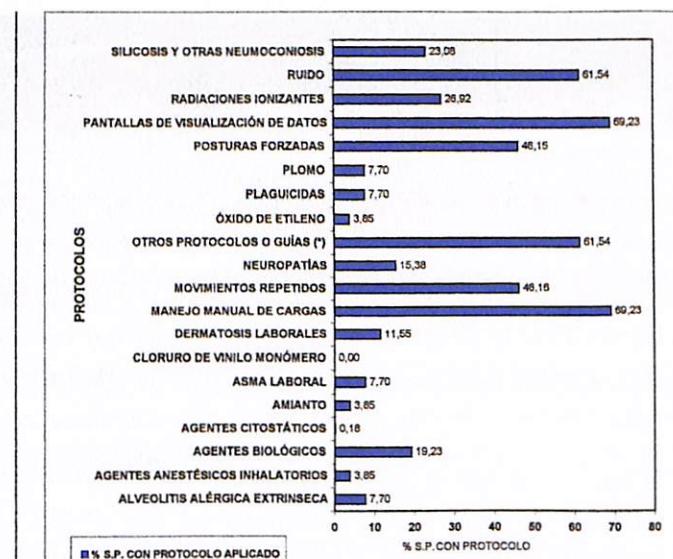


Fig. 2. Uso de protocolos por los Servicios de Prevención.

es máxima. Mientras que un 42,30% piensa es buena, un 3,85% normal y un 3,85% mala.

Respecto a la Validez las opiniones son las siguientes, un 25% máxima, un 50% buena y un 25% normal.

Los porcentajes para la fiabilidad muestran que un 16% considera que es máxima, un 56% buena, un 24% normal y un 4% mala.

Por último, el colectivo sanitario opina la Utilidad de los protocolos de vigilancia de la salud es máxima en un 24%, buena en un 48% y normal en un 28%. Después del tratamiento de todos los datos, hemos obtenido los resultado que se muestran en la Figura 3.

CONCLUSIONES

La aplicación informática SISPA-SPL fue concebida para que los Servicios de Prevención del Principado de Asturias declarasen los datos de Vigilancia de la Salud de los trabajadores a los que dan cobertura.

En la segunda Tabla de esta memoria, se puede ver que la colaboración por parte de los Servicios de Prevención Propios es mayor que por parte de los Ajenos, aunque estos últimos representan un porcentaje mucho mayor de empresas que los primeros (datos tabla 4). Esta diferencia de participación es debida a que el volumen de empresas con

González Estrada R., Guzmán Fernández A., Del Castillo Fernández P., et al.

Evaluación de la Vigilancia Específica de la salud de los trabajadores en los Servicios de Prevención del Principado de Asturias

TABLA 3. Servicios de Prevención Propios y actividad económica

SERVICIOS DE PREVENCIÓN PROPIOS	CNAE
Astilleros Armón	Construcción y reparación naval
Asturiana de Zinc	Producción y primera transformación de plomo zinc y estaño
Capsa	Fabricación de productos lácteos
Carbonar	Extracción y aglomeración de antracita y hulla
Constructora Los Álamos	Otras construcciones especializadas
Dupont Ibérica S.A.	Industria química
Ence	Fabricación de pasta papelera
FCC	Construcción
Fertiberia	Fabricación de abonos y compuestos nitrogenados fertilizantes
Feve	Transporte por ferrocarril
Fundación Hospital Jove	Actividades hospitalarias
Grupo El Corte Inglés	Comercio al por mayor e intermediarios del comercio, excepto de vehículos
Grupo Hidrocantábrico	Producción y distribución de energía eléctrica, gas, vapor y agua caliente
Hunosa	Extracción y aglomeración de antracita y hulla
Industrial Química del Nalón	Industria química
Mina La Camocha	Extracción y aglomeración de antracita y hulla
Santa Bárbara Sistemas	Fabricación de armas y municiones
Tudela Veguín	Fabricación de cemento, cal y yeso
Uminsa	Extracción y aglomeración de antracita y hulla

TABLA 4. Número y porcentajes de empresas y trabajadores incluidos en el SISPA-SPL

	S.P.A.	S.P.P.	TOTAL
Nº de empresas	2087	36	2123
% de empresas	98,30	1,70	100
Nº de trabajadores	33492	14096	47588
% de trabajadores	70,38	29,62	100

TABLA 5. Número de profesionales sanitarios con titulación específica (Médico del Trabajo y Enfermería de Empresa) de los Servicios de Prevención seleccionados en el SISPA-SPL

	S.P.A.	S.P.P.	TOTAL
Médico del trabajo	12	33	45
Enfermería de empresa	13	90	103

TABLA 6. Servicios de Prevención que cumplimentan la evaluación de riesgos, riesgos por tipo que se contemplan en cada evaluación. Además este cuadro incluye los datos de cumplimentación de la historia clínica

	% S.P. con cumplimentación de datos
Evaluación de riesgos	84,61
Evaluación de riesgos por tipos	
R. Químicos	65,40
R. Físicos	84,60
R. Biológicos	46,20
R. Ergonómicos	80,77
R. Psicosociales	57,70
R. Accidente (Seguridad)	76,92
Historia Clínica	53,85

González Estrada R., Guzmán Fernández A., Del Castillo Fernández P., et al.

Evaluación de la Vigilancia Específica de la salud de los trabajadores en los Servicios de Prevención del Principado de Asturias

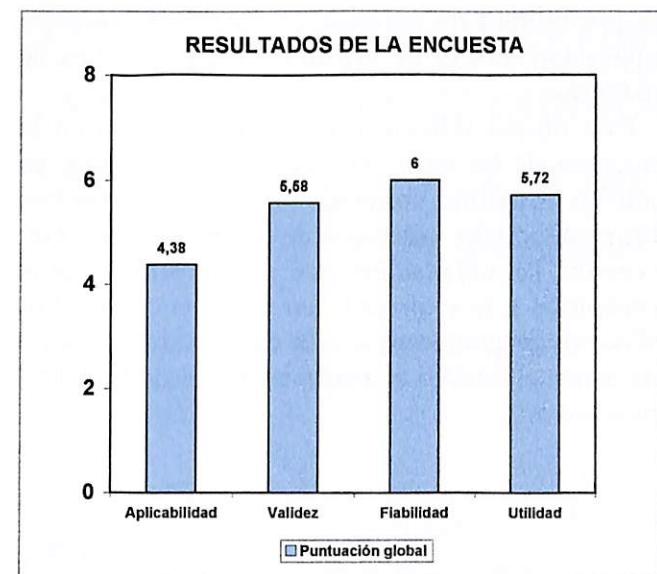


Fig. 3. Puntuación global acerca de la aplicabilidad, validez, fiabilidad y utilidad de los protocolos.

las que trabajan los S.P.A. es mayor que en el caso de los S.P.P. Además, hay que tener en cuenta que los S.P.P. cuentan con más recursos sanitarios en relación al número de trabajadores.

Los datos de la Tabla 6 muestran que la mayor parte de Servicios de Prevención seleccionados para este estudio, han cumplimentado de forma adecuada la evaluación de riesgos, y también la evaluación de riesgos por tipos, siendo los físicos, ergonómicos y de seguridad los que se cumplimentan en mayor medida.

En la Figura 2 vemos que de los 19 protocolos que actualmente están editados por el Ministerio de Sanidad y Consumo, los más utilizados por los profesionales sanitarios de los Servicios de Prevención son los relacionados con factores de riesgo físico, ergonómico y de seguridad, y dentro de estos,

los más utilizados son Manejo Manual de Cargas, Pantallas de Visualización de Datos y Ruido. Les siguen, ya con un porcentaje menor, Movimientos Repetidos y Posturas Forzadas.

Según los datos que se han recopilado de la aplicación SISPA-SPL, se puede decir que existe un menor porcentaje de uso de los protocolos que están en relacionados con factores de riesgo químicos y biológicos.

Por tanto, se puede observar la coherencia existente entre los riesgos declarados por los Servicios de Prevención y los Protocolos de Vigilancia Sanitaria Específica utilizados.

A la vista de los datos de la Tabla 7, podemos decir que la valoración global que ha realizado el personal sanitario de los Servicios de Prevención, sobre los protocolos de vigilancia de la salud de los trabajadores es buena.

De lo reflejado en la Figura 3, se desprende que en el apartado de la validez de los protocolos hay mayor dispersión en las respuestas de los encuestados, mientras que en el punto de fiabilidad esta es menor.

Hay que poner de manifiesto, que no existe coherencia entre los resultados de la encuesta de opinión y las impresiones intercambiadas con los profesionales sanitarios de los Servicios de Prevención acerca de los Protocolos de Vigilancia de la Salud, manifestándose estos que su aplicación es un choque de la teoría frente a la práctica; su empleo no resulta suficientemente útil; su número es muy elevado para la poca cobertura que dan en la práctica; no es fácil discernir a qué colectivos se deben aplicar; se superponen con frecuencia; es preciso aplicar demasiados protocolos a un mismo trabajador, dependiendo de su actividad; son extensos y farragosos; su ejecución lleva excesivo tiempo y

TABLA 7. Resultados de la valoración de la Encuesta de Opinión

VALORACIÓN
A M M B B B B B M M M M M B B B N M M M M M B B M Ma
V M B B B B N B B B B M M M B N M N B N - - N B B M N
F B B B B B N B B B B M B M N B M N N B B - - N B N M Ma
U M B B B B N B B B B M - M B N M N N B M B N B N M N

Leyenda: M: Máxima. B: Buena. N: Normal. Ma: Mala. Mm: Muy mala.
-: No se ha puntuado el apartado correspondiente.

González Estrada R., Guzmán Fernández A., Del Castillo Fernández P., et al.

Evaluación de la Vigilancia Específica de la salud de los trabajadores en los Servicios de Prevención del Principado de Asturias

no discriminan correctamente el origen laboral o no de las patologías.

Por tanto, se puede concluir que sería necesario elaborar unos protocolos generales de mínimos y de obligado cumplimiento (que sirvieran de filtro eliminando pruebas innecesarias), sencillos, breves, prácticos y creíbles. Y ante resultados positivos y evaluación de riesgos coincidente con la patología detectada, pasar entonces a la aplicación recomendada del protocolo de máximos, los actuales corregidos y adaptados, serían perfectamente compatibles con todas las profesiones y riesgos, sin excluir

la posibilidad de permitir en casos concretos la aplicación directa de determinados protocolos de máximos.

Esta última reflexión no queda reflejada en la mayoría de las encuestas que hemos recibido, ya que en anteriores conversaciones mantenidas con los profesionales sanitarios de los Servicios de Prevención, las impresiones que nos mostraban eran contrarias a lo expresado en dicha encuesta. Por ello, nos preguntamos si esta discrepancia es debida a que el estudio se realizaba desde la Administración.

Referencias bibliográficas

1. Durán F, Benavides F. Informe de salud laboral. Los riesgos laborales y su prevención. España 2004. Editorial Atelier; 2004; 7: 210-216.
2. Villanueva Ballester V, Martí Boscá JV. Reconocimientos médicos preventivos para trabajadores. Edita Direcció General de Salut Pública, Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana; 1998.
3. Hevia Fernández J, Blanco J. Primera Encuesta de Salud Laboral y Condiciones de Trabajo. Rev Asturias Prevención 2005; 7: 32-39.
4. Esteban Buedo V, García Gómez M., Gallo Fernández M., Guzmán Fernández A. Libro Blanco de la vigilancia de la salud para la prevención de riesgos laborales. Edita Ministerio de Sanidad y Consumo; 2004.
5. García Gómez M, Gil López E. Los sistemas de Información y la vigilancia en Salud Laboral. Rev Esp Salud Pública 1996; 70: 393-407.
6. Carrasco Prieto, A. Propuesta de manual de acreditación para servicios de prevención. 1997.
7. Villanueva V, Castelló C. Evaluación de un programa de vigilancia en Salud Laboral en un área de salud de la Comunidad Valenciana. Rev San Hig Pùb 1994; 68: 597-605.

Otra bibliografía de consulta

- I Boletín Oficial del Estado. Ley 14/1986, General de Sanidad. BOE núm 102, 29/04/1986.
- I Boletín Oficial del Estado. Real Decreto Legislativo 1/1994, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley General de la Seguridad Social. BOE núm 154, 29/06/1994.
- I Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1993/1995, de 7 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento sobre colaboración de las Mutuas de accidentes de trabajo y enfermedades profesionales de la Seguridad Social. BOE núm 296, 12/12/1995.

Detección precoz del cáncer de próstata. ¿Beneficios de su inclusión en el protocolo de vigilancia de la salud?

Precocious detection of the prostate cancer. Benefits of its inclusion in the protocol of monitoring of the health?

Ares Camerino A., Sainz Vera B.¹, Puertas Montenegro M.¹, Soto Pino M.L., Marchena Aparicio J.C., Suárez Collantes M.

Servicio de Prevención y Salud Laboral.
Diputación Provincial de Cádiz
¹ Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico. Puerto Real (Cádiz)

RESUMEN

Aunque el cáncer de próstata afecta fundamentalmente a hombres de edad avanzada, alrededor del 25% se diagnostican antes de los 65 años. La técnica de cribado que se ha demostrado de mayor utilidad es la determinación del Antígeno Prostático Específico (PSA). Su relación con el PSA libre discrimina la patología benigna de las de origen tumoral.

Objetivo: Conocer la prevalencia de patología prostática entre los de trabajadores de la Diputación Provincial de Cádiz.

Material y método: Como parte del protocolo de vigilancia de la salud realizado por el Servicio de Prevención y Salud Laboral se incluye la realización de Ecografía Abdominal/Prostática y la determinación de PSA en varones mayores de 50 años. Participaron en el estudio un total de 229 trabajadores a los que también se les realizó una encuesta autoadministrada sobre «patología urológica».

Tipo de estudio: Descriptivo-observacional.

Resultados: Media de edad: 61,07 años (DS 5,95). Los valores del PSA fueron inferiores a 4ng/ml en el 92,14%, en el 5,71% presentaron valores entre 4-10 ng/ml, y el 2,14% presentó valores superiores a 10 ng/ml. De los 152 trabajadores que se realizaron ecografía abdominal, en 21 casos (13,82%) se detectó la presencia de un nódulo prostático.

Palabras clave:

Cáncer, próstata, vigilancia.

ABSTRACT

Although the prostate cancer fundamentally affects to age men older, around 25% are diagnosed before the 65 years. The sifting technique that has been demonstrated of greater utility is the determination of Prostate Specific Antigen (PSA). Its relation with the PSA frees discriminates the benign pathology of those of tumour like origin.

Objective: To know the prevalence prostate pathology between those of workers of the Provincial Delegation of Cadiz.

Measurement: As it leaves from the protocol of monitoring of the health made by the Service of Prevention and Labour Health include the accomplishment of Ultrasound Abdominal/Prostates and the determination of PSA in greater men of 50 years. A total of 229 workers participated in the study to whom also a survey on «urology pathology» was made to them.

Design: Descriptive observational study.

Results: Age Average: 61.07 years (DS 5.95) the values of the PSA were inferior to 4ng/ml in 92.14%, in 5.71% they presented/displayed values between 4-10 ng/ml, and 2.14% presented/displayed 10 values superior to ng/ml. Of the 152 workers who were made abdominal ultrasound, in 21 cases (13.82%) the presence of a prostate nodule was detected.

Key words:

Cancer, prostate, screening.

Correspondencia:

A. Ares Camerino
Servicio de Prevención y Salud Laboral
Diputación Provincial de Cádiz. Plaza de España s/n. Cádiz 11006
aares@dipucadiz.es

Agradecimientos:

A Francisca Salinas Aguirar, oficial de Administración Especial de la Diputación de Cádiz, sin cuya inestimable colaboración y trabajo ordenado, habría sido difícil llevar este proyecto a buen puerto.

Ares Camerino A., Sainz Vera B.,
Puertas Montenegro M, et al.

Detección precoz del cáncer de próstata ¿beneficios de su inclusión en el protocolo de vigilancia de la salud?

INTRODUCCIÓN

Según los datos estimados de la IARC (International Agency for Research on Cancer) para el año 2000 situaban en España una tasa ajustada de incidencia para el cáncer de próstata (CP) alrededor de 29 por cada 100.000 hombres, y una tasa ajustada de mortalidad de 14, convirtiéndose en el cuarto tipo de tumor en cuanto a incidencia y en el tercero en cuanto a mortalidad (1,2). Estudios sobre prevalencia realizados en nuestro país, que toman como referencia los registros de base poblacional, sitúan al cáncer de próstata como el tumor más prevalente en varones, con un porcentaje del 18,4% (IC del 95%, 16,4-20,3), seguido muy de cerca por otro cáncer urológico, como el de vejiga urinaria (3).

Afecta, fundamentalmente, a hombres de edad avanzada, sólo se diagnostican menos del 1% por debajo de los 50 años, aunque podemos destacar que 1 de cada 4 son diagnosticados antes de los 65 años, edad en la que casi siempre conculuye la vida laboral (4).

Dentro de los factores de riesgo, la edad es el principal factor identificado. Igualmente la historia familiar suele estar presente en uno de cada cuatro casos, existiendo un riesgo 2-3 veces mayor cuando existe un familiar en primer grado con dicho diagnóstico. La herencia es responsable del 10% de los CP, de modo que aquellas personas portadoras del gen BRCA 1 tienen mayor riesgo, padeciendo CP más precozmente y con mayor agresividad. Los varones de raza negra se ha demostrado que tiene un riesgo 1,3 a 1,6 veces más alto.

De todos los factores de riesgo, los que se han demostrado con mayor evidencia (B) son la aso-

ciación causal con antioxidantes (vitamina E, licopeno y selenio), fertilizantes usados en el medio rural, sobre peso, bajo consumo de frutas, y alto consumo de calcio, grasas y carnes.

Igualmente en el medio laboral se ha demostrado la relación con la exposición a cadmio y a radiaciones ionizantes (5).

En cuanto a su cribado sistemático, la evidencia científica disponible es valorada de manera diferente por las sociedades científicas. No parece estar demostrada la utilidad de la detección sistemática mediante búsqueda oportunista en varones asintomáticos, pero en ausencia de sintomatología, podríamos realizar detección en aquellos varones mayores de 50 años que lo demanden (6).

De todas las técnicas de cribado, la que se ha demostrado de mayor utilidad es la determinación en sangre del Antígeno Prostático Específico (PSA), con una sensibilidad del 84,5% y una especificidad del 98%, frente al tacto rectal con una sensibilidad del 69% y una especificidad del 92%. El PSA es una glicoproteína que actúa como marcador inmunológico órgano específico. Presenta una alta especificidad prostática, y sus valores de referencia se sitúan por debajo de 4 ng/ml. Su relación con el PSA Libre puede ser indicativo de neoplasia. Los pacientes con CP tienden a tener cifras de 15% (PSA Libre/PSA Total). Otro dato a tener en cuenta es la velocidad de incremento del PSA. Un aumento de 0,75 ng/ml o superior, en un año, puede considerarse alarmantemente anormal, y sospechoso de CP (7, 8).

El PSA varía con la edad, y se comporta como un indicador de extensión tumoral, para interpretar su valor deberíamos tener en cuenta los datos expuestos en la Tabla 1.

TABLA 1. Interpretación de los valores del PSA (Antígeno Prostático Específico)

Edad (años)	PSA ng/ml	Nivel PSA	Interpretación
40-49	2,5 ng/ml	< 3 ng/ml	Muy baja probabilidad de CP
50-59	3,5 ng/ml	3-20 ng/ml	Probabilidad variable Valorar historia clínica PSA libre
60-69	4,5 ng/ml	>20 ng/ml	Frecuente índice de CP
70-79	6,5 ng/ml	>50 ng/ml	Normalmente indica CP con metástasis

Fuente: Fisterra Guía Clínica 2004.

Ares Camerino A., Sainz Vera B.,
Puertas Montenegro M, et al.

Detección precoz del cáncer de próstata ¿beneficios de su inclusión en el protocolo de vigilancia de la salud?

RESULTADOS

La media de edad de la población trabajadora (229 varones) que participó en el estudio fue de 61,07 años (DS 5,95).

La encuesta sobre «patología urológica» aportó los siguientes datos. A la pregunta «si tenía deseo continuo de orinar», el 13,73% de los encuestados contestó que sí. De ellos el 35,71% contestó que la micción se producía con cierta dificultad. A la pregunta de «si orinaba con más frecuencia de lo habitual», el 29,41% de los encuestados contestó que sí, con una media de más de 12 micciones diarias. A la pregunta de «si sentía necesidad imperiosa de orinar y no se podía aguantar», el 17,64% de los encuestados contestó afirmativamente. A la pregunta de «si había perdido fuerza en el chorro de la orina», el 37,25% de los encuestados contestó que sí. Al preguntar de si se «levantaba a orinar por la noche», el 58,83% de los encuestados contestó afirmativamente.

Los valores medios del PSA total fueron de 1,73 ng/ml (DS 2,23 ng/ml). Agrupando los valores según las tres categorías previamente establecida, el 92,14% de los trabajadores estudiados tuvieron el PSA inferior a 4 ng/ml. El 5,71% entre 4 y 10 ng/ml, y el 2,14% por encima de 10 ng/ml.

Según los datos obtenidos de la realización de la Ecografía Urológica realizada, en el 28,57% de los casos se apreciaba un residuo postmiccional medible, con una media de 39,83 cc (DS 75,01). En el 14,29% de los casos se apreció la existencia de un nódulo prostático.

En cuanto al tamaño prostático, el 35,71% de los trabajadores tenían una Hipertrofia Prostática Grado I, el 21,43% una hipertrofia prostática Grado II, y el 12,86% una hipertrofia prostática Grado III.

Al correlacionar el tamaño de la próstata con el nivel de PSA total y el residuo postmiccional se obtuvieron los resultados que se exponen en la Tabla 2.

Se observó un discreto incremento del tamaño de la próstata en relación con la elevación de los niveles de PSA total. En cuanto al volumen del residuo postmiccional esta relación fue al contrario, presentaban menos volumen prostático aquellos que tenían las cifras más elevadas del PSA total.

Donde se apreciaba una relación directa era en el grupo de trabajadores a los que se les había

El uso de la ecografía abdominal y de la ecografía transrectal son técnicas que han demostrado una alta sensibilidad pero poca especificidad. La utilidad se ha demostrado como screening en poblaciones de riesgo, para dirigir las biopsias con aguja fina, y para valorar la extensión a vejiga y/o a vesículas seminales de un cáncer de próstata (9).

A nivel mundial son diferentes las Asociaciones, de notable prestigio, que recomiendan el screening para el cáncer de próstata (determinación de PSA) a partir de los 50 años. Entre ellas caben destacar: ACS (American Cancer Society), AUA (American Urological Association) y la USPSTF, U.S. (Preventive Services Task Force).

Con estos antecedentes, desde el Servicio de Prevención y Salud Laboral de la Diputación Provincial de Cádiz, desde el año 2000 se ha incluido la determinación del PSA y la realización de una ecografía prostática como parte del Reconocimiento Médico Periódico (Vigilancia de la Salud), y que se les realiza a los trabajadores varones mayores de 49 años.

En este trabajo se presentan los resultados obtenidos en estos cinco años de seguimiento.

MATERIAL Y MÉTODO

Se diseña un estudio descriptivo y transversal (observacional) de prevalencia de patología prostática entre los trabajadores varones mayores de 49 años de edad de la Diputación Provincial de Cádiz. Participaron en el estudio un total de 229 trabajadores, lo que representa aproximadamente el 30% de la población trabajadora masculina. La participación en el mismo fue voluntaria, y estaba incluida en el protocolo de reconocimiento médico periódico (vigilancia de la salud) establecido desde el Servicio de Prevención. A todos los participantes se les realizó.

A todos los participantes se les realizó una Encuesta Autoadministrada sobre «Patología Urológica», una Ecografía Abdominal/Prostática y una determinación de PSA total (Antígeno Prostático Específico). Para el PSA se establecieron tres categorías (PSA < 4 ng/ml, PSA entre 4-10 ng/ml y PSA > 10 ng/ml).

De los datos obtenidos se realizaron sencillos cálculos estadísticos.

Ares Camerino A., Sainz Vera B.,
Puertas Montenegro M, et al.

Detección precoz del cáncer de próstata ¿beneficios de su inclusión en el protocolo de vigilancia de la salud?

TABLA 2. Distribución de los niveles de PSA total relacionado con el tamaño prostático y volumen residual postmiccional

	PSA < 4 ng/ml	PSA 4-10 ng/ml	PSA > 10 ng/ml
Tamaño próstata (mm)	41,22/32,61/32	44,14/34,57/36,14	48/31,67/36,33
Volumen residuo postmiccional	38,96 cc	43,67 cc	37 cc

detectado un nódulo prostático, que presentaban un volumen de residuo postmiccional de 73,28 cc. de media.

DISCUSIÓN

Existen pocos estudios que describan como se realiza el cribado del cáncer de próstata desde un Servicio de Salud Laboral. Los pocos realizados se han desarrollado en el campo de la atención primaria, y no han permitido valorar la importancia de la determinación del PSA de manera protocolizada (11). Sus resultados también están limitados por el número de pacientes incluidos en los mismos.

En Salud Laboral nos podemos plantear la realización del PSA como cribado a la población laboral de riesgo (varones mayores de cincuenta años). Antes de solicitarlo deberíamos preguntarnos si realmente estamos aportando algún beneficio. El objetivo que debemos perseguir es la detección temprana para poder disminuir la morbilidad, y no sólo aumentar el número de casos conocidos (12, 13).

La utilidad de la determinación del PSA y PSA libre, y también su nivel de incremento en las diferentes determinaciones, que podemos realizar como parte del protocolo de diagnóstico precoz de patología prostática está más que demostrada (14).

Recientemente se ha añadido una nueva fracción de PSA con la que la garantía del diagnóstico diferencial entre el cáncer de próstata y la hiperplasia benigna prostática ha aumentado, nos referimos al PSA ligado a las proteínas inhibidoras de la proteasa PSAc.

Recientes estudios demuestran que de las diferentes alternativas terapéuticas para el cáncer de próstata, prostatectomía radical, radioterapia en observación, la variable que se demuestra con mejor pronóstico es la localización tumoral. En términos de supervivencia en los cánceres de próstata localizados ésta es excelente a corto y medio plazo (15).

La conducta evolutiva de los tumores malignos de próstata viene determinada principalmente por el tiempo que tarda el tumor en duplicar su volumen (sobre todo a expensas de la muerte celular por apoptosis). Aquellos que están localizados en la próstata presentan una supervivencia a los 10 años de un 75%, los que presentan invasión ganglionar de un 55%, y los que presentan metástasis de un 15% (16-18).

Las diferentes Guías Clínicas que abordan el cribado protocolizado del cáncer de próstata aplican diferentes criterios en cuanto a la población diana.

Para la American Urological Association (AUA) dicho cribado se debería realizar a varones asintomáticos mayores de 50 años, y entre 40-50 años si existen antecedentes familiares o pertenecen a un grupo étnico afro-americano (19).

Para el Singapore Ministry of Health, el grupo potencial de riesgo sería el de varón asintomático con más de 40 años (20).

Según la American Cancer Society, el cribado de debería realizar en varones mayores de 50 años de edad, y mayores con una expectativa de vida superior a los 10 años. Igualmente se realizaría en varones mayores de 45 años descendientes en primer grado del África Subsahariana (21).

Para la US Preventive Services Task Force el cribado se debe realizar en varones entre 50-70 años de edad o en mayores de 45 años con antecedentes familiares en primer grado o pertenecientes a grupo étnico afro-americano (22).

En lo que sí se pone de acuerdo es en el tipo de intervención a realizar: tacto rectal y determinación de PSA. Igualmente la realización de ambos adelanta el diagnóstico (23).

A pesar de la ausencia de resultados de ensayos clínicos y a que existen muchos interrogantes, las mejoras en los tratamientos, así con la reducción de sus efectos negativos y el aumento en la calidad de vida de los pacientes, pueden favorecer que en los próximos años el cribado se implante de forma rutinaria.

Ares Camerino A., Sainz Vera B.,
Puertas Montenegro M, et al.

Detección precoz del cáncer de próstata ¿beneficios de su inclusión en el protocolo de vigilancia de la salud?

Referencias bibliográficas

1. Rodríguez Ledo MP, Chantada Abad V, Asensi Pernas A. Cáncer de próstata. Guías Clínicas 2004; 4 (11). www.fisterra.com
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Globocan 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Version 1.0. IARC Cancer Base n° 5. Lyon: IARC Press 2001.
3. Alonso Gordo JM, Barrera Marugán A, Jiménez del Val D, Palacios Rojo JJ, Royo Sánchez C, Urbina Torija J y grupo PREVALCAN de Guadalajara. Prevalencia del cáncer en el área de salud de Guadalajara. Atención Primaria 2003; 32 (3): 150-157.
4. Carr TW. Natural history of prostate cancer. Lancet 1993; 341: 91-92.
5. Gálvez Ibáñez M, Alonso Gordo JM, Bellas Becerro B, Gómez Arranz A, González Enríquez I, Menús Palazón E et al. Prevención del cáncer. Cáncer de próstata. Atención Primaria 1997; 20 (supl 2): 114-115.
6. The Royal College of Radiologist Clinical Oncology Information Network British Association of Urological Surgeons. Guidelines on the management of prostate cancer. British J Urological Internacional. 1999; 84: 987-1014.
7. Crawford ED, Schultz MJ, Clejan S, Drago J, Resnick MI, Chodak GW et al. The effect of digital rectal examination on prostate-specific antigen levels. JAMA 1992; 267: 2227-2228.
8. Oller Colom M, Jiménez Navarrete S, Hidalgo García A, Calvo Rosa E, Pérez Herrera RM, Castellanos Duarte RM et al. Actitud del médico de atención primaria en la detección del cáncer de próstata mediante la determinación del antígeno prostático específico. Atención Primaria 2000; 26: 323-326.
9. Colley CM, Barry MJ, Fleming C, Mulley AG. Early detection of prostate cancer. Part I: Prior probability and effectiveness of tests. Ann Intern Med 1997; 126: 394-406.
10. National Guideline Clearinghouse (NGC). Guideline Synthesis. www.guideline.gov
11. Pérez Cano E. Situación diagnóstica del cáncer de próstata en atención primaria. Atención Primaria 2000; 25: 27-35.
12. Brett TD. An analysis of digital rectal examination and serum prostate-specific antigen in the early detection of prostate cancer in general practice. Family Practice 1998; 15: 529-533.
13. Marzo Castillejo M, Peña López F, Alonso Coello D, Mascort Roca JJ. Actualización en prevención y tratamiento del cáncer de próstata. Atención Primaria 2002; 30 (1): 57-63.
14. Filelle X, Truhán D, Alcocer J, Molina R, Luque P, Coca F, Ballesta AM. Antígeno prostático específico y sus fracciones en el diagnóstico del cáncer de próstata. Medicina Clínica 2004; 122 (7): 241-244.
15. Lujar Galán M, Páez Borda A, Cabeza Rodríguez MA, Espinosa Castro GM, Romero Cagigal I, Escalera Almendros CA, Berenguer Sánchez A. Historia Natural del cáncer de próstata localizado. Acta Urológica Española 2004; 28 (5): 354-363.
16. American Cancer Society. Cáncer de próstata. Guía de tratamiento para los pacientes. Nacional Comprehensive Cancer Network 2001. http://www.nccn.org/patient_gls/_spanish/prostate/index.htm
17. Schapira MM, Lawrence WF, Katz DA, McAuliffe TL, Nattinger AB. Effect of treatment on quality of life among men with clinically localized prostate cancer. MED Care 2001; 39: 243-253.
18. BC Cancer Agency. Genitourinary-Prostate. Juanary 2004. <http://www.bccancer.bc.ca/cmm/genitourinary/01.shtml>
19. American Urological Association (AUA). Prostate Especific Antigen; Best practice policy. Baltimore (MD). American Association. Inc 1999.
20. Singapore Ministry of Health (MOH). Prostate Cancer. Singapore: Ministry of Health. 2000. May
21. American Cancer Society (ACS). Recommendations from the American Cancer Society Workshop on Early Prostate Cancer Detection. Cancer J Clin 2001 Jan-Feb; 51 (1): 39-44.
22. US Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for prostate cancer recommendations and rationale. Ann Intern Med 2002; Dec 3; 137 (11): 915-916.
23. Schroder FH, Roobol-Bouts M, Vis AN, Van der Kwast T, Kranse R. Prostate specific antigen-based early detection of prostate cancer validation of screening without rectal examination. Urology 2001; 57: 83-90.

Angiogénesis terapéutica en pacientes con isquemia crítica crónica de las extremidades inferiores.

Estudio fase II mediante inyección de células AC133+ obtenidas de sangre periférica movilizadas con G-CSF. Seguimiento de tres primeros casos

Therapeutical angiogenesis in patients with critical leg ischemia. Phase II study with injection of AC133+ cells mobilized with G-CSF from peripheral blood. Follow-up of three first cases

Barros M. B.¹, González Porras J. R.², Sánchez-Guijo F. M.², del Cañizo M. C.², Lozano F. S.¹

¹ Servicio de Angiología y Cirugía Vascular
² Servicio de Hematología y Unidad de Terapia Celular
Hospital Clínico Universitario de Salamanca
Universidad de Salamanca

RESUMEN

Introducción: La insuficiencia arterial crónica de las extremidades inferiores es una enfermedad extremadamente incapacitante y que afecta un 3,5% de los varones mayores de 60 años. En el momento actual, la terapia celular es una alternativa de reciente aplicación que presenta grandes perspectivas en el tratamiento de las isquemias periféricas. El objetivo del presente estudio fue analizar la seguridad y eficacia de las células AC133+ autólogas en promover la revascularización de MMII en pacientes con isquemia crítica de las EEII.

Material y Métodos: Se han incluido 3 pacientes con isquemia crítica de las extremidades inferiores que fueron sometidos a movilización de células hematopoyéticas desde la médula ósea a la sangre periférica (SP) a través del G-CSF. Posteriormente, los progenitores endoteliales autólogos AC133+, extraídos y seleccionados desde SP mediante el sistema CliniMACS® (Miltenyi Biotec), fueron inyectados intramuscularmente. Se hizo un seguimiento de los pacientes durante 6 meses según el protocolo del estudio, valorándose variables clínicas, funcionales, hemodinámicas, anatómicas y de calidad de vida.

ABSTRACT

Introduction: Chronical arterial disease (CAD) is an extremely incapacitating illness which affects 3-5% of the male population above 60 years-old. Actually, cell therapy is an alternative that causes great expectation for the treatment of the peripheral ischemias. The aim of the present study was to analyze the efficiency and security of autologous AC133+ cells on promoting limb revascularization in patients with critical CAD.

Material and Methods: Three patients with critical CAD were included and followed up to date. The patients were subjected to mobilization of hematopoietic precursors from the bone marrow to peripheral blood with G-CSF. Later, the autologous endothelial stem cells AC133+, extracted and selected from blood through the CliniMACS® (Miltenyi Biotec) system, were injected intramuscularly. The patients were followed for 6 months as the study's protocol and clinical, functional, hemodynamic, anatomical and quality of life variables were evaluated.

Results: The process of mobilization, collection and infusion of the endothelial stem cells was well tolerated. Through the follow-up there were no amputations and there

Resultados: El proceso de movilización, recolección y infusión de los progenitores endoteliales fue bien tolerado. A lo largo del seguimiento no se ha producido ninguna amputación y hubo mejoría objetiva y subjetiva de algunas de las variables estudiadas.

Conclusión: Hasta el momento y con tres enfermos incluidos en el estudio el proceso de administración de las células AC133+ se ha mostrado seguro y sin complicaciones, entretanto hemos de ser prudentes en correlacionar la terapia celular y mejoría clínica. Con la inclusión de nuevos pacientes y su seguimiento a medio plazo seguramente se nos aclarará el efecto clínico de las células AC133+.

Palabras clave:

Isquemia crítica de extremidades, angiogénesis, AC133+, progenitores endoteliales.

was objective as well as subjective improvement of some studied variables.

Conclusion: So far and with three included patients, the process of administration of the AC133+ cells has shown security and lack of complication, although we have to be cautious on correlating cell therapy with clinical improvement. With the inclusion of new patients and their mid term follow-up we shall clarify the clinical effect of the AC133+ cells.

Key words:

Chronical limb ischemia; angiogenesis; AC133+; endothelial stem cell.

INTRODUCCIÓN

La isquemia o insuficiencia arterial crónica, es el producto de una progresiva disminución de aporte sanguíneo (flujo arterial), en el presente caso a las extremidades inferiores (EEII), producido por el desarrollo y evolución de lesiones estenosantes u obliterantes a nivel de sus arterias y que, según el grado de afectación, se expresa por diferentes manifestaciones clínicas de gravedad progresiva (estadios).

En los estudios más amplios y fiables, la prevalencia de claudicación intermitente (CI) en varones de 60 años es del 3,6%. En nuestro país, el recién finalizado estudio ESTIME indica cifras aún más elevadas. Según los datos del TransAtlantic Inter-Society Consensus (1) un 5% de los pacientes con CI necesitaran cirugía de revascularización y un 2% amputación de la extremidad. La progresión de una CI a isquemia crítica oscila entre el 3,8-25% (seguimiento a 5 años) y un 41% (seguimiento a 8 años), con una tasa de amputaciones de aproximadamente un 10% (seguimiento a 10 años) (2).

No existe tratamiento etiológico de la arteriosclerosis. Los objetivos terapéuticos en la isquemia crítica de las EEII serán aliviar los síntomas (dolor) y mejorar la calidad de vida (mejorando la función y evitando en lo posible la pérdida de la extremidad).

El continuo desarrollo de la cirugía vascular ha permitido grandes avances en relación a las conductas de salvamento de EEII y mejora de la cali-

dad de vida de los pacientes afectos de isquemia arterial periférica. Este hecho, ha permitido la aparición de casos cada vez más difíciles de solucionar, los cuales antiguamente se destinaban a una amputación primaria. Afortunadamente nuevas aportaciones provenientes del campo de la terapia génica han surgido; estas contribuyen a la aparición de terapias emergentes competitivas o alternativas a las existentes.

A partir de los estudios de Risau, nuevas evidencias mostraron que dentro de la médula ósea (MO) existe un progenitor común para las células hematopoyéticas y endoteliales: el hemangioblasto (3-5), identificado por la expresión del antígeno de superficie AC133. Estas, coexpresan también el antígeno CD34, aunque existe un pequeño porcentaje que son CD34 negativas (6). Puesto que, recientemente, Tateishi-Yuyama y cols. publicaron que la inyección de células mononucleadas de MO mejora la isquemia en miembros inferiores en humanos debido al aporte de células progenitoras endoteliales y la secreción de factores angiogénicos y/o citocinas (7), la evidencia de que la inducción de nuevos vasos en tejidos *in vivo*, a partir de células madre de la MO, es posible, puede ser debida a los hemangioblastos.

En 1997 el grupo de Asahara y cols. (8) logró demostrar la existencia de células progenitoras endoteliales, CPE (CD34+), en la sangre periférica (SP), capaces de diferenciarse *in vitro* a células en-

Correspondencia:

M. B. Barros. Dpto. de Cirugía. Facultad de Medicina
Avda Alfonso X El Sabio s/n. 37007 Salamanca.
marcellobb@bol.com.br

Beca Larramendi (FUNDACIÓN MAPFRE y Fundación Española de Hematología y Hemoterapia (FEHH)

doteliares maduras, en respuesta a los factores de crecimiento (VEGF, Fibroblast Growing Factor [FGF] y angiopoietinas), y que, *in vivo*, son capaces de contribuir a la angiogénesis. En un trabajo posterior (9), probaron que estas CPE, que se encontraban circulando en la sangre periférica de adultos provenían de la MO y contribuían tanto a la neovascularización endógena de los tumores en desarrollo como a la cicatrización de heridas, ó a la neovascularización fisiológica que se produce durante el ciclo ovulatorio.

El antígeno AC133, por tanto, identifica una población celular inmadura que co-expresa el antígeno CD34 en gran parte de sus células y diversos autores han demostrado su capacidad de diferenciación a células endoteliales *in vitro* e *in vivo* (10, 11). Dicha población se puede encontrar en la MO, como ya hemos expuesto, y también en la SP de individuos adultos.

El presente trabajo tiene como objetivo principal analizar la seguridad y eficacia de las célu-

las AC133+, obtenidas de sangre periférica, en el tratamiento de pacientes con isquemia crítica de las EEII, así como determinar la seguridad de la administración Intra-Muscular de las células AC133+ movilizadas a Sangre Periférica y su capacidad de aumentar la revascularización de MMII en pacientes con isquemia crítica de las EEII.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente ensayo ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Salamanca y cumple con la Declaración de Helsinki de 1975, enmendada en 1983, 1989, 1996, 2000.

De junio de 2004 a noviembre de 2005 se han incluido 3 pacientes varones con enfermedad arterial, procedentes de la consulta de cirugía vascular. Los mismos cumplían con todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión (Tabla 1). To-

TABLA 1. Criterios de inclusión, exclusión y retirada

INCLUSIÓN	EXCLUSIÓN	RETIRADA
<ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico de isquemia crítica crónica de las extremidades inferiores; Estadios III o IV: dolor reposo, úlcera o gangrena menor, sin amputación mayor; Índice T/B <0.60; Arteriosclerosis o tromboangiitis obliterante (enfermedad de Buerger); Contraindicación general (ASA 3-4 y 4) o inoperabilidad local (arteriografía); Edad entre 18 y 75 años; Serología VIH, VHB y VHC negativa; En caso de mujer en edad fértil, test de embarazo negativo; Firma del consentimiento informado por escrito ante testigo. 	<ul style="list-style-type: none"> Diabetes mellitus; Tratamiento concomitante con prostaglandinas; Estimulación medular eléctrica o simpatectomía concomitante; Cirugía arterial o angioplastia concomitante; Enfermedad maligna concomitante o previamente tratada con quimioterapia; Enfermedad grave concomitante no bien controlada; No consentimiento informado. 	<ul style="list-style-type: none"> Presencia de acontecimiento adverso grave; No obtención del mínimo de células AC133+ necesarias para la realización del estudio ($0,5 \times 10^8$ células AC133+); Condiciones clínicas del paciente que impiden su continuidad: <ul style="list-style-type: none"> Necesidad de medicación concomitante excluyente del ensayo; Necesidad de procedimiento excluyente del ensayo; Dolor rebelde que precisa amputación; Otras violaciones del protocolo; Decisión facultativa; Renuncia del enfermo a continuar en el estudio; Pérdida de seguimiento.

dos los pacientes han firmado un consentimiento informado con explicaciones detalladas de la técnica (en dos fases), sus ventajas (alternativa a la amputación) e inconvenientes (problemas técnicos y posibles complicaciones).

Paciente 1

Varón de 74 años, con antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, carcinoma epidermoide de laringe tratado con microcirugía laringea e hipertensión arterial. Fue sometido a tromboendarterectomía carotídea. Ex-fumador y ex-bebedor. Desde hace 9 años (1996) presenta en la extremidad inferior derecha una claudicación intermitente a 250 metros. En mayo/2002 (6 años después), progresó la enfermedad vascular periférica, presentando dolor a 50 metros y dos úlceras maleolares, que motivan la realización de un bypass axilo-femoral derecho. A los 9 meses (febrero/2003) dicho bypass se trombosa, practicándose entonces una trombectomía de la prótesis axilo-femoral y asociando un bypass femoro-poplítico. Tres meses después reingresa (mayo/2003), por obstrucción del bypass axilo-femoral y femoro-poplítico. En dicho momento, el paciente refiere dolor en reposo de la extremidad inferior derecha, de característica urente, que se exacerba con la elevación del miembro. En la exploración física de la pierna derecha destaca la presencia de dos úlceras, en tercio distal de la cara interna, de 6.2×2.8 cm ($\text{superficie} = 11.6 \text{ cm}^2$) y 5.2×3.8 cm (15.8 cm^2) y otra úlcera en maléolo externo de 1×1 cm (0.8 cm^2), todas ellas con signos de mala cicatrización (sin tejido de granulación). Así mismo presenta gangrena digital menor de los tres primeros dedos del pie derecho. No existe ninguna lesión trófica en extremidad inferior izquierda. En dicho momento se constata la ausencia de pulsos palpables a nivel femoral, poplítico, tibial posterior o pedio de ambas extremidades. Índices tobillo/brazo: 0.23 (derecho), 0.46 (izquierdo). Claudicometría con distancia absoluta de 37 metros. En una escala del dolor de 0-10 puntos, en donde el 10 corresponde al máximo dolor soportable por el enfermo, el mismo se auto puntuaba en 8pts para miembro inferior izquierdo al caminar. La arteriografía demuestra oclusión de la arteria ilíaca común izquierda y recanalización en femoral común izquierdo, con el resto del árbol arterial del referido miembro sin alteraciones.

aorto-iliaco-femoral bilateral con oclusión de iliaca común y externa derechas, femoral superficial derecha, con mala recanalización en femoral profunda derecha, oclusión poplítica recanalizando tardíamente en arteria tibial anterior derecha. En el miembro inferior izquierdo se aprecia estenosis segmentarias en ilíaca externa y oclusión de la arteria femoral superficial con abundante colateralización desde la arteria femoral profunda que recanaliza a la arteria poplítica izquierda, tibial anterior, tronco tibio-peroneo y arteria peronea. Arteria tibial posterior ocluida. Angio-RM: similar resultado a la arteriografía.

Diagnóstico: isquemia crítica en extremidad inferior derecha (estadio IV de Fontaine) en paciente con enfermedad oclusiva aorto-iliaca y femoro-poplítica combinada. El paciente rechaza nueva cirugía arterial directa. Se le proponen diversas alternativas.

Paciente 2

Varón de 67 años, fumador de 14 cigarros por día, con antecedentes de nefrectomía por tuberculosis renal en 10/2002 y orquiectomía por tumoración en 1993. HTA controlada. Hipercolesterolémico. Acude por claudicación intermitente para 100m desde el año 2002 negándose a operarse de antemano. Ha seguido tratamiento conservador desde entonces con mejorías y empeoramientos de su claudicación nunca habiendo dejado de fumar.

En el examen físico no presenta lesiones en EEII. Presencia de atrofia muscular (pantorrillas), distrofia de uñas y reducción del vello. Ausencia de pulsos en las dos extremidades a todos los niveles excepto en arteria femoral derecha (muy débil). ITB en reposo de 0.61/0.27. Claudicometría con distancia absoluta de 136 metros. En una escala del dolor de 0-10 puntos, en donde el 10 corresponde al máximo dolor soportable por el enfermo, el mismo se auto puntuaba en 5pts para miembro inferior derecho. Angiografía: enfermedad

Diagnóstico: Isquemia crónica de las extremidades inferiores, mayor a la izquierda (estadio IIb de Fontaine). Se le propone *bypass* femorofemoral cruzado que es rechazado por el enfermo diversas veces.

Paciente 3

Varón de 71 años, ex-fumador, hipertenso, hiperlipémico, cardiópata, con antecedentes de EPOC e prostatectomía por CA de próstata operado en 2002. Ya había sido operado con un *bypass* femoro-popliteo a la derecha (2004) y un *stent* coronario en el 2003 por IAM antero-septal. Acude por claudicación intermitente para 100 metros.

En el examen físico no presenta ulceraciones ni heridas en EEII, presenta disminución del vello y onicodistrofia. Ausencia de pulsos en los dos miembros inferiores excepto en femoral izquierdo muy débilmente. ITB 0.72/0.81. Claudicometría con distancia absoluta de 133 metros. En una escala del dolor de 0-10 puntos, en donde el 10 corresponde al máximo dolor soportable por el enfermo, el mismo se auto puntuaba en 8pts para miembro inferior derecho.

La arteriografía y angio-RM demuestran enfermedad arterial obstructiva con oclusión de la salida de la femoral superficial derecha recanalizando por colaterales y ocluyéndose nuevamente en el tercio distal. Poplítea y trifurcación tibio-peronea recanalizan por colateralidad.

Diagnóstico: Isquemia crónica de las extremidades inferiores, más sintomática a la derecha (estadio IIb de Fontaine). La extremidad iz-

quierda presenta el mismo patrón. Elegida la extremidad derecha para el tratamiento.

VARIABLES ESTUDIADAS Y CRITERIOS DE VALORACIÓN

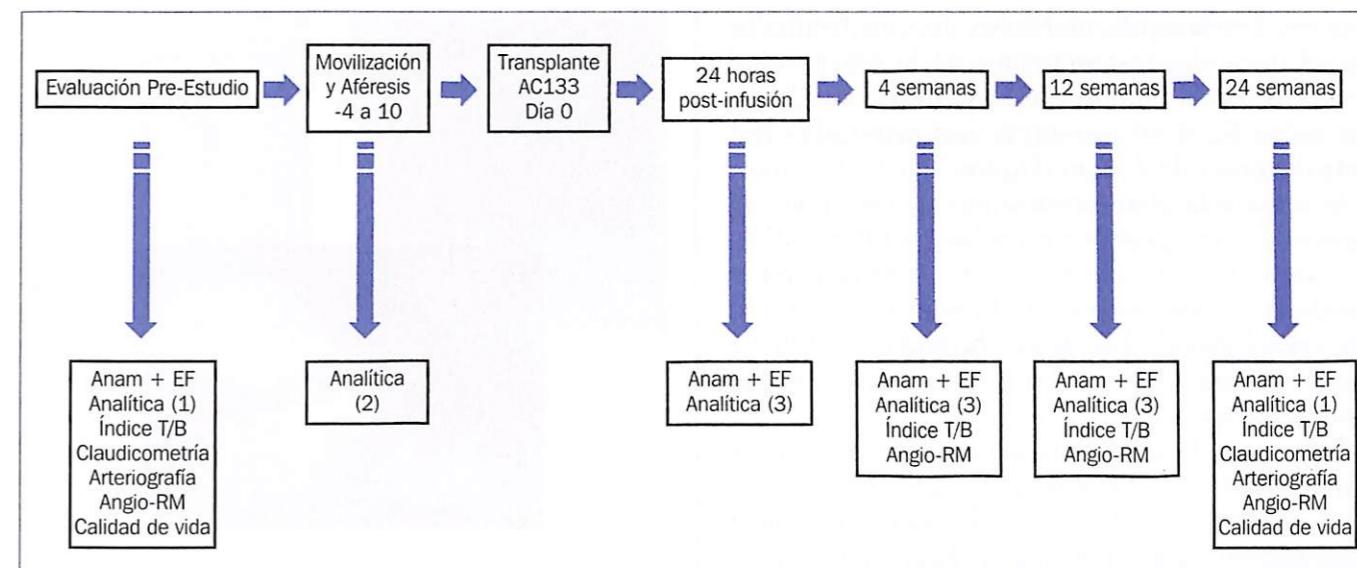
Clínicas: Se valoraron pruebas analíticas varias (Figura 1), el éxito técnico (sí/no), la morbi/mortalidad (sí/no), el dolor en reposo (mejoría/empeoramiento), la preservación de la extremidad (sí/no) y la cicatrización de lesiones (sí/no); **Hemodinámicas y Funcionales:** Índice tobillo/Brazo (ITB) y Claudicometría – Se consideraron significativos incrementos a partir de 0,15 para el ITB. Para la claudicometría se midió la distancia de claudicación inicial y absoluta (en metros). Se valoró el porcentaje de caída de presiones (%) y el tiempo de recuperación (hasta el basal) en minutos; **Anatómicas (colateralidad):** Angio-RM y Arteriografía. Se valoraron por pares (Radiólogo Vascular y Cirujano Vascular) el estado de los vasos colaterales: 0 (sin desarrollo colateral), +1 (pequeño), +2 (moderado) o +3 (abundante); **Calidad de Vida:** Intermitent Claudication Questionnaire (ICQ) – Puntuación según el protocolo ICQ (12). Se comparó con la puntuación basal antes de iniciar el estudio (valor máximo de la escala: 100) (Tabla 2).

Cada paciente ha sido acompañado a lo largo de seis meses conforme el protocolo del estudio (Figura 1). Se utilizó el miembro contralateral como control para la valoración clínica, hemodinámica, funcional y anatómica. Todas las variables han sido recogidas en cuadernillos de recogida de datos individualizados.

TABLA 2. Calendario de exploraciones

PRE - TRANSPLANTE	POST - TRANSPLANTE			
	24H	4S	12S	24S
Exploración	X	X	X	X
ITB	X	X	X	X
Claudicometría	X			X
Arteriografía	X			X
Angio RM	X		X	X
Calidad de Vida	X			X

Obs: 24H - 24 horas; 4s, 12s, 24s - 4 semanas, 12 semanas y 24 semanas.



(1) Recuentos hematológicos (recuento sanguíneo completo, fórmula, plaquetas), Bioquímica sérica (bilirrubina, creatinina, AST, ALT, fosfatasa alcalina, LDH, albúmina), Prueba de embarazo en suero en mujeres en edad fértil en los 7 días previos al registro. Serologías virales: VIH, VHB, VHC; AC133+, CD34+, CD45.

(2) Hemograma y citometría de flujo (día 0). Citometría del producto de aféresis.

(3) Recuentos hematológicos (recuento sanguíneo completo, fórmula, plaquetas), Bioquímica sérica (bilirrubina, creatinina, AST, ALT, fosfatasa alcalina, LDH, albúmina); AC133+, CD34+, CD45.

Abreviaturas. Anam: Anamnesis; EF: Exploración física.

Fig. 1. Diseño del Estudio.

MOVILIZACIÓN Y RECOLECCIÓN DE CÉLULAS AC133 DE SANGRE PERIFÉRICA

Para la movilización de las células hematopoyéticas a la SP desde la MO se utilizó un tratamiento estándar con Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) y para su recolección un procedimiento de aféresis de la siguiente forma:

- Administración de G-CSF 5 µg/Kg/12 horas, los días -4, -3, -2 y -1 (el día 0 recibió sólo una dosis al menos 2 horas antes de iniciar la leucoaféresis).
- De forma previa a la administración de la 9ª dosis de G-CSF se obtuvo una muestra de sangre periférica para determinar el porcentaje y el número total de células AC133 por µL.
- Recolección de células de sangre periférica utilizando el protocolo estándar de recolección de progenitores hematopoyéticos mediante el separador CobeSpectra (COBE BCT Inc). Se procesaron un total de 2-3 volemias por paciente.
- Selección de células AC133 positivas: una vez finalizado el proceso de leucoaféresis se determinó el número total de células AC133 y se

procedió a realizar una selección utilizando el sistema CliniMACS® (Miltenyi Biotec). El objetivo es obtener un mínimo de 0,5 x 10⁸ células AC133 positivas.

- Las células se dividieron en dos alícuotas. Unas fueron criopreservadas y las otras se utilizaron para la inyección inicial en la extremidad con mayor isquemia. Las células se criopreservaron en un volumen aproximado de 50 mL con plasma autólogo y dimetil-sulfóxido (DMSO, al 10% del volumen final).

ADMINISTRACIÓN DE LAS CÉLULAS A LOS PACIENTES

Se procedió en todos los casos a la administración de las células AC133+ antes de que se cumpliera 24 horas desde la aféresis y selección. El procedimiento se llevó a cabo en quirófano, con los cuidados de asepsia y antisepsia requeridos para una intervención quirúrgica, y anestesia loco-regional (peridural o raquídiana).

La administración se dio por medio de inyecciones intramusculares, en número de 10, en

Barros M. B., González Porras J. R., Sánchez-Guijo F. M., et al.

Angiogénesis Terapéutica Mediante AC133+

puntos previamente marcados con un rotulador en el músculo gastrocnemio de la extremidad más afectada a una profundidad de 1,5 cm. Se inyectaron 0,50 ml por inyección separadas por una distancia de 2-3 cm (Figura 2).

Se empleó la pierna contralateral como control, aplicando con igual técnica solución salina 0,9%. La pierna no tratada sirvió como control comparando, su situación previa al inicio de la movilización, el posible beneficio obtenido únicamente con la movilización de los progenitores a la sangre periférica.

Terminada la inyección, las dos piernas han sido curadas con apósitos y vendas sin compresión, que fueron retiradas al día siguiente tras la exploración clínica y analítica (Figura 1). Se procedió al alta de los pacientes tras la analítica.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Por tratarse de un estudio que aún se está desarrollando y no tener finalizado el periodo de inclusión de pacientes nos limitamos a comentar el seguimiento de los tres primeros casos sin hacer análisis estadístico de los resultados del ensayo.

RESULTADOS

Paciente 1

Aféresis: Se procesaron 3 volemias y se recolectaron 595 x 10⁶ de células nucleadas. Selección: Se obtuvieron 1.9 x 10⁶ de células AC133 positivas. Las células se dividieron en dos alícuotas: una de ellas con 0.95 x 10⁶ de células AC133+ se utilizó para la inyección en la pantorrilla en las 6 horas siguientes tras la finalización de la leucoaféresis. La otra alícuota se criopreservó en un volumen de 50 ml con plasma autólogo y dimetil-sulfóxido (DMSO, al 10% del volumen final).

El procedimiento de aféresis y la inyección de células AC133+ fueron bien tolerados. Tras más de un año de seguimiento se constata preservación de la extremidad (no amputación). El paciente no presenta dolor de reposo y es capaz de caminar hasta 200 metros. Desaparición de los puntos de gangrena digital, cicatrización de la úlcera situada en el maléolo externo. Las ulceras

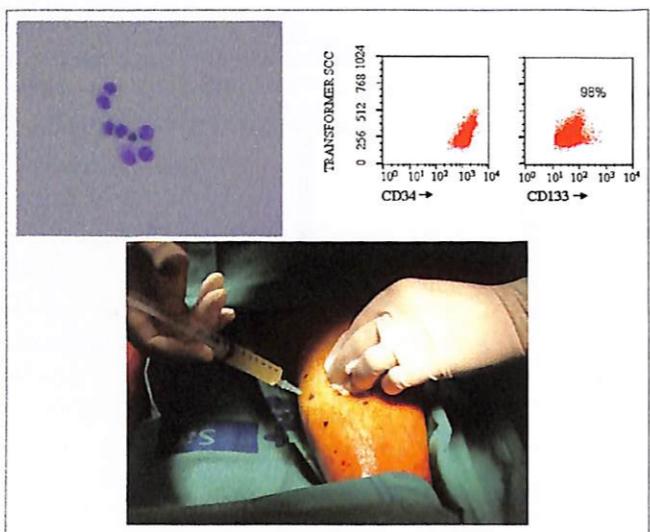


Fig. 2. Infusión intramuscular en el gastrocnemio de células AC133+ (Inf.). Identificación mediante citometría de flujo, expresión de los antígenos CD34 y AC133 (Sup.).



Fig. 3. Cicatrización de las lesiones cutáneas post infusión de progenitores AC133+. Área total de las lesiones: pre-infusión: 37,12cm²; Post-infusión: 17,25cm². Reducción del 53,26%.

maleolares internas no han reducido su tamaño hasta pasados 1 año y medio desde el transplante. Actualmente con 2 años de seguimiento hubo una reducción de más del 50% del área total de las mismas (Figura 3). Los índices tobillo/brazo no se han modificado significativamente (0.25/0.53). Los estudios de imagen objetivan mayor captación en la arteria tibial anterior derecha y flujo en la arteria peronea derecha (que no presentaba en la exploración pre-procedimiento), mientras que la extremidad contralateral no evidencia alteraciones. La arteriografía no evidencia aumento de colateralización en pantorrilla izquierda. La puntuación del WIQ de 64 a 70.



Fig. 4. Angio-RM pre y post infusión (24 semanas) de células AC133+. Aparición de la arteria peronea derecha (flecha).

Paciente 2

Aféresis: Se procesaron 2,6 volemias y se recolectaron 525 x 10⁶ de células nucleadas. Selección: Se obtuvieron 2,26 x 10⁶ de células AC133 positivas. Las células se dividieron en dos alícuotas: una de ellas con 1,13 x 10⁶ de células AC133+ se utilizó para la inyección en la pantorrilla en las 6 horas siguientes tras la finalización de la leucoaféresis, la otra se criopreservó.

Igualmente al primer paciente, el procedimiento de aféresis y la inyección de células AC133+ fueron bien tolerados. Tras más de seis meses de seguimiento se constata preservación de la extremidad (no amputación). El paciente no presenta dolor de reposo y es capaz de caminar más de 144 metros. Los índices tobillo/brazo se han modificado de 0.61 D / 0.27 I a 0.63 D / 0.37 I. El grado de dolor puntuado por el paciente varió de 8 para 5. La angio-RM objetiva mayor captación en la arteria tibial anterior izquierda y aumento de la colateralización en pantorrilla izquierda (que no presentaba en la exploración pre-procedimiento), mientras que la extremidad contralateral no evidencia alteraciones. La arteriografía no evidencia aumento de colateralización en pantorrilla izda. La puntuación del WIQ de 64 a 70.

Paciente 3

Aféresis: Se procesaron 2 volemias y se recolectaron 669 x 10⁶ de células nucleadas. Selección: Se obtuvieron 1,88 x 10⁶ de células AC133 positivas. Las células se dividieron en dos alícuotas: una de ellas con 0,94 x 10⁶ de células AC133+

Barros M. B., González Porras J. R., Sánchez-Guijo F. M., et al.

Angiogénesis Terapéutica Mediante AC133+

se utilizó para la inyección en la pantorrilla en las 6 horas siguientes tras la finalización de la leucoaféresis, la otra se criopreservó.

El procedimiento de aféresis y la inyección de células AC133+ también fueron bien tolerados. Tras 6 meses de seguimiento se constata mejoría subjetiva. El paciente no presenta dolor de reposo y es capaz de caminar 118 metros. Los índices tobillo/brazo se han modificado de 0.72 D / 0.81 I a 0.56 D / 0.64 I reflejando progresión lenta de la enfermedad bilateralmente. El grado de dolor puntuado por el paciente varió de 8 para 6 en la extremidad tratada y no varió en la contralateral. La angio-RM objetiva mayor captación en la arteria peronea derecha y aumento de la colateralización en pantorrilla derecha (que no presentaba en la exploración pre-procedimiento), mientras que la extremidad contralateral no evidencia alteraciones. La arteriografía no evidencia aumento de colateralización en pantorrilla derecha. La puntuación del WIQ de 75 a 69. El paciente refiere mejoría en la calidad del dolor en la extremidad tratada con menos dolor que en la contralateral (mejoría subjetiva).

DISCUSIÓN

La Terapia Celular es una alternativa clínica de reciente aplicación que presenta grandes perspectivas en el tratamiento de diferentes patologías como el infarto de miocardio, diabetes, enfermedad de Parkinson, isquemias periféricas, etc. Además, el número de órganos productores de células madre en individuos adultos ha aumentado, existiendo, en la actualidad, diversas localizaciones de las mismas: MO, SP movilizada, músculo, etc.

Estudios preclínicos han demostrado que factores de crecimiento angiogénico promueven el desarrollo de arterias colaterales, lo cual se denomina «angiogénesis terapéutica» (13). Al mismo tiempo, las células madre adultas (células madre obtenidas de tejidos adultos) han demostrado su capacidad de diferenciarse a tejidos derivados de las tres capas embrionarias. En concreto, diversos trabajos han demostrado que existen células en la médula ósea adulta, como las células madre mesenquimales, células madre hematopoyéticas y, más recientemente, las células madre multipoten-

ciales (MAPC), con capacidad de diferenciarse a distintos tejidos (14-18).

Entre las células madre existentes en médula ósea, la expresión del antígeno de superficie AC133, como ya abordado anteriormente, define una población Enriquecida en progenitores hemangioblasticos (célula con capacidad de diferenciarse tanto a células hematopoyéticas como a células endoteliales) (10, 19). Las células AC133+ co-expresan el antígeno CD34, aunque existe un pequeño porcentaje que son CD34 negativas (6).

Se encontraron, además, indicios de que estas mismas células estaban presentes en diversos órganos (bazo, pulmones, hígado, intestino, piel y musculatura isquémica), lo que implica un papel de las CPE en el mantenimiento fisiológico de los órganos. Las CPE derivadas de la MO circulantes deben dirigirse hacia el estroma de los órganos, en respuesta a ciertos estímulos como el trauma o la isquemia (20, 21) con el propósito de suministrar reservorios de mantenimiento de células endoteliales (EC). Estos hallazgos sugieren que tanto el endotelio vascular como las células mesenquimales pueden derivarse de la MO y contribuir a la regeneración y mantenimiento de los órganos.

El presente estudio se basa en los siguientes principios: 1. Las células AC133+ son capaces de diferenciarse, tanto *in vitro* como *in vivo*, a células endoteliales y contribuir a la angiogénesis y vasculogénesis (10, 11, 25). 2. La administración de progenitores hemangioblasticos Enriquecidos en células AC133+ en un modelo animal de infarto de Miocardio aumenta la vasculogénesis y angiogénesis en la región infartada y contribuye a mejorar la función cardíaca previniendo la apoptosis de cardiomiocitos (15). 3. Es posible obtener un número elevado de células AC133+ a partir de sangre periférica mediante el tratamiento durante 5 días con G-CSF (20). 4. Las células AC133+ pueden ser seleccionadas mediante un sistema comercial aprobado para su utilización clínica. 5. Existen poblaciones de células madre en médula ósea con capacidad de ser movilizadas a sangre periférica y de diferenciarse hacia células con características de endotelio 6. El ensayo llevado acabo por Tateishi-Yuyama et al. demuestra que la inyección de células de MO sin seleccionar permite la revascularización en EEII isquémicas.

En nuestro estudio, buscamos aislar tal célula, el hemangioblasto (AC133+ inyectarlas directamente en la zona afectada (EEII isquémicas), a diferencia de lo que hicieron Tateishi-Yuyama et al (7). El valor potencial de este abordaje reside en el hecho de que proporciona una fuente de células endoteliales resistentes que puede complementar las estrategias actuales de terapia con factores de crecimiento angiogénicos. De hecho, actualmente se piensa que parte del impacto favorable de la terapia con estos factores se debe a la movilización de las EPC (9) desde la MO (22, 23). Estudios con el VEGF y FGF-2 como inducidores de neovascularización, demuestran que la contribución de las EPC movilizadas desde la MO es de hasta un 26% y que las mismas actúan no solamente al estar involucradas directamente en la formación del nuevo vaso, sino también como fuentes productoras de factores de crecimiento/citocinas (24).

Nuestros resultados aunque preliminares son esperanzadores; en todos los casos la valoración del procedimiento (movilización, recolección e inyección de las células) ha transcurrido sin morbi/mortalidad alguna; pero lo más relevante es la favorable evolución a medio-largo plazo, tanto objetiva (casos 1 y 2) como subjetiva (caso 3).

A pesar de todo ello, hemos de ser prudentes en correlacionar causa (terapia celular) y efecto (mejoría clínica). En este periodo, nuestros pacientes no han recibido ningún tratamiento hiperémico (prostaglandinas, simpatectomía lumbar o neuroestimulador), y solo han continuado con la medicación previa a la terapia celular (antiagregación plaquetaria convencional y heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas). Evidentemente, la evolución natural de la enfermedad isquémica puede haber generado circulación colateral, y también es sabido que la heparina de bajo peso molecular tiene propiedades relacionadas con la angiogenesis; sin embargo estas dos condiciones no afectaron en nada a la extremidad contralateral (que actuó como control). Los resultados finales del ensayo referido, donde nos falta incluir tres nuevos casos con estrictos criterios de inclusión-exclusión, y el seguimiento de los mismos a medio plazo seguramente nos clarifique el deseado efecto clínico de las células AC133 positivas, obtenidas de sangre periférica, en la isquemia crítica de las extremidades inferiores.

Referencias bibliográficas

- Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg*. 2000 Jan;31(1 Pt 2):S1-S296.
- Andreozzi GM, Martini R. The fate of the claudicant limb. *Eur Heart J* 2002 Mar Suppl 4: B41-B45.
- Flame I, Risau W. Induction of vasculogenesis and hematopoiesis *in vitro*. *Development*. 1992 Oct;116(2):435-9.
- His W. Leioithoblast und angioblast der wirbelthiere. *Abhandl K S Ges Wiss Math Phys* 1900; 22:171-328.
- Weiss M, Orkin SH. In vitro differentiation of murine embryonic stem cells: new approaches to old problems. *J Clin Invest*. 1996 Feb 1;97(3):591-5.
- Almeida J, Bueno C, Alguero MC, Sánchez ML, Cañizo MC, Fernández ME et al. Extensive characterization of the immunophenotype and pattern of cytokine production by distinct subpopulations of normal human peripheral blood MHC II+/lineage-cells. *Clin Exp Immunol*. 1999 Dec;118(3):392-401.
- Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, Ikeda U, Shintani S, Masaki H et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 Aug 10;360(9331):427-35.
- Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 1997 Feb 14;275(5302):964-7.
- Asahara T, Masuda H, Takahashi T, Kalka C, Pastore C, Silver M, et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res*. 1999 Aug 6;85(3):221-8.
- Gehling UM, Ergun S, Schumacher U, Wagener C, Pantel K, Otte M, et al. In vitro differentiation of endothelial cells from AC133-positive progenitor cells. *Blood*. 2000 May 15;95(10):3106-12.
- Quirici N, Soligo D, Caneva L, Servida F, Bossolasco P, Deliliers GL. Differentiation and expansion of endothelial cells from human bone marrow CD133(+) cells. *Br J Haematol*. 2001 Oct;115(1):186-94.
- Chong PF, Garratt AM, Golledge J, Greenhalgh RM, Davies AH. The intermittent claudication questionnaire: a patient-assessed condition-specific health outcome measure. *J Vasc Surg*. 2002 Oct;36(4):764-71.
- Isner JM, Asahara T. Angiogenesis and vasculogenesis as therapeutic strategies for postnatal neovascularization. *J Clin Invest*. 1999 May;103(9):1231-6.
- Jackson KA, Majka SM, Wang H, Pocius J, Hartley CJ, Majesky MW, Entman ML, Michael LH, Hirschi KK, Goodell MA. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. *J Clin Invest*. 2001 Jun;107(11):1395-402.
- Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, Takuma S, Burkhoff D, Wang J, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med*. 2001 Apr;7(4):430-6.
- Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*. 2001 Apr 5;410(6829):701-5.
- Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Limana F, Jakoniuk I, Quaini F, et al. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Aug 28;98(18):10344-9.
- Toma C, Pittenger MF, Cahill KS, Byrne BJ, Kessler PD. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation*. 2002 Jan 1;105(1):93-8.
- de Wynter EA, Buck D, Hart C, Heywood R, Coutinho LH, Clayton A, et al. CD34+AC133+ cells isolated from cord blood are highly enriched in long-term culture-initiating cells, NOD/SCID-repopulating cells and dendritic cell progenitors. *Stem Cells*. 1998;16(6):387-96.
- Takahashi T, Kalka C, Masuda H, Chen D, Silver M, Kearney M, et al. Ischemia- and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization. *Nat Med*. 1999 Apr;5(4):434-8.
- Gill M, Dias S, Hattori K, Rivera ML, Hicklin D, Witte L, et al. Vascular trauma induces rapid but transient mobilization of VEGFR2(+)AC133(+) endothelial precursor cells. *Circ Res*. 2001 Feb 2;88(2):167-74.
- Asahara T, Takahashi T, Masuda H, Kalka C, Chen D, Iwaguro H, et al. VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *EMBO J*. 1999 Jul 15;18(14):3964-72.
- Kalka C, Masuda H, Takahashi T, Gordon R, Tepper O, Gravereaux E, et al. Vascular endothelial growth factor(165) gene transfer augments circulating endothelial progenitor cells in human subjects. *Circ Res*. 2000 Jun 23;86(12):1198-202.
- Murayama T, Tepper OM, Silver M, Ma H, Losordo DW, Isner JM, et al. Determination of bone marrow-derived endothelial progenitor cell significance in angiogenic growth factor-induced neovascularization *in vivo*. *Exp Hematol*. 2002 Aug;30(8):967-72.
- Peichev M, Naiyer AJ, Pereira D, Zhu Z, Lane WJ, Williams M, et al. Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34(+) cells identifies a population of functional endothelial precursors. *Blood*. 2000 Feb 1;95(3):952-8.

Factores de riesgo de daño a órgano diana por hipertensión arterial

Risk factors of target organ damage caused by hypertension

Álvarez Aliaga A., Rodríguez Blanco L.H., Fonseca Aguilera A.A., Fonseca Muñoz J.C., López Costa C., Hernández Galano M.E.

Hospital Provincial Universitario
Carlos Manuel de Céspedes.
Santiago de Cuba. Bayamo. Cuba.

RESUMEN

Se realizó un estudio de casos y controles en pacientes con el diagnóstico de hipertensión arterial (HTA), con el objetivo de identificar la influencia de factores influyentes sobre la aparición del daño a órganos diana en pacientes con esta entidad, atendidos en el hospital general universitario «Carlos Manuel de Céspedes» de Bayamo en el periodo comprendido desde el 1ro de enero del 2004 al 31 de diciembre del 2005. Los pacientes fueron aleatoriamente seleccionados 1:2 (100 casos/200 controles). El daño a órgano diana predominante fue la cardiopatía hipertensiva (36,15%). El sexo masculino duplicó el riesgo de lesión (OR 2,52; IC 1,45-4,44; p <0,000) y la edad mayor de 65 años lo elevó once veces más que edades inferiores (OR = 11,23; IC = 6,10-20,82 y p = 0,000). El mayor consumo de cigarros aumentó el riesgo (fumadores severos: OR = 3,76; IC = 1,32-10,99; p = 0,004). El factor premorbiótico más relacionado con el daño orgánico fue el sedentarismo (OR = 9,67; IC = 5,23-17,99; p = 0,000). Los no controlados duplicaron el riesgo de lesión orgánica (OR = 2,40; IC = 1,41-4,09; p = 0,0005), el tiempo de evolución de la enfermedad lo sextuplicó (31-40: OR = 6,06; IC = 3,05-12,14; p = 0,000) y el estadio severo mostró mayor relación con el daño orgánico (OR = 4,64; IC = 2,53-8,52; p = 0,000). El estudio concluyó con un análisis de regresión logística que mostró los factores de riesgo independiente, sobre saliendo el sexo masculino y el tiempo de hipertensión.

Palabras claves:

Hipertensión, miocardiopatía hipertensiva, factores de riesgos.

MAPFRE MEDICINA, 2007; 18 (3): 190-200

Correspondencia:
A. Álvarez Aliaga
Armando Barrero 10 alto. Pedro Pompa.
Bayamo Granma. Cuba
dochcmc.grm@infomed.sld.cu

ABSTRACT

A case-control study was carried out at «Carlos Manuel de Céspedes» teaching hospital of Bayamo, Granma from January 1st, 2004 to December 31st, 2005 in patients with a diagnosis of hypertension selected off at random 1:2 (100 cases/200 controls). The aim of the study was to identify and quantify the incidence of hypertension risk factors on the onset of target organ damage. Hypertensive heart diseases were the predominant target organ damage (36, 15%). Male patients had a twofold risk of lesion (OR 2,52; CI 1,45-4,44; p <0,000). The over-65-year-age group had a risk increase of eleven times compared to younger ages (OR 11, 23; CI 6, 10-20, 82; p <0,000). Heavy smoking also increased the risk (OR 3, 76; CI 1, 32-10, 99; p <0,004). Sedentary was premorbid factor more closely related to organ damage (OR 9, 67; CI 5, 23-17, 99; p <0,000). Non-controlled patients showed a twofold risk of organic lesion (OR 2, 40; CI 1, 41-4, 09; p <0,005). A longer time after the onset of disease exhibited a sexfold risk increase (31-40: OR 6, 06; CI 3, 05-12, 14; p <0,000). Severity of the condition showed a greater relation organic damage (OR 4, 64; CI 2, 53-8, 52; p <0,000). The study concluded with a logistic regression analysis that showed independent risk factors being the most outstanding over see male patients are greater risk and the time after the onset of the condition.

Key Words:

Hypertension, hypertensive heart disease, risk factors.

Álvarez Aliaga A., Rodríguez Blanco L.H., Fonseca Aguilera A.A., et al.

Factores de riesgo de daño a órgano diana por hipertensión arterial

INTRODUCCIÓN

Existen muchos estados patológicos relacionados con el desarrollo que ha alcanzado la sociedad, dentro de ellos la hipertensión arterial (HTA) sobresale. Esta entidad es responsable de gran número de muertes a nivel mundial, debido a que es un factor de riesgo para numerosas enfermedades crónicas no transmisibles, planteándose que en individuos con tensión arterial por encima de 115/75 mmHg se dobla el riesgo de enfermedad cardiovascular (cardiopatía, nefropatía, enfermedad vascular cerebral, retinopatía y vasculopatía hipertensiva) por cada incremento de 20/10 mmHg (1).

La HTA está distribuida en todas las regiones del mundo, atendiendo a múltiples factores de índole económicos, sociales, culturales, ambientales y étnicos. La prevalencia ha estado en aumento, asociada a patrones alimentarios inadecuados, disminución de la actividad física y otros aspectos conductuales relacionados con los hábitos tóxicos (2).

La HTA afecta aproximadamente a 50 millones de personas en Estados Unidos. En España oscila entre el 30 al 45% de la población en general y más del 60 por ciento de la población senil la padecen (1,3,4). En países del tercer mundo del hemisferio occidental, donde el control y registro de la población hipertensa es inadecuado, muestran cifras inferiores al 20% de incidencia (3). En nuestro país el 30 por ciento de la población urbana y el 15 por ciento de la rural padecen la enfermedad, aunque aun este dato podría deberse a un subregistro (3).

La hipertensión arterial es uno de los más importantes factores que favorecen la aterosclerosis, de ahí que los pacientes con esta entidad frecuentemente sufren infarto del miocardio (aterosclerosis coronaria), infarto cerebral (aterosclerosis de las arterias carótidas o intracerebrales), claudicación intermitente (aterosclerosis obliterante de miembros inferiores), trombosis mesentéricas o aneurisma aórtico, ya sean abdominales o de la aórtica torácica descendente (2).

Muchos son los factores de riesgo relacionados con la aparición de daño a órgano diana en pacientes con HTA; entre ellos se mencionan la edad, sexo, obesidad el sedentarismo, hábitos tóxi-

xicos, ingestión excesiva de sal, control de la hipertensión, tiempo de evolución de la enfermedad, entre otros (1,2,5).

Por lo anteriormente comentado decidimos realizar este estudio en aras de identificar y cuantificar la influencia de distintos factores hipotéticamente influyentes sobre la aparición del daño a órganos diana en pacientes con el diagnóstico de hipertensión arterial.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional de casos y controles de pacientes con el diagnóstico de hipertensión arterial atendidos en el servicio de Medicina Interna y consulta de HTA del hospital general universitario Carlos Manuel de Céspedes, de Bayamo, en el periodo comprendido desde el 1 de enero del 2004 al 31 de diciembre del 2005.

Los pacientes fueron aleatoriamente seleccionados 1:2 (100 casos/200 controles).

Se consideró con hipertensión arterial a todo paciente con diagnóstico previo de su área de salud de dicha entidad o al que en única ocasión se le comprobaran cifras iguales o mayores de 200/120 mmHg (1).

Definición de casos, pacientes con uno o más órganos dañados por HTA, considerándose como tales los siguientes (1):

- Cardiopatía hipertensiva: datos clínicos, electrocardiográficos o radiológicos de coronariopatía, hipertrofia ventricular izquierda en EKG o ecocardiograma. Insuficiencia cardíaca o disfunción de ventrículo izquierdo.
- Vascular periférica: ausencia de uno o más pulsos en las extremidades con excepción del pedio o aneurisma.
- Retinopatía hipertensiva : hemorragias o exudados con o sin papiledemas.
- Riñón: Creatinina sérica ≥130 mmol/l, proteinuria (1 o más), microalbuminuria.
- Cerebro: Ictus o enfermedad isquémica transitoria.

Definición de controles, pacientes con HTA sin evidencia de daño a órganos diana causado por dicha entidad.

Criterios de exclusión: Fueron excluidos de nuestro estudio todo paciente que mostró cualquier en-

Álvarez Aliaga A., Rodríguez Blanco L.H., Fonseca Aguilera A.A., et al.

Factores de riesgo de daño a órganos diana por hipertensión arterial

fermedad que pudiera provocar o acelerar daño a órganos diana, (diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica no hipertensiva, procesos oncoproliferativos y endocrinopatías), ya que el objetivo fue valorar influencia de los factores de riesgos de lesión orgánica por HTA como entidad independiente.

Delimitación y operacionalización de variables:

Variable de respuesta, fue tener daño a órganos diana (casos) o no tenerlo (controles).

Variables explicativas, fueron operacionalizadas de forma dicotómica (presentes o ausentes):

► Factores sociodemográficos: Sexo masculino, edad ≥ 60 años.

► Hábitos tóxicos:

Fumador (todo fumador y exfumador de menos de un año), considerándose como: leve de 1 - 5, moderado 6-10, severo más de 10 cigarrillos diarios.

Ingestión de alcohol (ingestión mayor de 1 onza de alcohol puro diario).

► Factores premórbidos personales: obesidad ($IMC \geq 30$), Sedentarismo (el que no anda activamente al menos media hora/día o no practique deporte tres veces por semana), hipercolesterolemia (> 250 mg /dL), exceso de sal en la dieta (quienes usaron sal de mesa y consumieron alimentos conocidos que contienen sal en exceso como galletas, pan, papas fritas, salsa de soya o de carne preelaborados).

► Control de la HTA (6):

Controlado: Aquel paciente que muestra cifras inferiores de 140 y 90mmhg (sistólica y diastólica respectivamente) en más del 80 porcentaje de las tomas en consulta (por cualquier motivo) durante un año (más de tres tomas al año). Este dato fue posible recogerlo por el seguimiento de los pacientes en consulta cada tres meses.

No controlado: Quien no cumpla con los criterios anteriores.

Para la clasificación del estadio de la hipertensión arterial se utilizó la publicada en el Programa Nacional de HTA.⁶

Categorías	TA sistólica	TA diastólica
Estadio 1	140 - 159	6 90 - 99.
Estadio 2	160 - 179	6 100 - 109.
Estadio 3	180 - 209	6 110 - 119.
Estadio 4	210 ó más	6 120 ó más.

► Tiempo de evolución de la hipertensión arterial:

1. 1 - 10 años
2. 11 - 20 años
3. 21 - 30 años
4. 31 - 40 años

Los datos fueron recogidos por el autor y tutor mediante el interrogatorio y examen físico de los enfermos, revisión de historia clínica hospitalaria y ambulatoria, y finalmente se registraron en la planilla de recolección de datos.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se basó en una estrategia univariada, la misma consistió en la determinación del odds ratio (OR) para cada uno de los factores de riesgo hipotéticamente influyente en el daño a órganos dianas por HTA, así como en la estimación de sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Para cada uno de los factores de riesgo se aprobó la hipótesis de que el OR poblacional fuese significativo mayor de 1, nivel de significación estadística de $p < 0,05$ (se empleó el paquete estadístico EpiInfo 2000) y finalmente con el objetivo de determinar las variables con influencia independiente en la aparición de la lesión orgánica por dicha entidad se realizó un análisis multivariado mediante un modelo de regresión logística binaria.⁷ (Se utilizó el programa Minitab 12.0 para Windows).

RESULTADOS

De 100 pacientes con daño a órganos diana predominó la cardiopatía hipertensiva con 47 casos (36,15%), seguido de la retinopatía con 43 (33,07%), las enfermedades vasculares encefálicas con 18 enfermos (13,84%), la neuropatía hipertensiva con 14 (10,76%) y finalmente la vasculopatía periférica con 8 (6,15%).

El análisis de las variables sociodemográficas (Tabla 1) muestra, que en pacientes de sexo masculino se duplicó significativamente el riesgo de daño a órganos diana (OR 2,52; IC 1,45-4,44) y que la edad igual o mayor de 65 años elevó el riesgo once veces de que este efecto apareciera (OR 11,23; IC 6,10-20,82).

Álvarez Aliaga A., Rodríguez Blanco L.H., Fonseca Aguilera A.A., et al.

Factores de riesgo de daño a órganos diana por hipertensión arterial

TABLA 1. Factores sociodemográficos y daño a órganos diana por hipertensión arterial. Análisis univariado

VARIABLE	CASOS		CONTROLES		ODD RATIOS (OR)	INTERVALO DE CONFIANZA (IC 95%)	p
	No	(%)	No	(%)			
	N = 100		N = 200				
SEXO							
Masculino	74	41,1	106	58,9	2,52	1,45-4,42	0,000
Femenino	26	21,6	94	78,3	0,40		
EDAD							
Menor de 65 años	22	12,7	152	87,3	0,09		
Mayor o igual a 65	78	61,9	48	38,1	11,23	6,10-20,82	0,000

TABLA 2. Hábitos tóxicos y daño a órganos diana por hipertensión arterial. Análisis univariado.

VARIABLE	CASOS		CONTROLES		ODD RATIOS (OR)	INTERVALO DE CONFIANZA (IC 95%)	p
	No	(%)	No	(%)			
	N = 100		N = 200				
FUMADOR							
Leve	12	60	8	40	3,27	1,19-9,13	0,008
Moderado	15	65,2	8	34,8	4,24	1,61-11,39	0,007
Severo	12	63,2	7	36,8	3,76	1,32-10,99	0,004
No	61	25,7	177	74,3	0,20		
ALCOHOLISMO							
Sí	13	40,7	19	59,3	1,42	0,63-3,19	0,355
No	87	32,5	181	67,5	0,70		

De igual forma, el hábito de fumar también se comportó como un factor de riesgo (Tabla 2). El OR fue mayor en los fumadores en general en comparación con los no fumadores aumentando la significación estadística a medida que se consumían más cigarrillos (fumadores severos OR 3,76; IC 1,32-10,99). Mientras que la ingestión de alcohol no constituyó un factor de riesgo (OR 1,42; IC 0,63-3,19).

En el análisis de los factores premórbidos (Tabla 3), sobresale que el sedentarismo fue el factor de mayor riesgo, elevando el mismo en más de nueve veces con respecto a los que no tenían vida sedentaria (OR 9,67; IC 5,23-17,99) seguido de la hipercolesterolemia (OR 7,52; IC 4,12-13,79). Mientras que la ingestión de sal en exceso no

constituye un riesgo significativo (OR 1,57; IC 0,78-3,14).

El control de la HTA se comporta como un factor protector (OR 0,42; IC 0,24-0,71), mientras que el descontrol duplica el riesgo (OR 2,40; IC 1,41-4,09) de daño orgánico.

De forma similar ocurre con los estadios de la HTA (tabla 4), donde el estadio III eleva a más de dos veces la posibilidad de lesión a órganos diana (OR 2,20; IC 1,27-3,83) y el estadio IV casi lo quintuplica (OR 4,64; IC 2,53-8,52).

El daño a órganos diana es directamente proporcional con el tiempo de evolución de la HTA (Tabla 5). Mientras que los enfermos con 21 a 30 años de ser hipertensos doblan el riesgo de lesión orgánica (OR 2,34; IC 1,27-4,32) con respecto a

Álvarez Aliaga A., Rodríguez Blanco L.H., Fonseca Aguilera A.A., et al. | Factores de riesgo de daño a órgano diana por hipertensión arterial

TABLA 3. Factores premórbidos y daño a órganos diana por hipertensión arterial. Análisis univariado.

VARIABLE	CASOS		CONTROLES		ODD RATIOS (OR)	INTERVALO DE CONFIANZA (IC 95%)	p
	No	(%)	No	(%)			
N = 100			N = 200				
Sedentarismo							
Sí	58	69,9	25	30,1	9,67	5,23-17,99	0,000
No	42	19,4	175	80,6	0,10		
Hipercolesterolemia							
Sí	54	66,7	27	33,3	7,52	4,12-13,79	0,000
No	46	21,0	173	79,0	0,13		
Obesidad							
Sí	17	65,4	9	34,6	4,35	1,74-11,05	0,000
No	83	30,2	191	69,8	0,23		
Exceso de sal en la dieta							
Sí	19	42,2	26	57,8	1,57	0,78-3,14	0,170
No	81	31,7	174	68,23	0,64		

TABLA 4. Grado de severidad de la hipertensión y daño a órganos diana por hipertensión arterial. Análisis univariado

VARIABLE	CASOS		CONTROLES		ODD RATIOS (OR)	INTERVALO DE CONFIANZA (IC 95%)	p
	No	(%)	No	(%)			
N = 100			N = 200				
Leve I	8	10,5	68	89,5	0,17	0,07-0,39	0,000
Moderada II	11	15,5	60	84,5	0,29	0,14-0,60	0,000
Severa III	39	46,4	45	53,6	2,20	1,27-3,83	0,002
Muy severa IV	42	60,9	27	39,1	4,64	2,53-8,52	0,000

TABLA 5. Tiempo de evolución de la hipertensión y daño a órganos diana por hipertensión arterial. Análisis univariado

VARIABLE	CASOS		CONTROLES		ODD RATIOS (OR)	INTERVALO DE CONFIANZA (IC 95%)	p
	No	(%)	No	(%)			
N = 100			N = 200				
1-10 años	13	12,9	88	87,1	0,19	0,09-0,38	0,000
11-20 años	21	24,7	64	75,3	0,56	0,31-1,03	0,046
21-30 años	30	49,2	31	50,8	2,34	1,27-4,32	0,003
31-40 años	36	67,9	17	32,1	6,06	3,05-12,14	0,000

Álvarez Aliaga A., Rodríguez Blanco L.H., Fonseca Aguilera A.A., et al.

| Factores de riesgo de daño a órgano diana por hipertensión arterial

los de menor tiempo, los de 31 a 40 años sextuplica de forma significativa tal posibilidad (OR 6,06; IC 3,05-12,14).

Cuando se ajusta el modelo de regresión logística (tabla 6) a todas las variables, se demuestra que el sexo masculino, el tiempo de evolución de la HTA, grado de severidad, hábito de fumar, la edad mayor de o igual a 65 años, la hipercolesterolemia y el sedentarismo tienen una influencia independiente, importante y estadísticamente significativa con la aparición del daño orgánico. Entre los valores del OR se destacan el del sexo masculino (OR 3,50; p 0,001) y el tiempo de evolución de la HTA (OR 3,06; p 0,006), ambos con significación estadística. Sin embargo la obesidad no es un factores de riesgos independientes en esta serie (OR 0,71; p 0,563).

DISCUSIÓN

Las guías de actuación clínica en Norteamérica (1,8) y Europa (9) coinciden en que el objetivo de tratamiento del paciente hipertenso no debe ser, sólo el control de la presión arterial, sino también la protección a los órganos diana y la disminución de la morbilidad y la mortalidad asociada. En las últimas guías europeas se insiste, además, que en la valoración global del riesgo cardiovascular del paciente hipertenso se incluya la identificación de lesión orgánica (9), jugando un papel importante la detección precoz de facto-

res de riesgo relacionados con las complicaciones por esta entidad, que sin dudas ofrecerían una mejor evaluación del paciente hipertenso.

Varios autores (10,11,12) citan a la cardiopatía hipertensiva como la más frecuente e importante complicación de la HTA. Cáceres-Toledo (13), encontraron que el 41,2% de sus pacientes tenían alteraciones vasculares en el fondo de ojo. Schnidrig (14) et al encontraron una prevalencia de nefropatía hipertensiva de un 45,23% de sus enfermos, mientras que Lina (15) cita una prevalencia de un 60% en pacientes tratados en hemodiálisis. El riesgo de ictus se incrementa en relación directa con el aumento de la presión arterial de 2 a 7 veces en comparación con los normotensos (16). Estos hallazgos coinciden con esta serie.

La cardiopatía hipertensiva es la afectación de órgano diana que aporta mayor morbilidad y mortalidad en el paciente hipertenso. Estudios de monitorización ambulatoria de la presión arterial han demostrado que tanto la masa como el grosor de la pared del ventrículo izquierdo se correlacionan con la presión arterial medida ambulatoriamente durante 24 horas, es importante señalar que la masa ventricular izquierda se relaciona fundamentalmente con la presión arterial sistólica (indicativo del impacto del volumen de eyección sobre la presión del pulso), mientras que el grosor de la pared se correlaciona sobre todo con la presión diastólica (indicativo del incremento de las resistencias periféricas) (17).

TABLA 6. Factores de riesgo de daño a órganos diana por hipertensión arterial. Análisis multivariado.

Variables	Coeficiente	SD	p	OR
Constante	1,212			
Sexo masculino	1,253	0,375	0,001	3,50
Tiempo de evolución de HTA	-1,183	0,427	0,006	3,06
Grado de HTA	-1,200	0,385	0,002	3,01
Hábito de fumar	-1,396	0,398	0,000	2,48
Hipercolesterolemia	-1,569	0,369	0,000	2,20
Sedentarismo	-1,687	0,360	0,000	2,18
Edad ≥ 65 años	1,189	0,423	0,006	1,30
No control de la HTA	0,043	0,361	0,905	1,04
Obesidad	-0,341	0,590	0,563	0,71

Desviación Estándar: SD.

Álvarez Aliaga A., Rodríguez Blanco L.H., Fonseca Aguilera A.A., et al.

Factores de riesgo de daño a órgano diana por hipertensión arterial

Los cambios que produce la arteriosclerosis en las paredes de los vasos retináceos denotan una larga evolución de la HTA, en el 42,1 % de los casos con más de 5 años de evolución de la hipertensión se observa alteraciones de la pared vascular, y se atribuyen al aumento de grosor y longitud de las paredes vasculares (13).

Después de la edad, la hipertensión arterial es el más importante factor de riesgo para la enfermedad cerebrovascular, el riesgo relativo es 7,0 comparado con los normotensos (18). Usualmente el daño hipertensivo a los vasos renales y al parénquima renal es paulatino, crónico, evolutivo y silencioso; permanece asintomático hasta que se hace aparente la insuficiencia renal. El riñón puede actuar como factor generador de hipertensión arterial pero, además puede transformarse en una de sus víctimas con el avance de la enfermedad hipertensiva, pudiendo llegar al estadio de insuficiencia renal terminal (15,19).

Espinoza-González (20) encontraron mayor prevalencia de daño orgánico por HTA en los varones, Bernardo (21) encontró iguales resultados a nuestros. Muchas son los factores que pudieran explicar las situaciones anteriores entre las que cabe señalar el efecto protector de los estrógenos en las mujeres antes de la menopausia y la menor resistencia vascular periférica, por otro lado la HTA se presenta en el sexo masculino más tempranamente, aunado a su mal control y la coincidencia de otros factores de riesgo cardiovascular (12,22,23).

La edad es el factor riesgo de muerte cardiovascular más importante y por todas las causas no modificables, más de dos tercios de las personas mayores de 65 años son hipertensos (1,24). En el paciente geriátrico hipertenso se triplica el riesgo de muerte por enfermedades cardiovasculares en general (25). Con la edad se incrementa la actividad simpática y se disminuyen la sensibilidad de los barorreceptores y la capacidad de respuesta reguladora de los sistemas, se incrementa la tensión arterial sistólica y todos los marcadores de aterosclerosis así la rigidez arterial y de la presión del pulso, entre otros muchos más efectos metabólicos e involutivos apoptóticos (26,27).

En análisis del efecto de los hábitos tóxicos, encontramos que la literatura revisada (28,29,30) coincide en que el tabaquismo es uno de los prin-

cipales factores de riesgo cardiovascular, en particular para cardiopatía coronaria y la enfermedad vascular periférica, no es de extrañar que su coincidencia con la HTA incremente el riesgo de daño orgánico de forma exponencial. Baena Díez (31) reportan un OR con adición de daño orgánico en fumadores, al igual que los resultados de esta serie. Las interrelaciones existentes entre el hábito de fumar y la elevación de la tensión arterial de forma mantenida, son mucho más estrecha de lo que hasta hace poco se pensaba y su influencia sobre el tratamiento de esta entidad es altamente negativo y se estima que dicha asociación supone un incremento del riesgo de cuatro veces o más para la cardiopatía coronaria, y que será directamente proporcional con el número de cigarrillos consumidos (29,30).

Ezpeleta (32) encontró que los hipertensos bebedores sufren enfermedades cerebrovasculares isquémicas y hemorrágicas, de dos a tres y de cuatro a cinco veces respectivamente más que la población no bebedora. Rodríguez (30) cita que 10,1% de sus hipertensos eran bebedores y estos tenían más complicaciones. Aunque la ingestión de bebidas alcohólicas está fuertemente asociada al daño de órganos diana por HTA, sobre todo en la enfermedad vascular cerebral, esta asociación depende mucho del nivel de consumo, mientras bebedores moderados y severos tenían mayor daño orgánico, los que ingerían una onza o menos de etanol puro diario no mostraron peor evolución de la HTA en comparación con los abstemios (33). Estos últimos resultados son similares a los nuestro donde la mayoría de nuestros enfermos eran bebedores ocasionales.

Rodríguez (30) publicaron en un estudio sobre la HTA en el adulto de 65 años o más, que el 48,2% de sus pacientes eran sedentarios, el 45,5% tenían hipercolesterolemia y un 36,6% eran obesos. Nigro D. (28) con respecto a los factores de riesgo antes mencionados, citan una asociación significativa entre la HTA y las siguientes condiciones: obesidad (RR de 2,25), sedentarismo (RR de 1,58), consumo abundante de sal (RR de 1,25). Baena Díez y su grupo (31) encontraron asociación entre el riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular en obesos, hipercolesterolémicos y sedentarios en el enfermo hipertenso con odds ratio muy similares a los nuestros.

Álvarez Aliaga A., Rodríguez Blanco L.H., Fonseca Aguilera A.A., et al.

Factores de riesgo de daño a órgano diana por hipertensión arterial

Existe una relación directa entre el sedentarismo y el nivel de presión arterial, tanto es así que la no realización de ejercicios de forma regular es un predictor independiente de desarrollo de HTA y de su peor pronóstico (34,35). Una explicación podría ser que el ejercicio disminuye la resistencia a la insulina e influye favorablemente en la coagulación y la fibrinólisis y mejora el perfil lipídico reduciendo globalmente el riesgo cardiovascular (36).

La hipercolesterolemia es considerada como uno de los factores principales de riesgo cardiovascular sobre todo coronario, desde el punto de vista clínico-epidemiológico la coexistencia de este factor en el hipertenso ocasiona mayor gravedad (36). Esta frecuente asociación entre la HTA y la hipercolesterolemia tiene importantes implicaciones etiopatogénicas y terapéuticas, y parece estar soportadas por una serie de vías patogénicas comunes e interconectadas (37,38). También la obesidad potencia la aparición de la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular (39) y es un factor de riesgo de las complicaciones cardiovasculares (40). El tejido adiposo es un órgano endocrino muy activo, capaz de sintetizar gran cantidad de hormonas e interleucinas. Algunas de ellas, como la resistina (41), se han relacionado de manera directa con la disfunción endotelial, y otras estrechamente con la aparición de HTA. Más concretamente, se ha descrito que los valores bajos de adiponectina se asocian con la aparición de HTA y mayor daño orgánico (42).

A los internistas se nos ha inculcado el concepto de que la restricción salina debe ser aplicada universalmente en el tratamiento no farmacológico del enfermo con hipertensión, basado en los resultados de las diferentes investigaciones (51,52,53). Si bien es cierto que el consumo de sal en la población en general suele ser excesivo, está claro que no todos los individuos desarrollan hipertensión en tales condiciones, lo que sugiere una susceptibilidad individual al cloruro de sodio, probablemente transmitido genéticamente (5). En un metanálisis de Midgley (43) sobre el efecto de la restricción de sal, en el que se comparan datos de 56 estudios, se observó un descenso significativo de la presión arterial sistólica y no de la diastólica. Como explicación de nuestros resultados sería que la dispensarización temprana

de los pacientes hipertenso incluye como tratamiento la reducción de sal en la dieta, de ahí su pobre valor en el desarrollo de lesión orgánica.

El control de la hipertensión arterial sugiere importantes beneficios en el individuo hipertenso, tanto es así, que reduce la incidencia de daño a órganos diana en general y en particular se disminuye el ictus, el infarto miocárdico, la insuficiencia cardiaca y la nefropatía (44). Por su puesto el efecto sería contrario cuando existe mal control. Rodríguez-Roca (30) citan que solo el 33,5% de sus pacientes estaban controlados, lo que tradujo mayor complicación. Estos resultados se asemejan a esta serie. Los cambios desde los puntos de vista funcionales y morfológicos que ocasiona el descontrol de la HTA (45), hacen que nadie cuestione los beneficios del control de la presión arterial, y las evidencias científicas en este campo son la principal razón de existencia de las guías de buenas prácticas clínicas.

En un estudio (46) en el que pacientes afectados por HTA leve y sin cardiopatía isquémica fueron aleatorizados en dos grupos, sin observarse diferencias en la incidencia de episodios cardiovasculares entre ellos, el escaso riesgo calculado en este grupo pudiera explicar la falta de beneficio con un tratamiento más agresivo. En un metanálisis (63) de nueve ensayos clínicos prospectivos evaluaron la protección cardiovascular conseguida con la reducción de la presión arterial sistólica (alrededor de 15 mmHg o más), y se obtuvo un beneficio sustancial. La curva de regresión entre el descenso de la presión arterial y el riesgo fue lineal con la mortalidad cardiovascular, y moderadamente curvilinear con la morbilidad y mortalidad cardiovascular y con la incidencia de enfermedad vascular cerebral y cardiopatía isquémica. Consideramos que estos datos referidos hasta aquí sugieren claramente que el cambio de estadio en la HTA será directamente proporcional a la lesión orgánica, lo cual coincide plenamente con nuestro estudio.

Muy relacionado con lo anterior comentado se encuentra el tiempo de evolución de la hipertensión arterial. López Rodríguez (47) encontraron asociación entre tiempo de hipertensión, su gravedad y el daño orgánico, donde los pacientes con 10 años o más e hipertensión severa tenían un riesgo mayor de un 30% de desarrollar lesión a

Álvarez Aliaga A., Rodríguez Blanco L.H., Fonseca Aguilera A.A., et al.

Factores de riesgo de daño a órgano diana por hipertensión arterial

órganos dianas. Esta entidad provoca en dependencia de su evolución y magnitud alteraciones estructurales y funcionales del corazón que afectan al miocardio auricular y ventricular, y a las arterias coronarias epicárdicas e intramurales (44).

Además los pacientes con una larga evolución de la enfermedad, aunado a otros factores de riesgo tienen alteraciones estructurales en la pared arterial que hacen muy difícil conseguir un adecuado control de las cifras de presión, especialmente de la sistólica (48). Las consecuencias clínicas del remodelado vascular asociado a la elevación mantenida de la presión arterial van a ser diferentes en función del tipo de vaso, mientras la rigidez en la aorta o sus ramas favorecen el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda la afectación de pequeños vasos provocan hipoperfusión de órganos e isquemia, favoreciendo el accidente cerebral vascular, la angina microvascular, la insuficiencia cardiaca y la renal. Finalmente, en arterias pequeñas y arteriolas una dis-

minución en diámetro y número conduce a un aumento de la resistencia vascular periférica y la perpetuación de la HTA, cambios estos que son directamente proporcionales con el tiempo y gravedad de la enfermedad (49).

En el análisis de regresión logística todos los factores tuvieron asociación al daño orgánico de forma independiente, excepto la obesidad, como explicación podemos decir que a pesar de que la misma es claramente más frecuente en la población hipertensa su papel primordial es difícil de demostrar al relacionarse íntimamente con otras alteraciones metabólicas y con el sedentarismo, (23) por lo que su efecto patológico independiente quedaría vemos visible que otros factores con mayor fuerza de asociación al daño orgánico.

Concluimos que de todos los factores de riesgos analizados solo la obesidad no mostró ser un factor independiente de lesión orgánica y el alcoholismo no se relacionó con el daño a órganos diana por HTA.

Referencias bibliográficas

1. The Seven Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003; 289(19): 2560-2571.
2. Díaz J, Achilli F, Figar S, Waisman G, Langlois E, Galarza C, González B de Quirós F. Prevención de eventos cardiovasculares en hipertensos mayores de 65 años bajo el cuidado de un programa de control. Estudio de cohorte. An Med Interna (Madrid) 2005; 22: 167-171.
3. Sellén Crombet, J. Estrategia para el control de la hipertensión arterial en Ciudad de La Habana: editorial Félix Valera, 2002:15-331.
4. Dux, Cruickshen, Macremer, et al. Case-control study of stroke and the quality of Hypertension control in north west England. BMJ. 1997; 314: 272- 76.
5. Weder AB. Patogenia de la hipertensión arterial. Factores genéticos y ambientales. En: Braunwald, E. Enfermedades del corazón. Philadelphia. Current Medicine, 2001: 1-33.
6. Programa Nacional de Prevención, Diagnóstico, Evaluación y Control de la Hipertensión Arterial. La Habana: MINSAP; 1998. Disponible en: <http://aps.sld.cu/E/prohta.html>
7. Pita Fernández S. Epidemiología. Conceptos Básicos. Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña. Madrid. 2001.
8. The Sixth Report of the JN Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. National Institutes of Health Nº 98-4080, 1997.
9. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. J Hypertens. 2003;21:1011-53.
10. Lanckland DT.. Systemic hypertension: an endemic, epidemic, and a pandemic. Semin Nephrol. 2005;25:194-7.
11. Kannel WB.. Hypertensive risk assessment: cardiovascular risk factors and hypertension. J Clin Hypertens. 2004;6:393-9.
12. Cosín J, Rodríguez-Padial L, Zamorano JL, Arístegui R, Armada B, Hernández A, et al.. Diferencias de riesgo coronario en pacientes hipertensos de las Comunidades Autónomas. Estudio CORONARIA. Rev Clin Esp. 2004;204:614-25.
13. Cáceres Toledo M, Cáceres Toledo O, Cordiés Jackson L. Hipertensión arterial y retinopatía hipertensiva, su comportamiento en un área de salud. Rev Cubana Med. 2000;39(4):210-6.

Álvarez Aliaga A., Rodríguez Blanco L.H., Fonseca Aguilera A.A., et al.

Factores de riesgo de daño a órgano diana por hipertensión arterial

14. Schnidrig C, Repepe F, Sesín J, Sesín A, Vergottini JC. Hipertensión arterial en hemodiálisis. Rev. Nefrol. Diál. y Transpl. 2003;58: 3-8.
15. Linas S. L: Hypertension in Dialysis Patients, ASN Annual Scientific Meeting, 2000: 56-67.
16. Bembibre R, Soto A, Díaz D, Hernández A. Epidemiología de la enfermedad cerebrovascular hemorrágica en la región central de Cuba. Rev Neuro. 2001;33:601-4.
17. Fortuño MA, Zalba G, Etayo JC, Fortuño A, Beaumont J, Ravassa S, A. González A, Díez J. Cardiopatía hipertensiva. Anales de medicina. Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol21/suple1/suple6b.html>. (consultado 28 de abril de 2006)
18. Programa Nacional de Prevención y Control de las Enfermedades Cerebrovasculares. La Habana: MINSAP, 2000.
19. Breijo. Manual de Terapéutica Cardiovascular. Edit. Plushmedic. 2º Ed, 2003.
20. Espinoza-Gómez F, Ceja-Espíritu G, Trujillo-Hernández B, Uribe-Araiza, T, Abarca-de Hoyos, P, Flores-Vázquez D. Pan American Health Organization 2004; 16 (6): 402-7.
21. Bernardo R. Temas de actualización en Cardiología preventiva: El síndrome metabólico. Rev Esp Cardiol. 2005; 5: 13-23.
22. Gimeno Orna J.A, Lou Arnal L.M, Molinero Herguedas E, Boned Julián B, Portilla Córdoba P.A. Influencia del síndrome metabólico en el riesgo cardiovascular de pacientes con diabetes tipo 2. Rev Esp Cardiol 2004; 57: 507-513.
23. Coca A, de la Sierra A. La hipertensión arterial como factor de riesgo. En: Coca A, de la Sierra A. 3a ed. Decisiones clínicas y terapéuticas en el paciente hipertenso. Barcelona: JIMS, S.L 2002.p.3-17.
24. Hyman DJ, Pavlik VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. N Engl J Med. 2001;345:479-486.
25. Byyny RL. Hypertension in the elderly. En: Laragh JH, Brenner MB, eds. Hypertension: diagnosis and management. New York: Raven;1995:227-51.
26. Fernández-Andrade C. Marcadores y predictores renales y factores de riesgo cardiovascular y renal. Rev Nefrol. 2002; 22 (1): 1-28.
27. Díez J, Laviadas C. Los retos de la hipertensión arterial en siglo XXI. Rev Nefrol 1999; 19 (6): 487-491.
28. Nigro D, Vergottini JC, Kuschner E, Bendersky M, Campo I, De Roiter HG, Kevorkof G. Epidemiología de la hipertensión arterial en la ciudad de Córdoba, Argentina. Rev Fed Arg Cardiol. 1999;28: 69-75.
29. Pardell H. ¿Es importante que el hipertenso deje de fumar? En: Coca A, de la Sierra A. 3a ed. Decisiones clínicas y terapéuticas en el paciente hipertenso. Barcelona: JIMS, S.L 2002.p.295-303.
30. Rodríguez Roca G.C, Artigao Ródenas L.M, Llisterri Caro J.L, Alonso Moreno F.J, Banegas Banegas J.R, Lou Arnal S. Control de la hipertensión arterial en la población española ? 65 años asistida en atención primaria. Rev Esp Cardiol 2005; 58: 359 - 366.
31. Baena Díez J.M, del Val García J.L, Alemany Vilches L, Martínez Martínez J.L, Tomás Pelegrina J, González Tejón I, et al. Riesgo de presentación de eventos cardiovasculares según la agrupación de los factores de riesgo modificables en la población mayor de 15 de años de un centro de salud de Barcelona. Rev Esp Salud Pública 2005; 9 (3): 30-41.
32. Ezpeleta D. Apuntes de Neurología 2005. Disponible en: <http://www.linfodoctor.org/nuro/index.htm> (consultado el 24 de diciembre 2005).
33. Antonio M.T. ¿Es necesario restringir el consumo de alcohol? En: Coca A, de la Sierra A. 3a ed. Decisiones clínicas y terapéuticas en el paciente hipertenso. Barcelona: JIMS, S.L 2002.p. 285-293.
34. Cordero A, Morena J, Alegria E. Hipertensión arterial y el síndrome metabólico. Rev Esp Cardiol. 2006; 5: 38 - 45.
35. León AS, Myers M, Connett J. Leisure time physical activity and the 16-year risks of mortality from coronary heart disease and all-causes in the multiple risk factor intervention trial (MRFIT). Int J Sports Med 1997; 18: 208-215.
36. Hernández del Rey R. ¿Es importante el ejercicio físico en el control del hipertenso? En: Coca A, de la Sierra A. 3a ed. Decisiones clínicas y terapéuticas en el paciente hipertenso. Barcelona: JIMS, S.L 2002.p. 313-320.
37. Aranda R. Tratamiento del hipertenso hiperlipémico. En: Coca A, de la Sierra A. 3a ed. Decisiones clínicas y terapéuticas en el paciente hipertenso. Barcelona: JIMS, S.L 2002.p. 469-477.
38. Ministerio Sanidad y consumo. Control de la colesterolemia en España 2000. Rev Esp Salud Pública 2000; 74:223-261.
39. Guallar-Castellón P, Banegas JR, García MJ, Gutiérrez-Fisac JL, López E, Rodríguez-Artalejo F. Asociación de la enfermedad cardiovascular con el sobrepeso y la obesidad en España. Med Clin (Barc). 2002;118:616-8.
40. Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL.. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. N Engl J Med. 1998; 338:1-7.

Álvarez Aliaga A., Rodríguez Blanco L.H., Fonseca Aguilera A.A., et al.

Factores de riesgo de daño a órgano diana por hipertensión arterial

41. Verma S, Li SH, Wang CH, Fedak PW, Li RK, Weisel RD, et al.. Resistin promotes endothelial cell activation. Further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation*. 2003;108:736-40.
42. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, et al.. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension*. 2004;43:1318-23.
43. Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CM, Longan AG. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1996; 275: 1.590-1.597.
44. Ogden LG, He J, Lydick E, Whelton PK. Long-term absolute benefit of lowering blood pressure in hypertensive patients according to the JNC VI risk stratification. *Hypertension*. 2000;35:539-543.
45. Cosín J, Rodríguez-Padial L, Zamorano JL, Arístegui R, Armada B, Hernández A, et al.. Diferencias de riesgo coronario en pacientes
- hipertensos de las Comunidades Autónomas. Estudio CORONARIA. *Rev Clin Esp*. 2004;204:614-25.
46. Staessen JA, Wang JG, Thies L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 1.305-1.315.
47. López Rodríguez I, Egocheaga Cabello MI, Gamarrá Ortiz J, Hernández Moreno J, López Madroñero C, Martell Claros N, et al. Evaluación del paciente hipertenso. *Rev Esp Med General* 2002; 48: 826-834.
48. Roca Goderich R. Enfermedades del sistema circulatorio. En: Temas de Medicina Interna 2001. 4a ed. Editorial Ciencias Médicas 2002.p. 325-350.
49. Lahera V, Cachofeiro V. ¿Es relevante la disfunción endotelial en la clínica diaria? En: Coca A, de la Sierra A. 3a ed. Decisiones clínicas y terapéuticas en el paciente hipertenso. Barcelona: JIMS, S.L 2002.p. 215-224.

Implicación de factores neurotróficos en la transdiferenciación neuronal de células madre mesenquimales adultas

Implication of neurotrophic factors in the neuronal transdifferentiation of adult mesenchymal stem cells

Zurita M., Aguayo C., Oya S., Vaquero J.

Unidad de Investigación Neurociencias de la FUNDACION MAPFRE Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

RESUMEN

Introducción: En los últimos años se están recogiendo evidencias a favor de que, en determinadas condiciones experimentales, pueda tener lugar un proceso de transdiferenciación de células madre (CM) adultas mesenquimales hacia células nerviosas. La observación de que la presencia de células de Schwann produce la transdiferenciación neuronal de CM mesenquimales obtenidas del estroma de la médula ósea ha motivado la realización del presente estudio, con la finalidad de conocer la implicación de factores neurotróficos en el proceso de diferenciación neuronal de estas células.

Material y métodos: En este trabajo hemos cultivado CM mesenquimales adultas, del estroma de médula ósea, añadiendo al medio de cultivo Factor neurotrófico recombinante derivado de cerebro (BDNF, 10 ng/ml), Factor de crecimiento nervioso (NGF 7S, 10 ng/ml) y Ácido retinoico (5 µg/ml). El porcentaje de células que muestran morfología neuronal y expresan PNF (200 Kd) fue valorado a los 2, 7 y 14 días. A efectos comparativos se utilizaron datos de un estudio previo de transdiferenciación de CM por medio de beta-mercaptopetanol y por medio de su co-cultivo con células de Schwann.

Resultados: Los resultados mostraron que tanto el NGF como el BDNF, a las concentraciones utilizadas, son capaces de lograr transdiferenciación de las CM mesenquimales.

ABSTRACT

Introduction: Recently has been reported that under certain experimental conditions, adult mesenchymal stem cells (SC) show neuronal transdifferentiation. The observation that the presence of Schwann cells promotes neuronal transdifferentiation of bone marrow stromal SC has motivated the realization of the present study, with the purpose of knowing the possible implication of neurotrophic factors in this process.

Material and methods: We have cultured adult mesenchymal SC obtained from the stroma of the bone marrow, adding to the cultures recombinant Brain derived neurotrophic factor (BDNF, 10 ng/ml), Nervous growth factor (NGF 7S, 10 ng/ml) and retinoic acid (5 µg/ml). The percentage of cells showing neuronal morphology and expressing Neurofilament protein, (NFP, 200 Kd) was valued after 2, 7 and 14 days, and these data were compared with the data obtained in a previous study carrying out SC transdifferentiation by beta-mercaptopetanol or culturing adult mesenchymal SC in presence of Schwann cells.

Results: The results show that NGF and BDNF are neurotrophic factors able to achieve neuronal transdifferentiation of adult mesenchymal SC, with a percentage of SC showing neuronal morphology similar to which is obtained using beta-mercaptopetanol or Schwann cells.

Correspondencia:

J. Vaquero. Servicio de Neurocirugía.
Hospital Puerta de Hierro.
San Martín de Porres 4. 28035-Madrid.
jvaqueroc@telefonica.net

Beca de investigación FUNDACIÓN MAPFRE, 2005.

Zurita M., Aguayo C.,
Oya S., et al.

Implicación de factores neurotróficos en la transdiferenciación neuronal de células madre mesenquimales adultas

les adultas hacia una morfología neuronal, con un porcentaje de CM transdiferenciadas, entre los 7 y 14 días de tratamiento, similar al que se obtiene cultivando CM en presencia de células de Schwann.

Conclusiones: Los hallazgos obtenidos sugieren que los fenómenos de transdiferenciación neuronal *in vivo*, cuando las CM mesenquimales adultas se implantan en el Sistema Nervioso, están principalmente mediados por factores neurotróficos locales, por lo que puede ser innecesario plantear una transdiferenciación neuronal *in vitro* de las CM adultas en protocolos de terapia celular para el tratamiento de lesiones neurológicas.

Palabras clave:

Células madre, Transdiferenciación neuronal, Factores neurotróficos.

MAPFRE MEDICINA, 2007; 18 (3): 201-208

Conclusions: These findings suggest that neuronal trans-differentiation obtained *in vivo*, when adult mesenchymal SC are implanted in the Nervous System, may be mainly related with the local presence of neurotrophic factors. Thus, is questionable the necessity of proceeding *in vitro* to a neuronal transdifferentiation of adult SC, as a previous step, when local administration of adult SC is considered for the treatment of System Nervous lesions.

Key words:

Stem cells, Neuronal transdifferentiation, Neurotrophic factors.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años existe un interés creciente por el potencial terapéutico de las células madre (CM). Aunque las CM embrionarias son las más pluripotenciales, su obtención conlleva múltiples problemas de tipo ético y legal, por lo que está cobrando cada vez mayor importancia el empleo de las CM adultas, las cuales pueden diferenciarse hacia diferentes tipos celulares, tanto *in vitro* como *in vivo* y se han mostrado igualmente útiles en protocolos experimentales de regeneración tisular. En el caso del Sistema Nervioso Central (SNC) adulto, existen células madre multipotenciales, generalmente identificables por su expresión de nestina, que además de originar células gliales, pueden ser una fuente de neuronas en la época postnatal (1). Estas células experimentan divisiones asimétricas, y las células hijas van a seguir rutas diferentes de diferenciación funcional, de modo que una de ellas se diferenciará en una neurona o en una célula glial (de astrocita o de oligodendroglia) y la otra quedará con las mismas características de las células progenitoras. Estas características de autorrenovación y pluripotencialidad definen a las CM de un órgano determinado. Hasta el momento se han encontrado CM neurales en la zona subventricular del cerebro, en el parénquima cortical y en la re-

gión ependimaria de la médula espinal, identificándose estas últimas con las células ependimarias (2). Sin embargo, la dificultad de obtener del cerebro CM adultas, limita su posible utilidad terapéutica.

Por otra parte, en la actualidad una de las fuentes más utilizadas para la obtención de CM adultas es el estroma de la médula ósea, las cuales se pueden expandir *in vitro* con relativa facilidad (índice de su capacidad proliferativa) y a la vez diferenciarse en múltiples tipos de células mesenquimales (adipocitos, condrocitos, osteocitos.....) o incluso en neuronas mediante un proceso que se define como de transdiferenciación, por cuanto que la célula mesenquimal daría así origen a células que normalmente tienen un origen embrionario diferente (neuroectodérmico). De hecho, en los últimos años se han acumulado evidencias a favor de que las CM mesenquimales adultas pueden sufrir fenómenos de transdiferenciación neuronal, tanto *in vitro* como *in vivo*. (3-6). Sin embargo, el hecho de que las CM mesenquimales adopten *in vitro* una morfología neuronal cuando se cultivan en presencia de agentes oxidantes, como el beta-mercaptopropionato, ha llevado a algunos autores a plantear si la morfología neuronal de las células así generadas no podría ser en realidad una simple modificación del citoesqueleto, como consecuencia de la pre-

sencia de estos agentes químicos, y no un fenómeno de transdiferenciación funcional (7,8). Para resolver esta cuestión, hemos realizado estudios previos que demuestran cómo las células madre mesenquimales pueden adoptar una morfología claramente neuronal y expresar marcadores propios de una diferenciación hacia esta línea celular, cuando son cultivadas en presencia de células de Schwann (9). Esta observación pone de manifiesto una transdiferenciación biológica, posiblemente como resultado del aporte de factores neurotróficos por parte de las células de Schwann y deja sin fundamento la teoría de que la adopción de una forma neuronal, por parte de las CM mesenquimales, podría ser consecuencia de una citotoxicidad inducida por determinados agentes químicos. Al objeto de confirmar estos hallazgos, nos hemos planteado la utilización de factores neurotróficos de diferenciación celular, tales como el NGF, el BDNF y el ácido retinoico, al objeto de conocer la posible influencia de estos factores en el proceso de transdiferenciación neuronal de las CM mesenquimales adultas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Obtención de CM mesenquimales del estroma de la médula ósea

Para la obtención de las CM mesenquimales se utilizaron ratas Wistar entre 200 y 250 g de peso. Tras sacrificar los animales con una mezcla de 70% CO₂ y 30% O₂, se aislaron las tibias y los fémures, siendo inmediatamente colocados a 4°C en medio alfa-MEM/10%FBS suplementado con antibiótico. Tras cortar las epífisis de los huesos en condiciones estériles (bajo campana de flujo laminar) la médula ósea fue extraída mediante lavado de los huesos con una jeringuilla y aguja del nº 26, cargada con 2cc de medio alfa-MEM completo suplementado con antibiótico y 10% de suero fetal bovino. Posteriormente, las células de la médula ósea fueron disgregadas mediante pipeteado y luego filtradas a través de una malla de nylon de 70 micras. La suspensión celular obtenida fue sometida a una centrifugación en gradiente de densidad (técnica de Ficoll-Hypaque). Tras la centrifugación, a 2500rpm durante 30 minutos, se recogió el so-

Zurita M., Aguayo C.,
Oya S., et al.

Implicación de factores neurotróficos en la transdiferenciación neuronal de células madre mesenquimales adultas

brenadante y la interfase, siendo éstos resuspendidos en medio alfa-DMEM/10%FBS con antibiótico. Las células fueron nuevamente centrifugadas a 1500 rpm durante 15 minutos y el precipitado fue resuspendido en 20 cc de medio alfa-MEM con 2mM de L-glutamina, un 20% de suero fetal bovino (FBS), 100u/ml penicilina, 100 µg/ml estreptomicina, 5 µg/ml de gentamicina y sin deoxirribonucleótidos ni ribonucleótidos. Finalmente, las células fueron colocadas en un frasco de cultivo de 175 cm² e incubadas en una estufa a 37°C, con un 5% de CO₂. A las 48 horas de incubación, se retira el sobrenadante, que contiene restos celulares y células no adherentes, seleccionándose así las células adherentes. Posteriormente el cultivo fue lavado con buffer fosfato salino (PBS, pH:7,4) estéril, añadiendo posteriormente 20 cc de medio alfa-MEM completo, con 20% de FBS, que fue cambiado cada 2-3 días, durante 14 días.

Cuando las células alcanzaron un desarrollo cercano a la confluencia, fueron levantadas del frasco de cultivo mediante su incubación con 4 ml de tripsina 0,25%/1mM EDTA, durante 4-5 minutos a 37°C. Tras este periodo de incubación la tripsina fue inactivada con 8 ml de medio alfa-MEM completo. Las células obtenidas tras ser centrifugadas a 1200 rpm durante 15 minutos fueron lavadas al menos dos veces con medio alfa-MEM/10%FBS, mediante centrifugación a 1000 rpm durante 5 minutos cada lavado. Finalmente, el «pellet» obtenido fue diluido en medio alfa-MEM/10%FBS y sometido a recuento mediante el test de viabilidad de azul tripán. Tras el recuento, las CM fueron subcultivadas en frascos de 75 cm² en una concentración de 8000 células/cm², en presencia de 12cc de medio alfa-MEM/10%FBS con antibióticos y L-glutamina, a una concentración de 2mM.

Caracterización fenotípica de las CM mesenquimales

Para caracterizar inmunohistoquímicamente las CM obtenidas por el procedimiento descrito en el apartado anterior, éstas fueron puestas en cultivo con medio alfa-MEM/20%FBS suplementado con antibióticos y glutamina, sobre portaobjetos estériles e incubadas a 37°C y con un 5% de

Zurita M., Aguayo C.,
Oya S., et al.

Implicación de factores neurotróficos en la transdiferenciación neuronal de células madre mesenquimales adultas

CO_2 . Al cabo de 48 horas de cultivo los portas fueron lavados con buffer PBS y las células fijadas con paraformaldehido tamponado al 4%. A continuación, tras llevar a cabo el desenmascaramiento antigenético de las células con buffer citrato pH.6 durante 10 minutos en microondas, se procedió a inhibir la peroxidasa endógena mediante la incubación de las células con peróxido de hidrógeno al 3% en metanol durante 30 minutos. Posteriormente, tras lavar las células con PBS se procedió a bloquear los sitios no específicos mediante la incubación con suero no inmune de caballo al 8% durante 30 minutos. Sin lavar las muestras, solo retirando el exceso de suero no inmune, se les añadió el anticuerpo primario y se incubaron durante toda la noche, a 4°C, en cámara húmeda. Tras lavar dos veces las células con PBS se añadió el anticuerpo secundario biotinilado, dejándolo actuar 30 minutos, al cabo de los cuales las células fueron lavadas dos veces con PBS y se incubaron con streptoavidina-peroxidasa, también 30 minutos, para posteriormente ser reveladas mediante la adición de diaminobenzidina (DAB). Como resultado de estas técnicas se hizo la identificación fenotípica de las CM mesenquimales utilizadas en el presente estudio, siendo éstas positivas a los marcadores CD105, CD73, SH4 y Vimentina, y negativas a CD34, CD45, CD3, CD14, CD19 y CD38.

Tratamientos *in vitro* con factores neurotróficos

Los factores de crecimiento utilizados en el presente estudio para la transdiferenciación de las CM fueron: 1) Factor de crecimiento nervioso (NGF-7S) a una dosis de 10ng/ml; 2) Factor Nervioso derivado de cerebro (BDNF) a una dosis de 10ng/ml, y 3) Ácido retinoico, a una dosis de 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Las CM purificadas fueron sembradas en placas de cultivo a una densidad de 30.000 células por cada cm^2 de superficie, para proceder a los estudios de diferenciación con factores de crecimiento durante 7 y 14 días. El ritmo de diferenciación, evaluado por la expresión de marcadores neuronales y por la adopción de morfología neuronal, fue comparado con los parámetros obtenidos en un estudio previo, utilizando beta-mercaptopetanol (generalmente utilizado para lograr transdiferen-

ciación por métodos químicos) y utilizando un co-cultivo de CM y células de Schwann (9). Para los estudios de diferenciación química, el medio de cultivo de las CM mesenquimales fue reemplazado por un medio de preinducción consistente en DMEM con 20% de FBS y 1mM de 2-beta-mercaptopetanol. A las 24 horas, tras eliminar el medio de preinducción, las células fueron lavadas dos veces con PBS y transferidas 48 horas a un medio de inducción compuesto por DMEM sin suero, con una concentración entre 5-10mM beta-mercaptopetanol. Para lograr la transdiferenciación biológica en presencia de células de Schwann, se realizaron co-cultivos de CM y células de Schwann, en una proporción 1:1, según protocolos previamente descritos (9).

Caracterización inmunohistoquímica de las células madre transdiferenciadas

En el presente estudio, la caracterización inmunohistoquímica de la transdiferenciación neuronal se hizo por medio del marcaje de las células con Proteína de Neurofilamentos (PNF, 200 Kd; 1:500, Serotec, Kidlington, UK) utilizando la técnica ABC, para estudio con microscopía de luz convencional, o bien un anticuerpo secundario unido a fluoresceína, para estudio mediante el microscopio de fluorescencia.

Estudio estadístico

Al objeto de poder evaluar los resultados, se repitieron 5 veces los experimentos de diferenciación celular en cultivo, recogiendo los porcentajes aproximados de células que adoptaban morfología neuronal, a los 2, 7 y 14 días tras iniciar los diferentes tratamientos de diferenciación. La recogida de estos datos fue hecha por un observador (MZ) sin conocer el tipo de tratamiento aplicado a cada uno de los cultivos celulares. Los porcentajes medios (\pm desviación estándar) de las células de cada cultivo mostrando morfología neuronal, a los diferentes tiempos de evolución, fueron comparados utilizando el programa estadístico Prisma (GraphPad) y el test de ANOVA, realizándose el test de Mann-Whitney para comparación de resultados entre grupos. Se consideró significación estadística un valor de $p < 0,05$.

Zurita M., Aguayo C.,
Oya S., et al.

Implicación de factores neurotróficos en la transdiferenciación neuronal de células madre mesenquimales adultas

RESULTADOS

Tratamiento con NGF

El tratamiento, en cultivo, con NGF (7S) a bajas concentraciones (10ng/ml) es suficiente para provocar un cambio morfológico en las CM mesenquimales que adquieren una morfología típica neuronal. Entre las primeras 24-48 horas del tratamiento, aproximadamente el 30% de las células adquieren un aspecto neuronal, con expresión citoplasmática de marcadores de diferenciación neuronal (PNF, 200 Kd). A la semana, este porcentaje sube a un 60% y cuando se mantiene el cultivo durante 14 días, se aprecia que tras este tiempo, aproximadamente el 70% de las células muestran claros signos morfológicos e inmunohistoquímicos de diferenciación neuronal.

Tratamiento con BDNF

El tratamiento en cultivo de las CM mesenquimales con factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF) a bajas concentraciones (10ng/ml) induce en estas células cambios morfológicos compatibles con la progresiva adquisición de un fenotipo neuronal. Dichos cambios suceden más precozmente que los encontrados en los tratamientos con NGF y así, a las 48 horas del tratamiento ya existe al menos un 40% de las células con una morfología neural pudiéndose observar una clara reducción del tamaño del cuerpo celular y la aparición de un gran número de prolongaciones. A la semana del tratamiento con BDNF, aproximadamente el 85% de las células en cultivo muestran un aspecto típico neuronal y este porcentaje permanece invariable a los 14 días de iniciarse el tratamiento. En el caso del tratamiento con BDNF, el cambio de morfología neuronal se acompañó, en todo momento, de la expresión inmunohistoquímica de PNF por las células del cultivo.

Tratamiento con ácido retinoico

Los resultados con el ácido retinoico no fueron tan espectaculares, desde el punto de vista morfológico, como los encontrados con el NGF y el BDNF. Tras el tratamiento con ácido retinoico, a

5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, a las 48 horas no se observan cambios morfológicos en las CM. A la semana del tratamiento se puede apreciar apenas un 15% de células que muestran leves prolongaciones celulares que recuerdan a las prolongaciones de las células nerviosas, pero sin llegar a formar los largos y numerosos procesos celulares que se pueden observar en las CM tratadas con NGF o BDNF. A pesar de estos cambios morfológicos, la expresión de PNF fue negativa o débilmente positiva en todas las CM tratadas. El porcentaje de CM que adoptan morfología neuronal sigue siendo alrededor del 15% a los 14 días de haberse iniciado el tratamiento con ácido retinoico, siendo negativo o poco concluyente el marcaje inmunohistoquímico con PNF.

La Figura 1 muestra algunos ejemplos de la diferenciación neuronal obtenida por medio de los

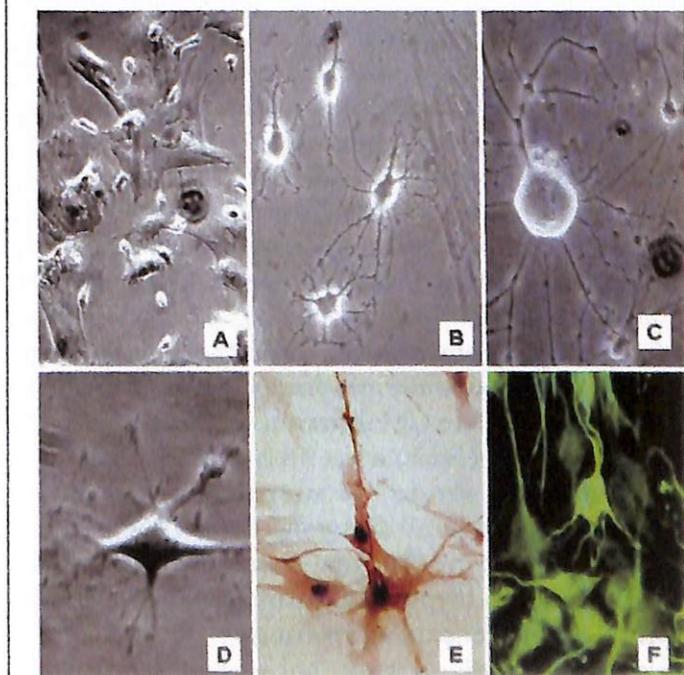


Fig. 1. Detalles de la transdiferenciación de células madre (CM) mesenquimales adultas hacia células de morfología neuronal. A: Imagen característica de las CM en cultivo. B y C: Aspecto morfológico de neuronas adultas, a los 14 días de tratamiento con NGF. D: Adopción de morfología neuronal de las CM a los 7 días de tratar el cultivo con BDNF. E: Imagen inmunohistoquímica, mostrando positividad a PNF en CM transdiferenciadas, tras 7 días de tratamiento con NGF. F: Imagen inmunohistoquímica (fluorescencia) mostrando CM transdiferenciadas, con morfología neuronal y fuerte expresión de PNF, a los 14 días de tratar las CM con BDNF.

Zurita M., Aguayo C.,
Oya S., et al.

Implicación de factores neurotróficos en la transdiferenciación neuronal de células madre mesenquimales adultas

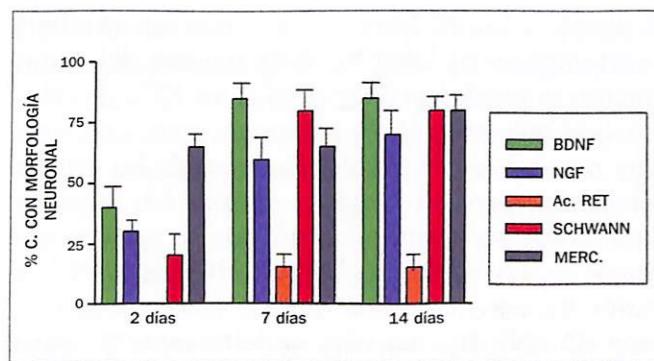


Fig. 2. Gráfica que muestra los porcentajes (\pm desviación estandar) de CM que se transdiferencian en cultivo, según los diferentes agentes neurotróficos utilizados en el presente estudio. Se muestran también, a efectos de comparación, los datos recogidos en experiencias previas utilizando beta-mercaptopetanol y un cocultivo con células de Schwann, para lograr la transdiferenciación neuronal de las CM. Los resultados representan los valores medios de 5 experiencias repetidas.

factores neurotróficos utilizados en el presente estudio y la Figura 2 muestra los porcentajes de CM transdiferenciadas en los distintos tiempos de evolución. En esta última Figura se incluyen, a efectos comparativos, los datos recogidos en experiencias previas de transdiferenciación química de CM, utilizando agentes oxidantes, del tipo del beta-mercaptopetanol, así como en experiencias de transdiferenciación biológica, cocultivando CM con células de Schwann (9). Utilizando beta-mercaptopetanol se obtiene un porcentaje de transdiferenciación de las CM mesenquimales, en torno al 65% de las células, a las 48 horas de iniciarse el tratamiento, siendo aproximadamente el mismo porcentaje a los 7 días y del 80% a los 14 días. Cuando se induce una transdiferenciación biológica, por la presencia de células de Schwann, el porcentaje aproximado de CM que muestran morfología neuronal es del 20% a las 48 horas y aproximadamente del 80% a los 7 y a los 14 días.

Desde el punto de vista de análisis estadístico de estos resultados, se apreció que tanto a los 7 como a los 14 días de iniciarse los diferentes tratamientos, tanto la diferenciación neuronal obtenida con el empleo de BDNF, NGF, beta-mercaptopetanol, o con cocultivos de células de Schwann es similar, sin apreciación de diferencias significativas ($p < 0,05$).

DISCUSIÓN

El hecho de que se puedan transdiferenciar las CM del estroma de la médula ósea hacia un fenotipo neuronal abre numerosas posibilidades para el tratamiento de enfermedades y lesiones del Sistema Nervioso. Las CM adultas presentan, además, numerosas ventajas respecto de las CM embrionarias, como son su facilidad de obtención y de empleo autólogo, en el mismo paciente.

En los últimos años se han multiplicado los estudios que demuestran cómo este proceso de transdiferenciación puede ser obtenido tanto en cultivo de tejidos, como en el seno del tejido nervioso, cuando las CM adultas se implantan en zonas previamente lesionadas (4,6,10-12). Como consecuencia de ello, cabe plantearse que, a la hora de intentar una terapia celular para reparar lesiones neurológicas, no es necesario recurrir a procedimientos de manipulación de las CM antes de su implante en el tejido nervioso, ya que el proceso de transdiferenciación neuronal que estas células experimentan, debe estar relacionado con factores neurotróficos de diferenciación, presentes en el propio tejido nervioso. Si esto es así y de hecho se han obtenido evidencias de una clara transdiferenciación neuronal mediada por la presencia de células de Schwann, cabe preguntarse cuáles son los principales factores neurotróficos que inducen el fenómeno de transformación de las CM mesenquimales adultas, ya que la respuesta a este interrogante podría llevar a que pudieramos acelerar o aumentar el proceso de transdiferenciación neuronal, en futuros protocolos de terapia celular aplicados al Sistema Nervioso. Teniendo en cuenta que tanto el NGF como el BDNF son factores liberados por las células de Schwann, nos ha parecido lógico estudiar la capacidad de estos factores neurotróficos para inducir la transdiferenciación neuronal de las CM mesenquimales adultas, lo que apoyaría nuestras observaciones previas que demuestran cómo la transdiferenciación es un hecho constante cuando las CM se cultivan en presencia de células de Schwann (9).

Nuestros resultados muestran que tanto el NGF como el BDNF tienen capacidad para lograr *in vitro* una transdiferenciación de las CM adultas mesenquimales, siendo esta capacidad

muy importante para el NGF y sobre todo para el BDNF, aunque tanto a los 7 días como a los 14 días, en el presente estudio no se ha obtenido diferencia estadísticamente significativa según que se utilizara uno u otro de estos compuestos. La elección del ácido retinoico para el presente estudio obedece al hecho de que esta sustancia tiene un efecto oxidante, similar al de otros compuestos, como el beta-mercaptopetanol, que se considera un importante agente químico capaz de lograr transdiferenciación de las CM adultas en cultivo. Por otra parte, se conoce que el ácido retinoico tiene un claro efecto madurativo sobre células nerviosas, por lo que teóricamente podría tener un papel en la diferenciación neuronal de las CM mesenquimales. Sin embargo, y de acuerdo con nuestros presentes resultados, el ácido retinoico, al menos a la concentración utilizada, no tiene apenas capacidad para lograr transdiferenciación neuronal de las CM mesenquimales, siendo poco concluyentes e inconstantes los resultados obtenidos en cuanto a la expresión de marcadores de diferenciación neuronal.

Los resultados que hemos obtenido señalan que los resultados morfológicos de transdiferenciación logrados con NGF y BDNF son similares a los obtenidos cultivando CM mesenquimales adultas en presencia de células de Schwann, lo que apoya que el efecto de transdiferenciación biológica logrado por la presencia de células de Schwann puede estar mediado por la liberación de factores neurotróficos a partir de estas células.

En cuanto a la transdiferenciación lograda por beta-mercaptopetanol, se trata de un cambio mucho más rápido de la morfología celular, presente ya a los 2 días del tratamiento en más del 60% de las CM mesenquimales, momento en que

Zurita M., Aguayo C.,
Oya S., et al.

Implicación de factores neurotróficos en la transdiferenciación neuronal de células madre mesenquimales adultas

la transdiferenciación biológica, ya sea por medio de células de Schwann o por factores derivados de ellas, es mucho menor. A los 7 y 14 días, el porcentaje de células transdiferenciadas biológicamente es similar al obtenido con beta-mercaptopetanol, sin que podamos conocer, con los parámetros de estudio utilizados, si con posterioridad a este momento se mantiene el porcentaje de células con morfología neuronal, según que se emplee una u otra técnica de transdiferenciación.

En cualquier caso, nuestros presentes resultados muestran que factores neurotróficos como el NGF y el BDNF, utilizados a bajas concentraciones, son capaces de transdiferenciar las CM mesenquimales adultas hacia una morfología neuronal y teniendo en cuenta que estos dos factores pueden ser liberados por la célula de Schwann (13-15), es lógico admitir su implicación en los fenómenos de transdiferenciación celular que tienen lugar *in vivo* cuando las CM mesenquimales se llevan al Sistema Nervioso. El hecho, además, de que se haya demostrado transdiferenciación neuronal *in vivo* de las CM cuando se trasplantan a zonas de lesión del Sistema Nervioso Central (10) donde no existen células de Schwann, permite sospechar que el BDNF y posiblemente otros factores neurotróficos liberados por células astrocitarias, participan de forma destacada en este proceso de transdiferenciación. Como consecuencia de estas apreciaciones, cuando se consideren protocolos de terapia celular con CM mesenquimales adultas, en lesiones del Sistema Nervioso, no parece necesario proceder a la diferenciación neuronal *in vitro* de estas CM, como un paso previo a su administración intralesional.

Referencias bibliográficas

- Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science*. 1992; 255:1707-1710.
- Johansson C, Momma S, Clark D, Risling M, Lendahl U, Frisen J. (1999) Identification of a neural stem cell in the adult mammalian central nervous system. *Cell*. 1999; 96:25-34.
- Azizi SA, Stokes D, Augelli BJ, Digirolamo C, Prockop DJ. Engraftment and migration of human bone marrow stromal cells implanted in the brains of albino rats. Similarities to astrocyte grafts. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95:3908-3913.
- Sánchez-Ramos J, Song S, Cardozo-Pelaez E, Stedford T, Willing A, Freeman TB, Saporta S, Janssen W, Patel N, Cooper Dr, Sanberg PR. Adult

Zurita M., Aguayo C.,
Oya S., et al.

Implicación de factores neurotróficos en
la transdiferenciación neuronal de
células madre mesenquimales adultas

- bone marrow stromal cells differentiate into neural cells in vitro. *Exp Neurol.* 2000; 164:247-256.
5. Woodbury D, Schwarz EJ, Prockop DJ, Black IB. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate to neurons. *J Neurosci Res.* 2000; 61: 364-370.
6. Kopen GC, Prockop DJ, Phinney DG. Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum, and they differentiate into astrocytes after into neural mouse brains. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 96:10711-10716.
7. Lu P, Blesch, Tuszyński MH. Induction of bone marrow stromal cells to neurons: Differentiation, transdifferentiation, or artifact?. *J Neurosci Res.* 2004; 77: 174-191.
8. Neuhuber B, Gallo G, Howard L, Kostura L, Mackay A, Fischer I. Reevaluation of in vitro differentiation protocols for bone marrow stromal cells: Disruption of actin cytoskeleton induces rapid morphological changes and mimics neuronal phenotype. *J Neurosci Res.* 2004; 77: 192-204.
9. Zurita M, Vaquero J, Oya S, Miguel M. Schwann cells induce neuronal differentiation of bone marrow stromal cells. *NeuroReport* 2005; 16: 505-508.
10. Zurita M, Vaquero J. Functional recovery in chronic paraplegia after bone marrow stromal cell transplantation. *NeuroReport* 2004; 15: 1105-1108.

11. Brazelton TR, Rossi Fabio MV, Keshet GI, Blau HM. From marrow to brain: expression of neuronal phenotypes in adult mice. *Science.* 2000; 290: 1775-1779.
12. Mezey E, Chandross KJ, Harta G, Maki RA, Mckercher SR. Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow. *Science.* 2000; 290: 1779-1782.
13. Acheson A, Barker PA, Alderson RF, Miller FD, Murphy RA. Detection of brain-derived neurotrophic factor-like activity in fibroblasts and Schwann cells: inhibition by antibodies to NGF. *Neuron.* 1991; 2: 265-275.
14. Weidner N, Blesch A, Grill RJ, Tuszyński MH. Nervegrowth factor-hypersecreting Schwann cells grafts augment and guide spinal cord axonal growth and remyelinate central nervous system axons in a phenotypically appropriate manner that correlates with expression of L1. *J Comp Neurol.* 1999; 413: 495-506.
15. Yamamoto M, Sobue G, LI M, Arakawa Y, Mitsuma T, Kimata K. Nerve growth factor (NGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and low-affinity nerve growth factor receptor (LNGFR) mRNA levels in cultured rat Schwann cells; differential time-and dose-dependent regulation by cAMP. *Neurosci Lett.* 1993; 152: 37-40.

Tiroides lingual como causa de hipertiroidismo

Lingual thyroid presenting as hyperthyroidism

Moral Pascual J. M.¹, García Méndez P.², Bartolomé Villar A.³, Barbosa Rodríguez J. L.⁴, Pintor Holguín E.⁵

¹ Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Fronteras. Torrejón de Ardoz. Madrid

² Medicina Interna. Clínica Santa Elena. Madrid

³ Servicio de Diagnóstico por Imagen. Centro de Rehabilitación Fremen. Majadahonda. Madrid

⁴ Servicio de Radiodiagnóstico. Clínica Santa Elena. Madrid

⁵ Departamento de Especialidades Médicas Facultad de Ciencias de la Salud. UEM

RESUMEN

Se presenta el caso de un varón de 63 años atendido por taquicardia sinusal basal sin ninguna otra manifestación subjetiva ni objetiva de hipertiroidismo, con el único hallazgo de laboratorio de T4 libre 4.82 ng/dl y TSH < 0.1 mU/l y gammagrafía tiroidea en que se aprecian tiroides ectópico hipercaptador en base de la lengua, conducto tiroglosso persistente y bocio difuso con nódulo hipofuncionante en istmo.

Palabras clave:

Tiroides ectópico, Tiroides lingual, conducto tiroglosso, conducto tiroglosso persistente, hipertiroidismo.

ABSTRACT

We present the case of a 63 years old man who presented with basal sinus tachycardia without any other manifestation of hyperthyroidism. His serum levels of free T4 and TSH were 4.82 ng/dl and < 0.1 mU/l respectively, and radionuclide scintigraphy showed hyper-uptake ectopic thyroid at the base of the tongue, thyroglossal cyst and diffuse goiter with no significant uptake in isthmus.

Key words:

Ectopic thyroid, lingual thyroid, thyroglossal duct, thyroglossal duct remnant, hyperthyroidism.

MAPFRE MEDICINA, 2007; 18 (3): 209-211

RESUMEN DE HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIONES

Paciente varón de 63 años sin hábitos nocivos ni antecedentes médicos o quirúrgicos de interés que acude a consulta por presentar de forma progresiva y desde más de un año antes, sensación constante de palpitaciones, incluso en reposo psicofísico, habiendo objetivado más de noventa latidos por minuto en situación basal; no ruidos bronquiales, disnea, ortopnea, nicturia ni edemas. De la anamnesis por aparatos son valorables estremimiento habitual que controla con senóxidos. Niega temblor, trastornos del sueño, estado de ánimo, apetito, peso, cutáneos y de faneras.

Correspondencia:
J. M. Moral Pascual. C. S. Fronteras
Puerto de Navacerrada 4. 28850. Torrejón de Ardoz. Madrid

La exploración física no aporta más hallazgos de interés que pulso regular, ritmico y normotenso a 96 latidos por minuto; TA 130/75 mm Hg.

De la analítica son valorables colesterol total 298 mg/dl con HDL-colesterol 59 mg/dl, T4 libre 4.82 ng/dl y TSH < 0.1 mU/l; resto (hemograma, reactantes, glucemia, creatinina, transaminasas, urico, triglicéridos, sodio, potasio, calcio, fosfato, hierro, transferrina y sistemático de orina) sin anomalías.

Electrocardiograma en ritmo sinusal a 98 latidos por minuto con trazado sin anomalías.

La ecografía tiroidea (Figura 1 A y B) muestra una glándula de tamaño en límite alto de la normalidad (15 x 13 x 40 mm el lóbulo izquierdo, 16 x 16 x 48 mm el lóbulo derecho y 3.2 mm de espesor de istmo) con numerosas lesiones nodulares hipodensas en ambos lóbulos, la más voluminosa, de 10 mm de diámetro, en lóbulo derecho.

Moral Pascual J.M., García Méndez P., Bartolomé Villar A., et al.

Tiroides lingual como causa de hipertiroidismo

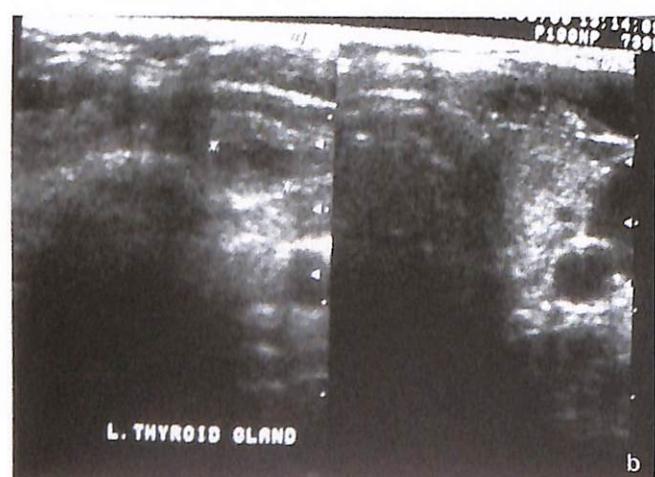


Fig. 1. Ecografía lóbulo tiroideo derecho (a) e izquierdo (b) que muestra numerosas lesiones nodulares hipodensas en ambos lóbulos, la más voluminosa en lóbulo derecho.

En la gammagrafía tiroidea (Figura 2), realizada tras la administración intravenosa de 259 MBq de Tecnecio 99 metaestable, se aprecia una glándula discretamente aumentada de tamaño con distribución heterogénea del radiotrazador, alguna pequeña zona hipocaptadora mal delimitada en región derecha del istmo y conducto tiroglosso que desde la zona medial del lóbulo derecho llega hasta base de lengua donde aparece una formación nodular hipercaptadora.

Con diagnóstico de hipertiroidismo por tiroides ectópico sublingual hiperfuncionante en conducto tiroglosso persistente y bocio difuso con nódulo hipofuncionante en istmo sin delimitación clara de otros nódulos intratiroideos, se inicia tratamiento antitiroideo con 5 mg de Tiamizol



Fig. 2. Gammagrafía tiroidea que muestra distribución heterogénea del contraste, alguna zona hipocaptadora y conducto tiroglosso desde lóbulo derecho hasta nódulo hipercaptador en base de lengua.

cada 8 horas, comprobándose, al año del tratamiento, desaparición de la taquicardia y normalización de las tasas de T4 libre y TSH.

COMENTARIO

La porción medial de cada lóbulo tiroideo se origina del suelo de la primera bolsa faríngea, en la cuarta semana del desarrollo embrionario, en la línea media para descender caudalmente; la porción lateral procede de la cuarta bolsa faríngea y también desciende para unirse con la porción medial; la ruta del descenso de estos dos componentes constituye el conducto tiroglosso que se extiende desde la base de la lengua (orificio ciego) hasta la situación postnatal normal. Estos pasos se completan normalmente en torno a la décima semana del desarrollo fetal (1).

Cualquier irregularidad en el descenso normal del tiroides dará lugar a una ectopia. Dependiendo de la situación anatómica, las ectopias tiroideas pueden ser clasificadas como lingual (en la base de la lengua), sublingual (por debajo de la lengua), prelaringea (por delante de la laringe), o subesternal (en el mediastino). La prevalencia de tejido tiroideo ectópico es baja, estando en torno a 1/100.000 pacientes, siendo el tiroides lingual la forma más habitual de manifestación (en el 90%) (2), pudiendo asociarse o no, tiroides ectópico con agenesia de la glándula tiroidea (3).

Moral Pascual J.M., García Méndez P., Bartolomé Villar A., et al.

Tiroides lingual como causa de hipertiroidismo

Clínicamente el tiroides lingual se puede presentar de forma asintomática como un hallazgo en alguna prueba de imagen (ecografía, gammagrafía (4) o RMN (5)) o bien producir síntomatología en forma de cuadros obstructivos a nivel orofaringeo (6) como disfagia (7,8), síndromes de apnea del sueño (9) o tos crónica (10).

Desde el punto de vista de funcionalidad tiroidea, la mayor parte de los casos publicados de tiroides lingual se manifiestan clínicamente como hipotiroidismo (11,12) o eutiroidismo (13) aunque hay algún caso publicado de hipertiroidismo asociado a una enfermedad de Graves (14) o se-

cundario a un nódulo caliente a nivel del tiroides lingual (15).

El diagnóstico suele establecerse mediante pruebas de imagen en especial gammagrafía tiroidea(16) o en ocasiones no es hasta el estudio anatopatológico de la pieza quirúrgica (17) cuando se establece el diagnóstico definitivo. A veces el hallazgo de tiroides lingual coincide con la presencia de conducto tiroglosso (18) como era nuestro caso.

El tratamiento depende de la sintomatología y del estado de la función tiroidea: cuando produce obstrucción orofaringea suele resecarse.

Referencias bibliográficas

- Noyek A. M. y Friedberg J: Thyroglossal duct and ectopic thyroid disorders. Otolaringol Clin North Am 1981; 14: 187-201.
- Obstad S, Mair IW, Sundsfjord JA, Eide TJ, Nordrum I. Ectopic thyroid tissue in the head and neck. J Otolaryngol. 1986; 15: 52-5.
- Samuel M., Freeman N.V. y Sagwany M.J.: Lingual thyroglossal duct cyst presenting in infancy. J Pediatr Surg. 1993; 28: 891-893.
- Basaria S. Lingual thyroid. Postgrad Med J 2000; 76:419.
- Takashima S, Ueda M, Shibata A, Takayama F, Momose M, Yamashita K. MR imaging of the lingual thyroid. Comparison to other submucosal lesions. Acta Radiol. 2001; 42: 376-82.
- Barthel A, Bornstein SR. Obstructive lingual thyroid. NEJM 2005: 352:
- Luna-Ortiz K, Rascon-Ortiz MA, Tamez-Velarde M, Mosqueda-Taylor A. Dysphagia secondary to lingual thyroid. Rev Gastroenterol Mex. 2004; 69: 166-170.
- Bayram F, Kulahli I, Yuce I, Gokce C, Cagli S, Deniz K. Functional lingual thyroid as unusual cause of progressive dysphagia. Thyroid 2004; 14: 321-4.
- Barnes TW, Olsen KD, Morgenthaler TI. Obstructive lingual thyroid causing sleep apnea: a case report and review of the literature. Sleep Med. 2004; 5: 605-7.
- Guerin N, Urtasun A, Chauveau E, Julián M, lebreton M, Dumon M. Lingual thyroid and intralingual thyroglossal cyst. Apropos of 2 cases. Rev Laryngol Otol Rhinol. 1997; 118: 183-8.
- Intenzo C.M., de Papp A.E., Jabbour S., Miller J.L., Kim S.M. y Capuzzi D.M. : Scintigraphic Manifestations of Thyrotoxicosis. Radiographics. 2003; 23: 857-869.
- Ramzisham AR, Somasundaram S, Nasir ZM. Lingual thyroid: a lesson to learn. Med J Malaysia 2004; 59: 533-4.
- Abadía-Matta MP, Dubarry PH, Pessey JJ, Caron P. Lingual thyroid and hyperthyroidism: a new case and review of the literature. J Endocrinol Invest 2002; 25: 264-7.
- Warnakulasuriya KA, Herath KB. Investigating a lingual thyroid. Int J Oral Maxillofac Surg 1992; 21: 227-229.
- Kamiko K. Lingual Thyroid associated with Graves's disease and Grave's ophthalmopathy. Thyroid 2005; 15: 1407-8.
- Intenzo C.M., de Papp A.E., Jabbour S., Miller J.L., Kim S.M. y Capuzzi D.M. : Scintigraphic Manifestations of Thyrotoxicosis. Radiographics. 2003; 23: 857-869.
- Ramzisham AR, Somasundaram S, Nasir ZM. Lingual thyroid: a lesson to learn. Med J Malaysia 2004; 59: 533-4.
- Guerin N, Urtasun A, Chauveau E, Julián M, lebreton M, Dumon M. Lingual thyroid and intralingual thyroglossal cyst. Apropos of 2 cases. Rev Laryngol Otol Rhinol. 1997; 118: 183-8.

Neumomediastino en inmigrantes: presentación de 3 casos de una misma patera

Pneumomediastinum in immigrants: presentation of three cases in the same boat

Suárez Ortega S., Alvarez Díaz X., Rezola Sáez F., Melado Sánchez P., Esmemoto J.M., Ruiz Hernández J.J.

Hospital General de Gran Canaria Dr. Negrín
Barranco de la Ballena s/n
35020 Las Palmas de Gran Canaria.

RESUMEN

Tres inmigrantes de raza negra, de una misma patera, procedentes de Malí, fueron rescatados en alta mar, en grave situación clínica, consistente básicamente en deshidratación hipernatremia y rabdomiolisis, ingresando por ello en el hospital Doctor Negrín de Las Palmas. En las radiografías de tórax se objetivó neumomediastino en los tres casos. Dos de ellos evolucionaron favorablemente tras corregir la situación de deshidratación. Uno de ellos presentó en la evolución neumonía con empiema y precisó drenaje pleural. Se comenta la rareza del neumomediastino en el adulto y los posibles factores desencadenantes, considerando como factor básico en estos casos el gran esfuerzo realizado en alta mar por dichos pacientes hasta ser rescatados.

Palabras clave:

Neumomediastino, inmigrantes, Malí.

MAPFRE MEDICINA, 2007; 18 (3): 212-214

ABSTRACT

Three black Mali immigrants, sealing in the same boat, were rescued in open sea, in serious clinical situation. They were admitted at Doctor Negrín hospital (Las Palmas). Hypernatremic dehydration and rhabdomyolysis was watched and the x-rays of thorax showed pneumomediastinum in the three cases. Two of them improved quickly after dehydration correction. One of them showed pneumonia with empyema, in the evolution. He needed pleural drainage. We comment the peculiarity of the pneumomediastinum in the adulthood and the possible trigger factors. We consider essential the great effort made in open sea by these patients until they were rescued.

Key words:

Pneumomediastinum, immigrants, Mali.

INTRODUCCIÓN

El enfisema mediastínico o neumomediastino se define por la presencia de gas, habitualmente aire, en el mediastino (1). El neumomediastino aparece con escasa frecuencia, en la edad adulta. Las causas habituales son traumáticas y por maniobras iatrogénicas (1-3). En raras ocasiones no existe una causa desencadenante evidente, considerándose entonces

ces espontáneo (4), siendo la patogenia básica el aumento de gradiente de presión alveolointersticial. Tres inmigrantes de Malí, de raza negra, que habían sido rescatados de una misma patera, ingresaron en el Hospital Doctor Negrín de Las Palmas por deshidratación hipertónica, rabdomiolisis y fracaso renal reversible. En los 3 casos se apreció neumomediastino, atribuible al gran esfuerzo realizado en alta mar, lo que es el motivo de esta presentación.

CASOS CLÍNICOS

Caso primero: Varón de 18 años, de raza negra, que ingresa por deterioro, tras ser rescatado en alta

Suárez Ortega S., Alvarez Díaz X., Rezola Sáez F., et al.

Neumomediastino en inmigrantes: presentación de 3 casos de una misma patera

mar. Hábito atlético, con semiología de deshidratación. De la analítica destaca: CPK máxima (CPKm): 1565 U/l (valores normales hasta 198 U/L); Natremia máxima (Nam): 175 mEq/l; Creatinina Máxima (Crm): 3.23 mg/dl. La radiografía de tórax mostraba pequeña burbuja aérea en situación mediastínica delante de la columna, siendo el caso menos expresivo. La evolución fue favorable, resolviéndose el neumomediastino con tratamiento conservador.

Caso segundo: Varón de 21 años, de raza negra y hábito atlético. Semiología de deshidratación. CPKm: 50188; Nam: 182. Crm: 4.24. La Rx de tórax presenta inicialmente cardiomegalia y neumomediastino muy definido (Figura 1), y posteriormente condensación, que evoluciona al absceso-empiema pulmonar, precisando drenaje pleural. El antígeno antineumocócico en orina fue positivo. Fue dado de alta tras estancia prolongada.

Caso tercero: Varón de 21 años. Semiología similar al primer caso. De la analítica destaca: CPKm: 45326; Nam: 165; Crm: 1.25. La Rx de Tórax demuestra un claro neumomediastino en las dos proyecciones (Figura 2A y 2B), y tras estabilización fue dado de alta, con seguimiento ambulatorio y resolución con medidas conservadoras.

DISCUSIÓN

El neumomediastino se caracteriza por la presencia de aire en el espacio mediastínico. Su patogenia

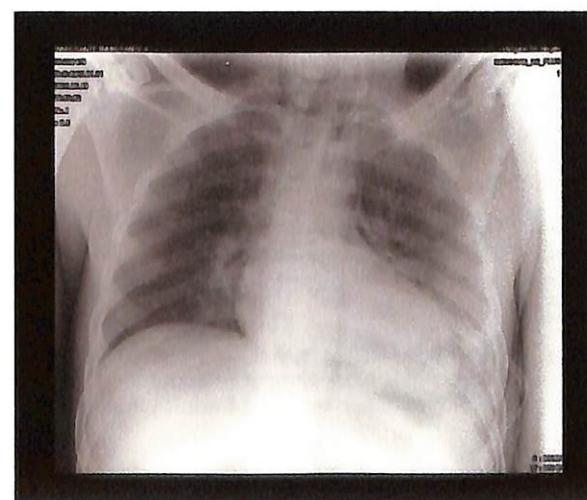


Fig. 1. Se objetiva abundante aire, que separa el pericardio y en el borde aórtico izquierdo.



Fig. 2A. En la proyección lateral de Tórax se aprecia aire disecando todo el mediastino anterior craneocaudalmente.



Fig. 2B. Se objetiva la presencia de aire en la proyección de tórax PA, sobre todo en borde cardíaco izquierdo.

se debe a que el aumento de la presión intraalveolar produce rotura de algunos alveolos, escapando el aire y disecando el espacio intersticial perivascular hasta llegar al mediastino (5). El neumomediastino puede clasificarse en espontáneo, traumático y iatrógenico (6,7). Un porcentaje significativo de los espontáneos son idiopáticos, y el resto secundarios a asma, obstrucciones respiratorias, tras maniobra de Valsalva, y el esfuerzo físico o respiraciones forzadas (8), que es el factor causal considerado en estos casos, y que explica indirectamente la relación con las causas enumeradas. En este sentido la palabra inmigrante debe interpretarse como persona que ha hecho esfuerzos intensos, y ello, probable-

Correspondencia:
S. Suárez Ortega. Urbanización El Arco, 16.
La Atalaya. 35307 Santa Brígida. Las Palmas.
drsuarez@hotmail.com

mente explique la ausencia de artículos que combinan en MEDLINE la asociación «pneumomediastinum and immigrant». Clínicamente se caracteriza por dolor retroesternal brusco de características pleuríticas asociado a semiología respiratoria variable, lo que a veces plantea diagnóstico diferencial con el síndrome coronario agudo (9). En los casos comentados la semiología general, y probablemente las dificultades lingüísticas determinaron que los pacientes en su inicio no contaran la presencia de dolor. Los signos clínicos más comunes son el enfisema subcutáneo cervical y la crepitación sincrónica con el latido cardíaco (signo de Hamman).

El neumomediastino espontáneo deberá considerarse en el diagnóstico diferencial del dolor torácico retroesternal, en jóvenes asmáticos o tras maniobra de Valsalva, o tras esfuerzo físico extenuante, que determina respiraciones profundas.

La presencia de este problema en inmigrantes ocurre ocasionalmente, y, es probable que si se estudia en detalle las Rx de tórax las formas ligeras de neumomediastino podrían ser detectadas más frecuentemente, circunstancia observada posteriormente a estos casos por nosotros en otra ocasión.

El diagnóstico del neumomediastino es sencillo, a través de la clínica, exploración física y radiografía de tórax (10), y su tratamiento y seguimiento puede ser ambulatorios, con controles en hospitales de día (11,12), pero con cautela por los riesgos de que aparezcan fistulas de escape que no logren controlarse con el reposo y analgesia. El TC de tórax ocasionalmente podría ayudar a descartar patología pulmonar subyacente.

El significado de las alteraciones hidroelectrolíticas, la rabdomiolisis y el fracaso renal agudo (circunstancias que tenían estos 3 pacientes), en situaciones de semiahogamiento han sido bien analizadas (13,14) y es probable que indirectamente faciliten en su estado adverso la aparición del neumomediastino. Estas alteraciones fueron corregidas fácilmente con adecuada infusión de líquidos y electrolitos.

En relación con lo expuesto podemos concluir que: 1.- El neumomediastino es un hallazgo clínico-radiológico a valorar en inmigrantes que han realizado grandes esfuerzos. 2.- Salvo que existan procesos coexistentes suele responder al tratamiento médico.

Referencias bibliográficas

- Light RW. Disorders of the pleura, mediastinum, diaphragm and the chest wall. En: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th edition, McGraw Hill. Madrid. 2005: 1569-73.
- Shyamsunder AK, Gyaw SM. Pneumomediastinum: The Valsalva crunch. Md Med J 1999; 48: 229-302.
- Toral Marin J, Del Castillo Otero D, Hurtado Ayuso JE, Calderón Osuna E. Neumomediastino espontáneo como complicación de una crisis asmática. Rev Clin Esp. 1999; 199: 78-80.
- Blanquer J, Chiner E, Nuñez C, Blanquer R, Muñoz J. Neumomediastino espontáneo del adulto. Rev Clin Esp 1990; 187: 22-4.
- Langwieler TE, Steffani KD, Bogoevski DP, Mann O, Izbicki JR. Spontaneous pneumomediastinum. Ann Thorac Surg 2004; 78: 711-3.
- Yellin A. Spontaneous pneumomediastinum. Chest 1992; 101: 93-5.
- Abolnik Y, Lossos IS, Brewer R. Spontaneous pneumomediastinum: a report of 25 cases. Chest 1991; 100: 93-5.
- Mihos P, Potaris K, Gakidis I, Mazaris E, Sarras E, Kontos Z. Sports-related spontaneous pneumomediastinum. Ann Thorac Surg 2004; 78: 983-6.
- Zartner P, Raith W, Beitzke A. Acute chest pain in a young adult. Cardiol Young 2004; 14: 85.
- Campillo-Soto A, Coll-Salinas A, Soria-Aledo V et al. Neumomediastino espontáneo: estudio descriptivo de nuestra experiencia basada en 36 casos. Arch Bronconeumol 2005; 41: 528-31.
- Freixenet J, Garcia F, Rodriguez PM, Santana NB, Quintero CO, Hussein M. Spontaneous pneumomediastinum long-term follow-up. Respir Med 2005; 99: 1160-3.
- Koullias GJ, Korkolis DP, Wang XJ, Hammond GL. Current assessment and management of spontaneous pneumomediastinum: experience in 24 adult patients. Eur J Cardiothorac Surg 2004; 25: 852-5.
- Bouchama A, Knochel JP. Medical progress: Heat stroke. N Engl J Med 2002; 346: 1978-88.
- Modell JH. Drowning. N Eng J Med 1993; 328: 253-6.

Calcificaciones y dientes como hallazgo radiológico en dos casos de lumbalgia de carácter muscular

Calcifications and teeth, radiological findings in 2 cases with mechanical low back pain

Moral Pascual J. M.¹, García Méndez P.², Bartolomé Villar A.³, Barbosa Rodríguez J. L.⁴, Pintor Holguin E.⁵

¹ Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Fronteras Torrejón de Ardoz. Madrid

² Medicina Interna. Clínica Santa Elena. Madrid

³ Servicio de Diagnóstico por Imagen. Centro de Rehabilitación FREMAP. Majadahonda. Madrid

⁴ Servicio de Radiodiagnóstico. Clínica Santa Elena

⁵ Departamento de Especialidades Médicas. Facultad de Ciencias de la Salud. UEM

RESUMEN

Se presentan dos casos de mujeres de mediana edad (37 y 40 años) sin antecedentes de interés, atendidas por lumbalgia de carácter mecánico, de semanas de evolución, sin hallazgos en la exploración física ni de laboratorio ni alivio con antiinflamatorios no esteroideos, mostrando el estudio radiológico imágenes de densidad calcio compatibles con dientes en pelvis, en ambos casos. Se establece el diagnóstico diferencial entre las calcificaciones de pelvis menor y se analizan las características clínicas y de imagen de los teratomas o quistes dermoides.

Palabras clave:

Masa abdominal con calcificaciones y dientes, teratoma, quiste dermoide, tumores embriogénicos.

MAPFRE MEDICINA, 2007; 18 (3): 215-218

ABSTRACT

Two middle-aged women (37 and 40 years old) with no previous history, were studied for mechanical low back pain. There were no findings in the physical examination and in laboratory tests. The abdominal X Ray showed images of calcium density suggestive of teeth in the pelvis, in both cases.

We analysed the differential diagnosis between calcifications in minor pelvis and the clinical and imaging characteristics in teratomas or dermoid cysts.

Key words:

Abdominal mass with teeth and calcifications, teratoma, dermoid cyst, embryonal tumors.

RESUMEN DE HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIONES

Dos pacientes, mujeres, de 37 y 40 años, sin antecedentes médicos ni quirúrgicos de interés que acuden a consulta por lumbalgia de semanas de evolución, de características mecánicas, no irradiada, sin déficit neurológico, apofisalgias ni alteraciones en la exploración física. En ambos casos y ante la persistencia del dolor pese a la ad-

Correspondencia:

J. M. Moral Pascual
C. S. Fronteras
Pto. de Navacerrada 4. 28850 Torrejón de Ardoz. Madrid

ministración de antiinflamatorios no esteroideos, y aunque la etiología probable era sobreesfuerzo físico en sus trabajos (empleadas de limpieza) se realizó analítica elemental de sangre y orina y estudio radiográfico simple de columna lumbosacra en proyecciones posteroanterior y lateral. En ambos casos, las radiografías descartaron alteraciones osteoarticulares, mostrando imágenes de densidad calcio compatibles con estructuras dentarias en pelvis menor, a izquierda (Figura 1) y derecha (Figura 2), respectivamente. Con el diagnóstico de teratomas, interpretados como hallazgos casuales e independientes del motivo de la consulta, ambas pacientes fueron derivadas a ginecología para tratamiento quirúrgico.

Moral Pascual J. M., García Méndez P., Bartolomé Villar A., et al.

Calcificaciones y dientes como hallazgo radiológico en dos casos de lumbalgia de carácter muscular



Fig. 1. Teratoma pélvico izquierdo.



Fig. 2. Teratoma pélvico derecho.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La radiología simple continua siendo de gran utilidad en relación con las calcificaciones de pelvis menor (1): 1) TUMORES BENIGNOS de a) ovario (cistoadenoma papilar o seudomucinoso, fibroma, gonadoblastoma, quiste dermoide), b) útero (leiomioma), c) columna vertebral (cordoma), 2) TUMORES MALIGNOS de a) ovario (cistoadenocarcinoma, teratoma maligno), b) útero (leiomirosarcoma), c) tubo digestivo (carcinoide coloide de colon, adenocarcinoma mucinoso

appendicular), d) columna vertebral (tumores malignos sacros), 3) INFECCIONES por ganglios linfáticos calcificados, tuberculosis de vejiga, uréter o trompas, cálculos tubáricos o parásitos, 4) VASCULARES por flebolitos, calcificaciones arteriales, malformaciones arteriovenosas o calcificación arterial difusa del útero, 5) OTRAS, a) ginecológicas (cuerpo extraño), b) obstétricas (embarazo, litopedion, calcificaciones placentarias), c) urinarias (litiasis en tracto urinario inferior), d) digestivas (enterolito, ileo biliar, mucocele, mixoglobulosis apendicular, apendicolito, cálculo en divertículo de Meckel).

Los teratomas y dermoides ováricos presentan calcificaciones y grasa en su interior, pero lo más típico es la presencia de dientes bien formados o rudimentarios (2), habiéndose descrito (3) en niños, una incidencia de osificación o calcificación en el 68% de los casos y de estructuras dentarias en el 29%, frente a la población adulta con 50 y 22%, respectivamente; también se ha descrito crecimiento de esos dientes e incluso la aparición de éstos en teratoma pélvico previamente libre de ellos (4).

La apariencia del quiste dermoide en radiología simple es diagnóstica en menos del 50% de los casos (5): se trata de una masa radiotransparente situada en la pelvis o abdomen inferior que contiene dientes, estructuras óseas o calcificaciones (2); no se visualizan habitualmente los que son inferiores a 6 cm; los que miden entre 6 y 15 cm son los que presentan el patrón típico descrito y los mayores de 15 cm pueden mostrarse de forma atípica (3). El patrón ecográfico también es variable, desde una masa puramente quística a una masa sólida, pasando por todo tipo de masas complejas con septos, niveles líquidos etc. (6); la apariencia ecográfica más específica es la de una masa compleja con componentes ecogénicos, líquidos y sólidos, que producen una sombra acústica que oscurece la mayor parte de la masa (signo de la punta del iceberg) (7). El patrón característico en la TAC es una masa predominantemente grasa con calcificaciones en una protuberancia sólida; la demostración de un nivel dependiente de la gravedad es patognomónico y se debe a la presencia en la cavidad del quiste de un componente líquido seroso, con valor de atenuación «agua», que se sitúa en la porción decli-

ve del quiste y otro componente sebáceo espeso, con valor de atenuación negativo, que flota por encima del líquido (8).

En el teratoma retroperitoneal, la presencia de calcificaciones u osificación en la masa, es diagnóstica (9). La radiografía puede mostrar la presencia de calcificaciones en el seno de la masa, muchas veces de tipo arciforme, otras irregulares y en ocasiones fragmentos dentarios; las calcificaciones aparecen en el 74% de los tumores benignos y en el 12.5% de los malignos (10). La TAC es de utilidad en la valoración de la afectación de órganos vecinos (9) y en ella se manifiesta como masa bien definida con densidades heterogéneas, con calcio y, en ocasiones, elementos óseos y componentes de atenuación grasa, pudiendo existir un nivel líquido-líquido o grasa-líquido y, en ocasiones, un tapón dermoide o cuerpo de Rokitanski (11) que se visualiza como una masa de tejidos blandos que se proyecta desde la pared al interior de la cavidad quística.

COMENTARIO

Entre los tumores de células germinales destaca el teratoma quístico dermoide que constituye el 15 a 20% de los tumores ováricos frente al 70% de las neoplasias del epitelio de superficie, siendo bilateral entre el 10 y 15% de los casos, pudiendo ser malignos el 1-2% de ellos; aparece habitualmente en la edad fértil, entre segunda y cuarta década de la vida (12) y se divide en tres categorías: maduros (benignos), inmaduros (malignos) y monodérmicos o altamente diferenciados (estruma ovárico y carcinoide) (13).

El teratoma ovárico se origina en las células germinales del ovario y contiene tejidos derivados de las 3 capas germinativas, predominando los elementos ectodérmicos (14). Habitualmente no se descubre hasta que crece lo suficiente como para constituir masa palpable, originar anemia hemolítica autoinmune, infección o virilización o provocar dolor por compresión, rotura (1%) o torsión del pedículo (16%) (15), aunque en el momento del diagnóstico, más del 90% de los casos miden menos de 15 cm de diámetro (16). En más del 50% de los casos son multiloculares, e incluso los teratomas sólidos contienen microquistes (12). La presencia de material

Moral Pascual J. M., García Méndez P., Bartolomé Villar A., et al.

Calcificaciones y dientes como hallazgo radiológico en dos casos de lumbalgia de carácter muscular

sebáceo mezclado con líquido, debrise y pelo en la cavidad del quiste es típica y ocurre en el 97% de los casos (12). Es frecuente la existencia de una protuberancia que se proyecta desde la pared hacia la cavidad del quiste (protuberancia dermoide) y el pelo presente en el tumor, normalmente surge de esta protuberancia, igual que los huesos o dientes (16). Aunque son tumores habitualmente benignos, pues el 95% son formas maduras, la degeneración maligna ocurre entre el 2 y 3% de los casos, habitualmente a carcinoma epidermoide (15), más frecuentemente en el grupo postmenopáusico y en tumores de más de 10 cm de diámetro (12).

El teratoma ovárico maligno (inmaduro) es un tumor fundamentalmente sólido, lo que le diferencia de la variedad quística (benigna), que representa el 1% de los teratomas ováricos, constituido por una amplia variedad de tejidos en diferentes estadios de diferenciación con elementos embrionarios en su interior. Habitualmente son unilaterales pero pueden coexistir con teratoma quístico benigno en el ovario contralateral; suelen ser grandes y adherirse a estructuras vecinas, aparecen en mujeres jóvenes y crecen rápidamente invadiendo la cápsula y diseminándose por continuidad y a distancia por lo que el diagnóstico es en estadios avanzados y la supervivencia baja (13).

El teratoma retroperitoneal es el tumor más frecuente en la infancia, después del tumor de Wilms y del neuroblastoma, aunque puede aparecer también en adultos; es una neoplasia congénita que contiene elementos de las 3 capas germinales, con incidencia bimodal con un primer pico antes de los 6 meses y el segundo en adultos jóvenes (17). Alrededor del 10% son malignos. En el lactante, la única manifestación suele ser la presencia de masa, pero en el niño mayor pueden existir vómitos, pérdida de peso y dolor abdominal. La presencia de calcificaciones u osificación en la masa, es diagnóstica (9).

En el adulto, el teratoma retroperitoneal, es raro, maligno en el 25% de los casos, de tamaño variable, pudiendo llegar a ser monstruoso. La localización retroperitoneal es menos frecuente que la ovárica, testicular y mediastínica, asentando generalmente en hipocondrios, con escasa sintomatología aunque los malignos pueden producir

Moral Pascual J. M., García Méndez P., Bartolomé Villar A., et al.

Calcificaciones y dientes como hallazgo radiológico en dos casos de lumbalgia de carácter muscular

alfa-fetoproteína que desaparece a los 8-10 días de la extirpación para reaparecer en caso de recidiva (10). La radiografía puede mostrar la presencia de calcificaciones en el seno de la masa y en ocasiones fragmentos dentarios; las calcificaciones apa-

recen en el 74% de los tumores benignos y en el 12.5% de los malignos (10). La TAC tiene especial indicación en el diagnóstico de afectación de vecindad (9) y para una mejor valoración de las características morfológicas del tumor (18).

Referencias bibliográficas

- Stein J. K.: Gamut: calcifications in the female pelvis. Semin Roentgenol 1982; 17: 236-239.
- Sloan R. D.: Cystic teratoma (dermoid) of the ovary. Radiology 1963; 81: 847-853.
- Siegel M. J., Mc Alister W. H. y Shackeldorg G. D.: Radiographic findings in ovarian teratomas in children. AJR 1978; 131: 613-616.
- Ounjian Z. J., Mani R. L. y Mani R. J.: De novo development of teeth in a teratoma. Brit J Radiol 1980; 53: 40-41.
- Buy J.N., Ghossain M. A y Moss A. A. Intraperitoneal common material improves the CT detection of peritoneal metastases. Am J Radiol. 1991; 157: 37-40.
- Williams A. C., Mettler F. A. Y Wicks J. D.: Cystic and solid ovarian neoplasms. Sem Ultrasound 1983; 4: 166-183.
- Sandler M. A., Silver T. M. y Karo J. J.: Gray-scale ultrasonic features of ovarian teratomas. Radiology 1979; 131: 705-709.
- Grimes C. K., Rosebaum D. M. y Kirkpatrick J. A. Jr: Pediatric gynecologic radiology. Semin Roentgenol. 1982; 17: 284-301.
- Skaane P. Y Huebener K. H.: Computed tomography of cystic ovarian teratomas with gravity-dependent layering. J Comput Assist Tomogr. 1983; 7: 837-841.
- Pedrosa C.S.: El abdomen: el retroperitoneo. Diagnóstico por imagen: Tratado de radiología clínica. César S. Pedrosa. Tomo 1. 1^a ed. Interamericana. 1986; 519-552.
- Quinn S. F. Ericson S. y Black W. C.: Cystic ovarian teratoma: the sonographic appearance of the dermoid plug. Radiology 1985; 155: 477-478.
- Bruneton J. M., Diard F., Drouillard J. P., Sabatier J. C. y Tavernier J. F.: Primary retroperitoneal teratoma in adults. Radiology 1980; 134: 613-616.
- Cotran R. S., Kumar V. y Robbins S. L.: Female genital tract. En Cotran R. S., Kumar V. y Robbins S. L (edit). Robbins Pathologic Basis of Disease. 4^a ed. Philadelphia: W B Saunders 1989; 1127-1180.
- Smith P., Bakos O. y Heimer G.: Transvaginal ultrasound identifying endometrial abnormality. Acta Obstet Gynecol Scand. 1991; 70: 591-594.
- Morrow C. P. y Townsend D. E.: Tumors of the ovary: Sex femal tumors and germ cell tumors. En Morrow C. P. y Townsend D. E. (edit). Synopsis of Gynecologic Oncology (3^a ed) Churchill Livingston 1987; 305-333.
- Martin García J.: Radiología ginecológica. Diagnóstico por imagen: Tratado de radiología clínica. César S. Pedrosa. Tomo 2. 1^a ed. Interamericana. 1986; 1159-1190.
- Davidson A. J., Hartman D. S. y Goldman S. M.: Mature teratoma of the retroperitoneum: radiologic, pathologic and clinical correlation. Radiology 1989; 172: 421-425.
- Erik K. Outwater, MD, Evans S. Siegelman, MD And Jennifer L. Hunt, MD. Ovarian Teratomas: Tumor Types and Imaging Characteristics. Radiographics 2001;21:475-490.

Linfoma primario de bazo de presentación asintomática

Asymtomatic primary lymphoma of the spleen

Carvajal Balaguera J., Simón González M.^a, L., Oliart Delgado de Tórres S., Martín García-Almenta M., Camuñas Segovia J., Peña Gamarra L., Cerquella Hernández C. M^a

Servicio de Cirugía General y Digestiva
Servicio de Hematología
Hospital Central de la Cruz Roja
San José y Santa Adela. Madrid

RESUMEN

El linfoma primario de bazo es una patología infrecuente y se define como un proceso linfomatoso que afecta únicamente al bazo o al bazo y a sus ganglios linfáticos. Presentamos un caso en una paciente de 86 años de edad, que tras analítica preoperatorio de cataratas se encontró como hallazgo leucocitosis, linfocitosis y trombopenia. Tras estudio inmunofenotípico y morfológico de su linfocitosis se confirma la sospecha de un Síndrome Linfoproliferativo tipo Linfoma Esplénico Velloso. La principal indicación de la esplenectomía en esta paciente fue la de evitar la rápida progresión de la linfocitosis y corregir los datos de hiperesplenismo que empezaba a presentar. El examen histológico de la pieza quirúrgica corroboró el diagnóstico de linfoma no-Hodgkin de bazo, sin compromiso ganglionar. La esplenectomía es el tratamiento de elección y un argumento fundamental para confirmar el diagnóstico.

Palabras Clave:

Linfoma primario de bazo, linfoma no-Hodgkin de células B, linfoma esplénico con linfocitos vellosos, esplenectomía.

ABSTRACT

Primary lymphoma of the spleen is a infrequent pathology. It can be defined as a lymphomatous process involving the spleen alone or the spleen and splenic lymph nodes. We present a asymptomatic case in an 86 year-old woman that was as discovery a number high of the leukocytes and lymphocytes and low platelets after analytic pre operatory of cataract. After study immunologic and morphological of the lymphocytes you confirmed the suspicion of splenic lymphoma with villous lymphocytes. Min indication of the splenectomy in this patient was the one of to avoid the quick progression of the lymphocytosis and to correct the hiperesplenism, data that it began to present. The histological exam confirmed the diagnosis of a non-Hodgkin's lymphoma without lymph node involvement. After 6 months the patient did not show any evidence of neoplastic loco-regional or distant recurrence. Radical splenectomy is the treatment of choice and a fundamental diagnostic tool.

Key Words:

Primary splenic lymphoma, B cell non-Hodgkin's lymphoma, splenic lymphoma with villous lymphocytes (SLVL), splenectomy.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas son la proliferación clonal de los linfocitos. Estos tumores se originan de los ganglios linfáticos en un 35% de los casos o del tejido linfoide del parénquima del órgano original en un 65% de los casos (1).

Correspondencia:
J. Carvajal Balaguera
Téllez 30, Escalera 12, 2^a planta, puerta 3. 28007 Madrid
josuecarvajal@yahoo.es

Los linfomas en general, afectan a más de un millón de personas en todo el mundo. Anualmente la incidencia aumenta en un 3% y constituyen en la actualidad el 5% de todos los tipos de cáncer que se diagnostican en un año en los Estados Unidos. En este país, se diagnostican 60.000 casos nuevos al año y en España unos 1.200 casos. En la actualidad constituye la quinta causa de muerte por cáncer en el mundo (2).

Los linfomas se clasifican en dos grandes grupos: La Enfermedad de Hodgkin y los Linfomas no-Hodgkin; esta división se estableció por pre-

Carvajal Balaguera J., Simón González M. L., Oliart Delgado de Tórres S., et al.

Linfoma primario de bazo de presentación asintomática

sentar la enfermedad de Hodgkin unas células muy características (Células de Reed-Sternberg), aspectos clínicos y de respuesta al tratamiento también específicos.

Los linfomas no-Hodgkin (LNH) son un grupo de más de 30 neoplasias que se originan de los linfocitos B o de los linfocitos T. Constituyen el tercer tipo de neoplasias con mayor crecimiento, después del melanoma y del cáncer de pulmón. Estos tumores pueden afectar cualquier órgano del tejido linfóide: ganglios linfáticos, bazo, aparato gastrointestinal, médula ósea y piel. La clasificación de los LNH ha sido siempre muy compleja y difícil por la heterogeneidad de la morfología, del Inmunofenotipo, de las alteraciones genéticas y moleculares con distintas conductas biológicas y manifestaciones clínicas. Lo más importante para entender cualquier clasificación es conocer las diferencias básicas entre lo que define un linfoma de bajo grado y alto grado, ya que aunque la última clasificación OMS (Organización Mundial de la Salud), no se especifica esta diferencia, conceptualmente sí ayuda a conocer los distintos tipos de linfoma. Tabla 1 (3).

La clasificación REAL (Revised European American Lymphoma), es la que marca mejor estas diferencias, incluyendo dentro de los Linfomas No-Hodgkin de Bajo Grado o Indolentes:

Linfomas de células B

- Linfoma linfocítico/ Leucemia linfática crónica
- Linfoma linfoplasmocítico
- Linfoma folicular

- Linfomas de zona marginal nodal y extranodal
- Linfoma esplénico de zona marginal

Linfoma de células T:

- Micosis fungoide

Por su parte, la clasificación de la OMS reconoce tres tipos de linfomas de zona marginal (LZM):

- Linfoma de Zona Marginal asociado a mucosas o tipo MALT
 - Linfoma de Zona Marginal primario ganglionar
 - Linfoma de Zona Marginal primario esplénico
- Linfoma de Zona Marginal primario esplénico es una enfermedad infrecuente, representa menos del 1% de todas las neoplasias linfoideas; los ganglios linfáticos hiliares suelen estar invadidos pero la linfoadenopatía periférica es muy poco frecuente. (4,5).

Presentamos un caso asintomático de LPB, que se descubrió por casualidad tras realizar un análisis preoperatorio de cataratas.

CASO CLÍNICO

Paciente de 86 años de edad, con antecedentes personales de cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, diabetes tipo 2, dispepsia, gonartrosis, hipercolesterolemia y cataratas. Intervenida de epiteloma en miembro inferior izquierdo 6 meses antes. En tratamiento con Norvas®, Tenormin®, Uniket®, Tromalyt® y Zaratorn®. En

Carvajal Balaguera J., Simón González M. L., Oliart Delgado de Tórres S., et al.

Linfoma primario de bazo de presentación asintomática

estudio preoperatorio de cataratas, se encuentra linfocitosis relativa y absoluta. En la exploración física destaca una buena coloración de piel y mucosas. No se palpan adenopatías periféricas. Abdomen globuloso, blando, esplenomegalia de 6-8 cm. Análisis complementarios: Bioquímica normal excepto glucemia de 154 mg/dL; Hemograma: Hemoglobina 12.1 gr/dL, Hematócrito 37.7%, Leucocitosis 16.000 x cc, granulocitos 3.200 x cc, linfocitos 12.000 x cc, plaquetas 131.000 x cc. Tiempo de protrombina 100%, INR 1 y tiempo de cefalina 25". Agregación Plaquetaria: PFA COL/EPI normal. Serología negativa para virus hepatitis A (VHA), virus hepatitis B (VHB), virus hepatitis C (VHC) y HIV. Morfología linfocitaria: Linfocitos pequeños, maduros, con múltiples prolongaciones citoplasmáticas de pequeño tamaño compatible con linfoma marginal esplénico de linfocitos vellosos (SLVL). Inmunofenotipo en sangre periférica: Linfocitos B 58%, Con los siguientes marcadores antigenicos: Cluster Designation: (CD) 19+, CD5+, CD10+, CD20+F, CD22+F, FMC+F, CD79b+, CD38+, CD11c+, CD23+, consistente en Síndrome Linfoproliferativo B(1/5 puntos en la escala de Matutes para LLC). ECG sin alteraciones. Radiografía de Tórax: Cardiomegalia con aorta elongada y calcificada. Tomografía axial computada (TAC) de abdomen (Fig. 1): Marcada esplenomegalia con bazo de densidad homogénea sin lesiones focales. No adenopatías retroperitoneales ni pélvicas. No se aprecia líquido libre en cavidad peritoneal. Con los datos expuestos se confirma la sospecha de un síndrome linfoproliferativo crónico tipo linfoma esplénico con linfocitos vellosos, por lo que es remitida al servicio de Cirugía para esplenectomía con la intención de evitar la progresión de la linfocitosis y corregir los datos de hiperesplenismo que empezaba a presentar. Se realiza esplenectomía con buena tolerancia del procedimiento y evolución postoperatoria. La anatomía patológica muestra un bazo de 1.364 gr. de peso y unas dimensiones de 20x12x6 cm., de aspecto congestivo y de superficie homogénea al corte. En el estudio microscópico se aprecia pérdida de la arquitectura normal, con extensa infiltración de la pulpa roja por una población monomorfa de células linfoideas de pequeño tamaño. La actividad mitótica es mínima (estudio con Ki-67 positivo en menos del 1% de las células). Estudio inmunohistoquímico positivo para CD-20. Estudio para cadenas ligeras no concluyente, por lo que se realiza reordenamiento para genes de cadenas pesadas, con resultado de patrón monoclonal. El cuadro es consistente con un linfoma maligno no-Hodgkin de bajo grado compatible con linfoma primario de bazo de linfocitos vellosos (Fig. 2). Debido a la edad de la paciente y el estadio clínico de la enfermedad (estadio I de Ann Arbor), se decide no realizar ningún tratamiento coadyuvante. Tras seis meses de seguimiento la paciente se encuentra libre de enfermedad y con remisión completa de las alteraciones hematológicas.

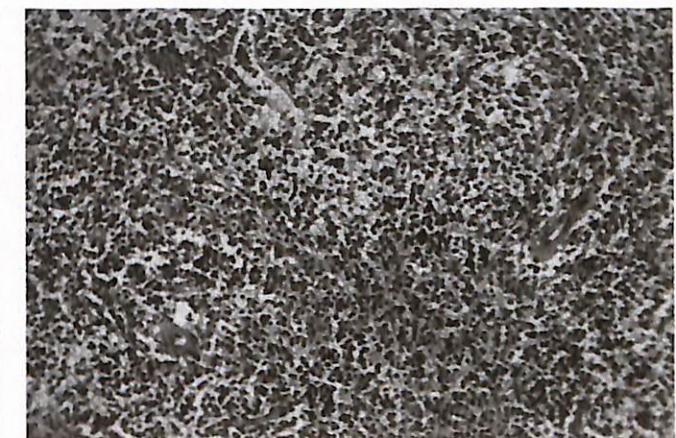


Fig. 2. Fotografía de la histología esplénica que muestra infiltración por linfoma no-Hodgkin de linfocitos vellosos.



Fig. 1. TAC de abdomen que muestra una marcada esplenomegalia con bazo de densidad homogénea sin lesiones focales.

TABLA 1 (3). Características Diferenciales de los linfomas de bajo y alto grado

	Bajo Grado	Alto Grado
Citología	Células pequeñas Nucleolos inaparentes Cromatina densa	Células grandes Nucleolos evidentes Cromatina dispersa
Proliferación	Baja	Elevada
Patrón de crecimiento	Patrón infiltrativo Fenómeno homing Ausencia de necrosis y apoptosis	Patrón destructivo Necrosis Apoptosis
Extensión de la enfermedad	Dependencia estímulos externos Frecuentemente diseminada Leucemización común	Crecimiento independiente En ocasiones localizada Leucemización infrecuente
Eradicación de la enfermedad	Difícil	Possible

Carvajal Balaguera J., Simón González M^a. L., Oliart Delgado de Tórres S., et al.

Linfoma primario de bazo de presentación asintomática

DISCUSIÓN

En opinión de Kraemer y cols (6), el diagnóstico de LPB es difícil de establecer, por que no se sospecha debido a su baja frecuencia. La mayoría de los pacientes presentan en el momento del diagnóstico, no sólo enfermedad en el bazo sino también en los ganglios linfáticos esplénicos y en el hígado (7). Das Gupta y cols. (8), establecieron los criterios esenciales para el diagnóstico de LPB: síntomas de esplenomegalia, ausencia de enfermedad extraesplénica, hepática y ganglionar, a nivel de las cadenas linfáticas mesentérica y paraoótica y un intervalo libre de enfermedad de 6 meses tras la esplenectomía.

La edad media de presentación del LPB, es de 36 años, con un rango entre los 22 y los 48 años. Es más frecuente en la mujer con una relación de 4:1 (1,9,10).

Este tumor presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas: La mayoría de los pacientes consultan por dolor abdominal, síndrome constitucional, pérdida de peso, fiebre, palidez, sudores nocturnos, anorexia, astenia y adinamia. Si embargo, excepcionalmente pueden ser asintomáticos (5), como así ocurrió en nuestra paciente. En ocasiones puede manifestarse como producto de alguna complicación: Hemorragia digestiva (11) o hipertensión portal (12).

En la exploración física la esplenomegalia y la ausencia de adenopatías periféricas, es lo más característico de este tipo de tumor.

Entre las alteraciones más frecuentemente asociadas al LPB, se encuentran: Anemia, trombopenia, o leucopenia. No obstante puede manifestarse por pancitopenia, bicitopenia o monocitopenia. Puede debutar también, con linfocitosis hasta en el 40% de los casos (1,9). Nuestra paciente debutó con linfocitosis, anemia y trombopenia.

La punción-biopsia de médula ósea generalmente resulta negativa.

La punción aspiración con aguja fina, no es recomendable por que plantea importantes problemas de diagnóstico citológico. No obstante, la punción aspiración guiada con ecografía en el centro de la lesión puede ser de utilidad en los casos dudosos (13).

Todos los métodos de imagen desempeñan un papel importante en el diagnóstico de esta enfer-

medad, pero la ecografía y la TAC son las modalidades de elección.

Se han descrito cuatro patrones radiológicos en el TAC helicoidal en el LPB: Esplenomegalia homogénea, como en nuestro caso, patrón miliar constituido por múltiples nódulos entre 1 y 5 mm, diversas masas de diferentes tamaños que oscilan entre 2 y 10 cm y una única masa de 7 a 14 cm de diámetro, con o sin hipodensidad central. No obstante, este patrón radiológico no es específico del LPB, puede encontrarse también en metástasis, abscesos, hematomas, angiosarcomas y hamartomas (14,15).

La resonancia magnética (RM) es de utilidad para evaluar las lesiones secundarias sobre el sistema nervioso y la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) permite detectar pequeños focos de enfermedad y actividad en masas residuales, con una sensibilidad superior al 86% y una especificidad mayor al 96% para los linfomas en general. La ventaja del PET sobre la Medicina Nuclear con galio, es que tiene una mejor resolución con una mayor especificidad y no requiere imágenes tardías (16).

Desde el punto de vista del tratamiento la esplenectomía con biopsia hepática y biopsia de la cadena ganglionar para-aórtica constituye el tratamiento de elección del LPB, tanto si se hace por vía abierta como laparoscópica (17). En pacientes con linfoma no-Hodgkin de bajo grado confinado al bazo, la remisión completa de la alteración hematológica asociada, puede alcanzarse aproximadamente a los siete meses de la esplenectomía (18). La morbilidad postoperatoria en las series revisadas (1,13,19), se sitúa en torno al 43% de los casos, fundamentalmente hemorragia digestiva, trombosis venosa profunda y fallo hepático.

La terapia adyuvante postoperatoria depende del estadio clínico de la enfermedad. En nuestro caso, teniendo en cuenta el estado clínico de la enfermedad (estadio I de Ann Arbor) y la edad de la paciente (86 años), no se consideró necesario tratamiento coadyuvante. El pronóstico de esta enfermedad en general es bueno y la tasa de supervivencia a 5 años se sitúa en torno del 80% (19). Los tratamientos con esteroides pueden ser de utilidad, pero la respuesta a las alteraciones hematológicas no son del todo satisfactorias. La radioterapia preoperatoria puede ser necesaria en

Carvajal Balaguera J., Simón González M^a. L., Oliart Delgado de Tórres S., et al.

Linfoma primario de bazo de presentación asintomática

algunos casos avanzados, para disminuir la extensión del compromiso tumoral y disminuir el tamaño del bazo, pero no produce ninguna mejoría en los parámetros hematológicos (1).

Wani y cols. (1), obtuvieron una mejoría completa de la anemia tras la esplenectomía, en el 75% y parcial en el 25% de sus pacientes y una mejoría completa de la leucopenia en el 67% y parcial en el 33% de los casos. Respuestas semejantes han sido obtenidas por Adler y cols. Estos y otros autores (1,9,13,19) también, encontraron una correlación directa entre el grado de severidad de la alteración hematológica y la respuesta favorable tras la esplenectomía en estos pacientes.

El diagnóstico del linfoma de linfocitos vellosos, como en nuestro caso, es con frecuencia un hallazgo casual realizado en el estudio de sangre periférica por la presencia de linfocitos con unas características particulares desde el punto de vista morfológico e inmunofenotípico (19). Como peculiaridad de este caso, hay que destacar la positividad de los marcadores CD10, CD23 y CD38 (estos son positivos sólo en un tercio de los casos). También ha sido positivo el marcador CD11c, que sólo es positivo en la mitad de los casos (20).

El linfoma esplénico con linfocitos vellosos (SLVL) se incluye dentro de los desórdenes linfo-proliferativos crónicos, provenientes de los linfocitos B. Entre los diagnósticos diferenciales se encuentran la leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia pro-linfocítica (PLL) y la leucemia de células vellosas (HCL) (19). En el momento actual la tipificación inmunológica permite establecer el diagnóstico de cada tipo, siendo la morfología el punto de orientación inicial en la valoración de estos cuadros.

Recientes trabajos asocian entre un 22% (21) y un 37% (22) de los casos, el virus de la hepatitis C y la presencia de linfoma no-Hodgkin de célu-

las B. La razón puede ser secundaria al tropismo del virus por este tipo de células, lo cual explicaría el papel de este virus en la etiopatogénesis de la enfermedad. Existiría un posible mecanismo indirecto a través de activación de oncogenes o por inducción de mutaciones en el gen p53 o existiría un mecanismo directo sobre los linfocitos B, trayendo como consecuencia la transformación maligna. No obstante, este mecanismo es el menos probable puesto que el VHC es virus RNA que carece de transcriptasa inversa lo que no permite su integración en el DNA de la célula linfática (23,24,25). Otro aspecto de interés, es al observado por Kumagawa y cols. (26), estos autores describen la regresión del tumor tras el tratamiento de la hepatitis C con interferón.

Recientemente también, Mathew y cols. (27), publican un caso de LPB asociado a infección por virus hepatitis B (VHB). El mecanismo por el que se desarrolla malignidad en el tejido linfático tras la infección por VHB no está clara, pero se sospecha que puede ser semejante a la patogénesis del carcinoma hepatocelular, ya que se ha encontrado linfoma primario de hígado en pacientes fallecido por carcinoma hepatocelular tras infección por VHB.

CONCLUSIÓN

El linfoma primario de bazo es una entidad infrecuente, de diagnóstico difícil que requiere un alto índice de sospecha, debido a que puede presentarse desde formas asintomáticas hasta una amplia variedad de síntomas y diversos desórdenes hematológicos. La esplenectomía constituye el tratamiento de elección, pues no sólo confirma el diagnóstico sino que consigue aliviar los síntomas y mejorar en la mayoría de los casos, los desórdenes hematológicos.

Referencias bibliográficas

1. Wani NA, Parry FQ. Primary lymphoma of the spleen: An experience with seven patients. Int Surg 2005; 90:279-283.
2. Lymphoid neoplasms. En: American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer ed. New York, NY:Springer, 2002, 393-406.
3. Harris NH, Jaffe ES, Diebold J, Flannigan G, Muller Hermelink HK, Vardiman J. The World Health Organisation classification of haematological malignancies: report of the clinical advisory committee meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol 1999;17:3835-3849.

4. Izzo, Binda B, Boschetto A, Caramanico L, Galati G, Fiori E. Primary splenic lymphoma: diagnosis and therapeutic value of splenectomy. *Hematologica* 2002; 87:(06)ECR20. Halliday T, Baxter G. Lymphoma: Pictorial review. *Eur Radiol* 2003;13:1224-1234.
5. Aslam M, Salamat N, Mamoon N, Ahmed M. Primary splenic lymphoma. *JCPSP* 2006;16:307-308.
6. Kraemer BB, Osborne BM, Butler JJ. Primary splenic presentation of malignant lymphoma and related disorder. *Cancer* 1984;54:1606-1618.
7. Chen HP, Barardi RS, Chleborad W. Primary lymphoma of the spleen. *Int Surg* 1992;77:125-127.
8. Das Gupta F, Coomes B, Brasfield RD. Primary malignant neoplasm of the spleen. *Surg Gynecol Obstet* 1965;120:947-960.
9. Alder S, Stutzman L, Sokal JE, Mittleman A. A splenectomy for haematological depression in lymphocytic lymphoma and leukaemia. *Cancer* 1975;35:521-529.
10. Musser G, Lazar G, Hocking W, Busutil RW. Splenectomy for haematological disease. *Ann Surg* 1984;200:40-45.
11. Bird M, Amjadi D, Behms K. Primary splenic lymphoma complicated by hematemesis and gastric erosion. *South Med J* 2002;59:941-942.
12. Ruiz JM, Chang F, Palacios L, Rando A. Linfoma primario de bazo asociado a hipertensión portal. *Rev Venez Oncol* 2004;16:44-49.
13. Vallisa D. Primary esplenic lymphoma(PSL). Report of 15 cases with emphasis of ultrasonically-guided tissue-core needle biopsy in the diagnosis and management. *Ann Oncol* 2002;13 (suppl 3):91.
14. Ambulkar I, Kulkarni B, Borges A, Jagannath P, Advani SH. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the spleen presenting as space occupying lesion: a case report and review of literature. *Leuk Lymphoma* 2006;47:135-139.
15. Dachman AH, Buck JL, Krishnan J, Aguilera NS, Buetow PC. Primary non-Hodgkin's splenic lymphoma. *Clin Radiol* 1998;53:137-142.
16. Halliday T, Baxter G. Lymphoma: Pictorial review. *Eur Radiol* 2003;13:1224-1234.
17. Hernández García-Gallardo D, Rico Selas P, Moreno González E, Molina Miliani C, Seone González J. Tratamiento laparoscópico de las lesiones tumorales del bazo. *Cir Esp* 1998;64:296-301.
18. Isaacson PG. Primary splenic lymphoma. *Cancer Surv* 1997;30:193-212.
19. Troussard X, Valensi F, Duchayane E. Splenic lymphoma with villous lymphocytes: clinical presentation, biology and prognostic factors in a series of 100 patients. *Br J Haematol* 1996;93:731-736.
20. Kim JK, Hahn JS, Kim GE, Yang WI. Three cases of diffuse large B cell lymphoma presenting as primary splenic lymphoma. *Yonsei Med J* 2005; 46:703-709.
21. Zuckerman E, Zuckerman T, Levine AM. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med* 1997;127:423-428.
22. Vallisa D, Berte R, Rocca A. Association between hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphoma, and effects of viral infection on histologic subtype and clinical course. *Am J Med* 1999;106:556-560.
23. Karavattathathayil SJ, Kalkeri G, Liu HJ. Detection of hepatitis C virus RNA sequences in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2000;113:391-398.
24. Fukutomi T, Fukushima M, Tanabe Y, Hiroshige K, Itasaka H, matsumata T. Primary splenic non-Hodgkin's B cell lymphoma in a patient with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11:724-727.
25. Satoh T, Nakano S, Tokunaga O, Kuramochi S, Janai T. The relationship between primary splenic malignant lymphoma and chronic liver disease associated with hepatitis C virus infection. *Cancer* 1997;80:1981-1988.
26. Kimagawa M, Suzumiya J, Ohshima K, Kanda M, Tamura K, Kikuchi M. Splenic lymphoproliferative disorders in human T lymphotropic virus type-1 endemic area of Japan: Clinicopathological, immunohistochemical and genetic analysis of 27 cases. *Leuk Lymphoma* 2001; 41:593-605.
27. Mathew J, Aldean IM. Splenic marginal zone lymphoma associated with hepatitis B virus infection: A case report. *Internet J Surg* 2003;5(1).

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, entendiéndose 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.

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.

Esta 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 guarde 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 arábigos, 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.

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

1.5. 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.

(*) 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>.

así como de la selección de las Palabras Clave/Keywords, que se presentarán junto al resumen. Los artículos largos pueden exigir el empleo de subsecciones en algunas secciones (sobre todo en las de Resultados y Discusión) para exponer su contenido con mayor claridad.

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

2. Originales en disquette/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.

3. 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.

4. 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, Key-words). 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.

6.3. 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 destinarán o resumirán únicamente las observaciones importantes.

6.4. 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 esa índole. Se propondrán nuevas hipótesis cuando esté justificado, pero se indicará claramente su carácter. Podrán incluirse recomendaciones cuando sea oportuno.

6.5. Ética. Al presentar informes sobre experimentos con seres humanos, se indicará si los procedimientos seguidos cumplen las normas éticas del comité (institutional 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.

6.6. 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 cuantificaran los resultados y se presentarán con los correspondientes indicadores de error o incertidumbre de la medición (como los intervalos de confianza). Se evitará 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.

6.7. 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 intereses.

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 pancreatic 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 tidlige frisk kvinne. Tidsskr Nor Laegeforen 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, Nacitarhan S, Tuner N. Plasma and urine sialic 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;32:33.

(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 conveva.

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

(13) Artículo que contiene una retractación.

Garey CE, Schwarzman AL, Risse ML, Seyfried TN. Ceruloplasmin gene defect associated with epilepsy in EL mice [retraction of Garey CE, Schwarzman AL, Risse 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.

Libros y otras monografías.

(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.

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

(18) 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.: HHSIGOEI69200860.

Publicado por el organismo realizador:

Field MJ, Tranquada RE, Feasley JC, editors. Health services research: work force and educational issues. Washington: National Academy Press; 1995. Contract No.: AHCPR282942008. Sponsored by the Agency for Health Care Policy and Research.

(23) Tesis doctoral:

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

(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., 1st Sess. (May 26, 1993).

(28) Mapa:

North Carolina. Tuberculosis rates per 100,000 population, 1990 [demographic map]. Raleigh: North Carolina Dept. of Environment, Health, and Natural Resources, Div. of Epidemiology; 1991.

(29) Libro de la Biblia:

The Holy Bible. King James version. Grand Rapids (MI): Zondervan Publishing House; 1995. Ruth 3:1-18.

(30) Diccionario y obra de consulta semejantes:

Stedman's medical dictionary. 26th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. Apraxia; p. 119-20.

(31) Obra clásica:

The Winter's Tale: act 5, scene 1, lines 13-16.

The complete works of William Shakespeare. London: Rex; 1973.

Trabajos inéditos.

(32) En prensa:

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med.* In press 1997.

Material electrónico.

(33) Artículo de revista en formato electrónico:

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis [serial online]* 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL:

<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

(34) Monografía en formato electrónico:

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

(35) Fichero informático:

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

6.9. Tablas. Las tablas se mecanografiarán o imprimirán a doble espacio en hoja aparte. Se numerarán consecutivamente en el orden en que aparezcan citadas en el texto y se asignará un título breve a cada una de ellas. En cada columna figurará una cabecera corta o abreviada. Las explicaciones necesarias se incluirán en notas a pie de página y no en las cabeceras. En estas notas se especificarán las abreviaturas especiales utilizadas en cada tabla.

Se identificarán las medidas estadísticas de variación, como la desviación típica y el error típico de la media.

Se evitará la utilización de líneas verticales y horizontales en el interior de las tablas.

Se comprobará que todas las tablas se mencionan en el texto.

Si se utilizan datos de otras fuentes, publicadas o no, tendrá que obtenerse la autorización de las mismas y mencionar este hecho en la tabla.

La utilización de un número excesivo de tablas con relación a la extensión del texto puede dificultar la composición de las páginas.

6.10 Ilustraciones (figuras). En el reverso de cada figura se adherirá una etiqueta en la que se indiquen su número, el nombre del autor y cuál es la parte superior. No debe escribirse directamente en el reverso de las figuras ni sujetar éstas con clips. No deben doblarse ni montarse sobre cartulina.

En las fotomicrografías figurarán indicadores de escala internos. Los símbolos, flechas y letras utilizados en éstas tendrán que distinguirse claramente el fondo.

Si se utilizan fotografías de personas, éstas no podrán ser identificadas; de lo contrario, tendrá que adjuntarse una autorización por escrito para su publicación.

Las figuras se numerarán consecutivamente de acuerdo con el orden en que aparezcan en el texto. Si alguna figurara ya ha sido publicada, se citará la fuente original y se remitirá la autorización por

escrito del titular de los derechos de autor para reproducir el material.

En cuanto a las ilustraciones en color se enviarán diapositivas o positivos en color.

6.11. Leyendas de las ilustraciones. Las leyendas de las ilustraciones se mecanografiarán o imprimirán a doble espacio, empezando en hoja aparte e identificándolas con los número arábigos correspondientes. Los símbolos, flechas, números o letras utilizados para identificar ciertas partes de las ilustraciones deben especificarse y explicarse inequívocamente en la leyenda. Se explicará la escala interna y se indicará el método de tinción en las fotomicrografías.

6.12. Unidades de medida. Las medidas de longitud, altura, peso y volumen se expresarán en unidades del sistema métrico. Las temperaturas se consignarán en grados Celsius. La presión arterial se indicará en milímetros de mercurio. Todos los valores hematológicos y de química clínica se expresarán en unidades del sistema métrico decimal, de acuerdo con el Sistema Internacional de Unidades (S).

6.13. Abreviaturas y símbolos. Sólo se utilizarán las abreviaturas normalizadas. Se evitará su inclusión en el título y el resumen. Cuando se emplee por primera vez una abreviatura, éste irá precedida del término completo al que corresponde, salvo si se trata de una unidad de medida común.

ENVIO DEL ORIGINAL

Se enviará tres copias del original en un sobre de papel resistente y, en caso necesario, se colocarán éstas y las figuras en una carpeta de cartón para evitar que las fotografías se doblen. Estas y las transparencias se introducirán en un sobre aparte también de papel resistente.

Se enviará junto con el original una carta de presentación firmada por todos los coautores que incluya:

a) Información sobre publicación previa o duplicada o envío a otras revistas de cualquier parte del trabajo.

b) Una declaración de las relaciones económicas o de otro tipo que podrían dar lugar a un conflicto de intereses.

c) Una declaración de que el original ha sido leído y aprobado por todos los autores, de que se cumplen los requisitos antes descritos para la acreditación de los autores antes descritos y de que todos los autores consideran que el original constituye un trabajo honrado.

d) El nombre, la dirección y el número de teléfono del autor encargado de ponerse en contacto con el resto de los autores en lo que respecta a las revisiones y la aprobación definitiva de las pruebas de impresión.

Junto con el original, se entregará copia de las autorizaciones necesarias para reproducir materiales ya publicados, utilizar ilustraciones, facilitar información sobre personas que pueden ser identificadas o citar a colaboradores por las aportaciones que hayan efectuado.

Celebradas las VII Jornadas de Valoración del Daño Corporal de FUNDACIÓN MAPFRE

El pasado 10 y 11 de mayo se celebraron las VII Jornadas de Valoración del Daño Corporal, un acto que tuvo lugar en el Auditorio del Centro de Convenciones MAPFRE, en Madrid, y que estuvo organizado por el Instituto de Prevención, Salud y Medio Ambiente de FUNDACIÓN MAPFRE.

En el transcurso de estas jornadas se analizaron, con un enfoque práctico, los daños más frecuentes que se producen como consecuencia de un accidente de tráfico: el latigazo cervical, patología que representa más del 50 por ciento de las lesiones de accidentes de tráfico; el daño cerebral y el daño buco-dental, uno de los más desconocidos.

Los profesionales que participaron en estas jornadas, que proceden en su mayoría de entidades aseguradoras y centros sanitarios nacionales e internacionales, trataron además, las soluciones más avanzadas en lo que se refiere a la superación y reparación de la mayoría de estos daños.

El curso que estuvo dirigido por Javier Alonso Santos, Jefe de los Servicios Médicos de MAPFRE AUTOMÓVILES y Vicepresidente de la Sociedad Española de Valoración del Daño Corporal (SEVDC), finalizó con un acto de entrega de premios a las mejores comunicaciones relacionadas con este congreso.



Detrás, de izda. a dcha., José Muñoz Contioso, Luis Palomeque del Cerro, Jorge Sala Marquez, Carlos Villas Tomé, Javier Alonso Santos, Eugenia Laborda y Eduardo Murcia; delante, Francisco J. Cortés, Nuno Duarte Vieira, Maite González, Maite Criado, Javier Górriz Quevedo, Teresa Domínguez Cacho, Javier Mur, Fernando Sanjuan Martínez y Yolanda Minguez.

XXXIV Symposium de Traumatología y Ortopedia

Durante los días 13 y 14 de junio se celebró en Madrid el XXXIV Symposium de Traumatología y Ortopedia, organizado por el Instituto de Prevención, Salud y Medio Ambiente de FUNDACIÓN MAPFRE, que ha tratado desde la perspectiva de la Traumatología, el tema de las Enfermedades Profesionales.

El Symposium contó con la organización de los Doctores López-Oliva y Forriol Campos, y fue inaugurado por Carlos Álvarez, Presidente del Instituto de Prevención, Salud y Medio Ambiente, y José María Fidalgo, Secretario General de CCOO.

En el transcurso del mismo se analizó, con un enfoque práctico, la nueva lista de enfermedades profesionales aprobada a finales de 2006, y vigente en España desde enero del presente año. Asimismo se efectuó un repaso y actualización de estas enfermedades, centrándose en el aparato locomotor y fundamentalmente en las patologías causadas por posturas y movimientos repetitivos en muñeca, mano, codo y hombro. Conviene destacar que el 87 por ciento de las enfermedades profesionales son causadas por agentes físicos.

A lo largo de este Symposium se consensuaron el tratamiento y orientación en una serie de patologías frecuentes en el ámbito laboral, discutiéndose las medidas preventivas más adecuadas y avanzadas a cada caso, así como el establecimiento de vías de investigación para adoptar las medidas de protección idóneas. Además se señaló la importancia de la creación de un Centro



Carlos Álvarez, de FUNDACIÓN MAPFRE y José M. Fidalgo, Secretario General Comisiones Obreras.

Nacional de Referencia donde se recabe información sobre estas contingencias y se investigue sobre los efectos de agentes, sustancias y condiciones de trabajo.

El Symposium finalizó con una conferencia de Carlos Álvarez en la que destacó la conveniencia de precisar, con la mayor rigurosidad, el carácter de los términos accidente de trabajo, enfermedad profesional, enfermedad laboral y enfermedad común, señalando la importancia esencial de la investigación y la prevención. Por último se procedió a la entrega de tres premios a las mejores comunicaciones presentadas en el evento.

Los asistentes en este Symposium procedían fundamentalmente de Mutuas de Accidentes de Trabajo y centros hospitalarios.



De izquierda a derecha: Carmen Hernando de Larramendi, Antonio Salas, José Luis de Gregorio, Marta Zimmermann, Francisco de la Gala, Manuel Mendoza, Manuel Leyes y Francisco Forriol.

CALENDARIO PROVISIONAL

2007

MES	DIAS	ACTIVIDAD	LUGAR
Septiembre	7	Nuevas profesiones y nuevos papeles para las viejas profesiones en atención primaria Fundación de Ciencias de la Salud	Madrid
Noviembre	13 y 14	I Curso Práctico de Cirugía del Hombro	Barcelona
Noviembre	29	Jornada de Lesión Medular: Retos médicos y sociales en la lesión medular	Madrid
Diciembre	14	Jornada de Mano Traumática	Madrid

2008

MES	DIAS	ACTIVIDAD	LUGAR
Febrero	26 y 27	XXVIII Curso de Patología de rodilla	Madrid
Abril	2 y 3	Nuevos horizontes en la articulación de la rodilla	Gijón
Junio	11, 12 y 13	XXXV Symposium de Traumatología y Ortopedia. Lesiones deportivas	Madrid
Octubre	15 y 16	II Curso Práctico de Cirugía del Hombro	Barcelona

PREMIO
INVESTIGACIÓN
EN SEGUROS

AYUDAS A LA INVESTIGACIÓN Y PREMIOS 2007



FUNDACIÓN
MAPFRE

www.fundacionmapfre.com

50 Ayudas a la investigación en Salud, Medio Ambiente, Prevención y Seguros.

Becas Ignacio Hernando de Larramendi de formación e investigación en Salud, Prevención y Medio Ambiente.

Beca Primitivo de Vega de investigación sobre atención a las personas mayores.

Premios: "A toda una vida profesional", "Desarrollo de la traumatología aplicada", "Mejor actuación medioambiental" y "Superando barreras".

Premio Internacional Julio Castelo Matrán de Seguros.

Premio Penagos de Dibujo.