

# MAPFRE MEDICINA

## SUMARIO

VISITE  
<http://www.mapfremedicina.es>  
 NUESTRO WEB

## SUMMARY

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- 79 Reparación *in vitro* por fibroblastos humanos de origen gástrico y colónico: implicaciones en la cicatrización ulcerosa

E. PIAZUELO  
 A. LANAS  
 P. JIMÉNEZ  
*et al.*

*In vitro* wound repair by human gastric and colonic fibroblasts: implications for ulcer healing

79

- 93 Los antecedentes familiares de alcoholismo como determinante de la respuesta ante una dosis de cocaína

J. MARTÍNEZ RAGA  
 S. E. LUKAS  
 M. SHOLAR  
*et al.*

The family history of alcoholism as a determinant of the response to a cocaine dose

93

- 105 Valoración psicopatológica de una población laboral activa

I. VENTURA PÉREZ

Psychopathologic valuation of a working population

105

- 115 Aplicación de la Medida de la Independencia Funcional (FIM) y los Grupos Relacionados con la Función (FRGs): relación con estancia y coste hospitalario en lesionados medulares

F. J. JUAN GARCÍA  
 A. MONTOTO MARQUÉS  
 S. SALVADOR DE LA BARRERA  
*et al.*

Application of Functional Independence Measurement (FIM) and Function Related Groups (FRGs): relationship with hospital stay and cost in patients with bone marrow lesions

115

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 125 Manipulación de agentes citostáticos en hospitales. Técnicas para la evaluación de la exposición

X. SOLANS LAMPURLÁNÉS

Handling of cytostatic agents in hospitals. Techniques for the exposure assessment

125

### COMUNICACIÓN BREVE

- 143 Cistoadenoma mucinoso gigante de ovario e hidronefrosis derecha

J. J. CARVAJAL BALAGUERA  
 S. MALLAGRAY CASAS  
 A. DANCAUSA MONGE

Benign giant ovarian mucinous cystadenoma and right hydronephrosis

143

### BRIEF COMMUNICATION



FUNDACION MAPFRE MEDICINA

## SUMARIO

(continuación)

148 IMAGEN DIAGNÓSTICA

150 NOTICIAS

## SUMMARY

(continued)

DIAGNOSTIC IMAGE 148

NEWS 150

# MAPFRE MEDICINA

## ÓRGANO DE EXPRESIÓN DE LA FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA

Editor: José Luis Cabello Flores  
Director Ejecutivo: Ricardo Gutiérrez Fayos  
Director Científico: Pedro Guillén García

### Comité de Redacción:

Javier Alonso Santos  
José M.<sup>a</sup> Antón García  
Ricardo Cámaras Anguita  
Antonio Carabias Aguilar  
Javier Coba Sotés  
Vicente Concejero López  
Francisco de la Gala Sánchez  
José M.<sup>a</sup> Gálvez Failde  
Pedro García Méndez

José Manuel Gómez López  
Carlos Hernando de Larramendi  
Carmen Hernando de Larramendi  
José M.<sup>a</sup> López Puerta  
José M.<sup>a</sup> Madrigal Royo  
Mariano Malillos Pérez  
Joaquín Martínez Ibáñez  
Jesús Paylos González  
Montserrat Valls Cabrero

### Consejo Asesor:

Alfred O. Bonati (Florida)  
César Borobia Fernández (Madrid)  
René Cailliet (Santa Mónica)  
Luis Conde-Salazar Gómez (Madrid)  
Jacinto Corbella Corbella (Barcelona)  
Diego Dámaso López (Madrid)  
José Ramón de Juanes Pardo (Madrid)  
Manuel de Oya Otero (Madrid)  
Henry Dejour (Lyon)  
Antonio del Río Prego (Madrid)  
Andrew A. Fischer (Nueva York)  
Alberto Gimeno Alava (Madrid)  
José Luis López-Sendón (Madrid)  
Fernando Martín Martín (Madrid)  
María Pilar Martínez Gutiérrez (Madrid)  
José Mendoza Sarmiento (Toledo)  
José Luis Miranda Mayordomo (Madrid)  
Louis Miró (Nimes)

Vicente Moya Pueyo (Madrid)  
Roberto Pastrana Pérez-Canales (Madrid)  
Lars Peterson (Gothenburg)  
Juan Plaja Masip (Barcelona)  
Raymond Roy-Camille (París)†  
Luis Miguel Ruilope Urioste (Madrid)  
Ulises Ruiz Ferrández (Madrid)  
Carlos Sáenz de la Calzada y Campo (Madrid)  
Julián Sanz Esponera (Madrid)  
Salomón Schächter (Buenos Aires)  
José María Segovia de Arana (Madrid)  
Juan Tamargo Menéndez (Madrid)  
Juan A. Traver Aguilar (Madrid)  
Eliseo Vaño Carruana (Madrid)  
José Delfín Villalaín Blanco (Valencia)  
Enrique Villanueva (Granada)  
George W. Wood (Memphis)  
Pedro Zarco Gutiérrez (Madrid)

### Secretaría de Redacción: Carmen Amado Castela

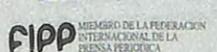
Los originales o correspondencia deben ser enviados a la siguiente dirección:  
FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA  
Ctra. de Pozuelo a Majadahonda, s/n. MAJADAHONDA - 28220 MADRID  
Tel.: (91) 626 57 04 - 626 58 52 - 626 55 00 - Télex: 48.125 MAPFR-E - Fax: 626 58 25 - 639 26 07  
e-mail: infomm@mapfremedicina.es

ISSN: 1130-5665

MAMEE6 9(2)79-154 (1998)

FUNDACION MAPFRE MEDICINA

Edita: EDITORIAL MAPFRE, S.A. - Paseo de Recoletos, 25 - 28004 MADRID  
Imprime: GRÁFICAS MONTERREINA, S.A.  
Fotocomposición: NUAN



Publicación trimestral (4 números al año). Textos originales, 1998. Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, sin la autorización por escrito de los titulares del Copyright. Fundación MAPFRE Medicina no se hace responsable del contenido de ningún artículo firmado por autores ajenos al staff editorial de la Revista. Únicamente, publica artículos que reflejan las opiniones individuales de los mismos.

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





SALÓN DE SERVICIOS  
Y EQUIPAMIENTO  
SOCIOSANITARIO

# LAS ÚLTIMAS SOLUCIONES EN PRODUCTOS, INNOVACIONES TECNOLÓGICAS Y SERVICIOS PARA LA TERCERA EDAD Y PERSONAS DISCAPACITADAS

Días 10 y 11 SÓLO PROFESIONALES  
Días 12 y 13 ABIERTO AL PÚBLICO  
Horario: de 10 a 19 horas

**PARQUE FERIAL JUAN CARLOS I**  
**del 10 al 13 de Junio 1998**

Parque Ferial Juan Carlos I  
28042 Madrid - Apdo. de Correos 67.067 Madrid  
Tel.: (34-1) 722 50 30 / 50 32 - (34-1) 755 50 00  
Fax: (34-1) 722 57 91  
e-mail: socio-sanitaria@ifema.es  
<http://www.socio-sanitaria.ifema.es>



**IBERIA**  
Transportista Oficial

**ASOCIACIÓN  
SOCIOSANITARIA**

ORIGINAL

## Reparación *in vitro* por fibroblastos humanos de origen gástrico y colónico: implicaciones en la cicatrización ulcerosa

**In vitro wound repair by human gastric and colonic fibroblasts: implications for ulcer healing**

Unidad Mixta de Investigación  
Hospital Clínico Universitario  
Universidad de Zaragoza

### RESUMEN

El objetivo de este estudio ha sido evaluar los efectos de factores de crecimiento y prostaglandinas en los mecanismos de reparación *in vitro* de fibroblastos humanos gastrointestinales.

**Métodos:** La capacidad de reparación se evaluó en cultivos confluentes de fibroblastos, tras producir una lesión mecánica. La respuesta proliferativa se determinó mediante la incorporación de [<sup>3</sup>H]timidina en el ADN celular. Se estudió la presencia de factores de crecimiento secretados por los fibroblastos en el medio condicionado mediante cromatografía de afinidad a la heparina y posterior inmunodetección con anticuerpos específicos.

**Resultados:** Los fibroblastos gástricos y colónicos presentaron menor capacidad que los dérmicos para proliferar y reparar las lesiones *in vitro*, pero mostraron mayor respuesta al suero. El EGF, PDGF y FGFb estimularon los mecanismos de reparación de los fibroblastos. Por el contrario, el TGF- $\beta_1$  y la prostaglandina E<sub>1</sub> los inhibieron, aunque el efecto del TGF- $\beta_1$  sólo fue significativo en los fibroblastos de piel y estómago. El medio condicionado estimuló tanto la proliferación como la reparación *in vitro*, la cual fue inhibida con suramina y, parcialmente dependiente de la presencia de PDGF.

**Conclusiones:** Los fibroblastos gastrointestinales muestran diferencias en su capacidad de reparación y respuestas a diferentes compuestos reguladores. El PDGF es un promotor autocrino de los mecanismos de reparación de los fibroblastos gastrointestinales.

**Palabras clave:** Fibroblastos, úlcera, cicatrización, factores de crecimiento, prostaglandinas.

Piazuelo E, Lanas A, Jiménez P, García-González A, Esteva F  
Reparación *in vitro* por fibroblastos humanos de origen gástrico y colónico: implicaciones en la cicatrización ulcerosa  
Mapfre Medicina, 1998; 9: 79-92

### Correspondencia:

Dra. Elena Piazuelo  
Unidad Mixta de Investigación  
Hospital Clínico Universitario  
C/ Domingo Miral, s/n  
50009 Zaragoza

### ABSTRACT

The aim of this study was to assess the effects of growth factors and prostaglandins on an *in vitro* model of human gastrointestinal fibroblast wound repair.

**Methods:** *In vitro* wound repair was determined in confluent fibroblast monolayers after mechanical denudation. Subconfluent cultures were used to study proliferative responses, determined by [<sup>3</sup>H]thymidine incorporation into DNA. The presence of putative growth factors secreted by fibroblasts was studied in conditioned medium by heparin-affinity chromatography and immunodetection with specific antibodies.

**Results:** Gastric and colonic fibroblasts showed less ability to proliferate and repair *in vitro* wounds than skin fibroblasts but had a greater response to the addition of serum. EGF, PDGF-BB and bFGF stimulated fibroblast wound repair activities. On the contrary, TGF- $\beta_1$  and prostaglandin E<sub>1</sub> inhibited them, although the effect of TGF- $\beta_1$  was only significant in skin and gastric fibroblasts. Conditioned medium stimulated both fibroblast proliferation and wound repair which was inhibited by the addition of suramin and, as determined by immunoassay, was partially dependent on the presence of PDGF-like factor.

**Conclusions:** Gastrointestinal fibroblasts show pronounced differences in their wound repair activities and responses to regulatory compounds. PDGF is an autocrine promotor of gastrointestinal fibroblast-dependent wound repair.

**Key words:** Fibroblasts, ulcer, wound healing, growth factors, prostaglandins.

Piazuelo E, Lanas A, Jiménez P, García-González A, Esteva F  
*In vitro* wound repair by human gastric and colonic fibroblasts: implications for ulcer healing  
Mapfre Medicina, 1998; 9: 79-92

**Fecha de recepción:** 5 de noviembre de 1997

<sup>1</sup> Médico especialista en Bioquímica Clínica. Doctor en Medicina y Cirugía.

<sup>2</sup> Facultativo especialista de área. Servicio de Digestivo. Profesor asociado del Departamento de Medicina y Psiquiatría. Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza.

<sup>3</sup> Farmacéutico especialista en Bioquímica Clínica. Doctor en Medicina y Cirugía.

<sup>4</sup> Médico Adjunto. Servicio de Bioquímica Clínica. Profesor asociado del Departamento de Farmacología y Fisiología. Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza.

## INTRODUCCIÓN

En el proceso de cicatrización, además de la proliferación epitelial, la formación de tejido de granulación constituye un hecho fundamental en la regeneración tisular y requiere la acción coordinada, así como la proliferación de diversos tipos de células. Los fibroblastos juegan un papel clave en esta secuencia de sucesos por ser la principal fuente de matriz extracelular (1). La migración y proliferación de los fibroblastos en el lecho ulceroso son requisitos para la formación de este tejido de granulación y, por lo tanto, para una cicatrización correcta (2). Los mecanismos que inducen a los fibroblastos a migrar hacia el área lesionada, proliferar activamente y sintetizar los diferentes componentes de la matriz extracelular no están totalmente clarificados, pero sin duda implican a diferentes mediadores como factores de crecimiento, interleuquinas o derivados del ácido araquídónico (3-7). Los fibroblastos han sido considerados tradicionalmente como las células diana de los factores de crecimiento secretados por otras células como las plaquetas o células inflamatorias presentes en el lugar de la lesión. Sin embargo, se ha visto que los fibroblastos son capaces de participar activamente en el proceso de cicatrización a través de la producción de factores de crecimiento (8-10).

Son varios los factores de crecimiento que se han visto capaces de influir en la cicatrización de las úlceras del tracto gastrointestinal (11-14). Por otra parte, y desde un punto de vista clínico, las prostaglandinas se utilizan para prevenir las lesiones gastroduodenales inducidas por AINES y acelerar su cicatrización (15). Posiblemente, los factores de crecimiento y prostaglandinas afecten a la cicatrización de las úlceras modificando las actividades de los fibroblastos implicadas en la reparación. La mayoría de los estudios sobre el papel de los fibroblastos humanos en el proceso de cicatrización han utilizado fibroblastos de piel (16, 17), de forma que se desconoce si los fibroblastos del tracto digestivo, como los fibroblastos de estómago o colon, tienen respuestas similares o diferentes a los diversos compuestos reguladores. Diversos autores han observado diferencias en las funciones de los fibroblastos en dependencia de su origen (18-20), lo que sugiere que no es posible extrapoluar los resultados obtenidos de los estudios realizados en la piel al proceso de cicatrización en otros sistemas de nuestro organismo. En el tracto digestivo se han descrito diferencias de los fibroblastos de colon con respecto a los de piel (21).

Así pues, con objeto de comprender mejor los mecanismos de cicatrización en el tracto digestivo, hemos examinado los efectos de diversos factores de crecimiento y de la prostaglandina E<sub>1</sub> en determinadas funciones de los fibroblastos humanos gástricos y colónicos implicadas en la cicatrización, como son la proliferación y migración. Más aún, hemos comparado estas actividades con las de fibroblastos humanos normales de piel. Finalmente, hemos investigado la capacidad de los fibroblastos de origen gastrointestinal para producir factores de crecimiento de forma autocrina, lo cual podría tener importancia a la hora de potenciar el proceso de cicatrización ulcerosa.

## MÉTODOS

### Material

Todos los materiales necesarios para el cultivo celular se obtuvieron de Nunc (Reskild, DK). El medio de cultivo de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM), tampón fosfato salino (PBS), suero bovino fetal (SBF) y el antibiótico-antifúngico de GIBCO (Madison, WI). La <sup>3</sup>H-methyl-timidina fue suministrada por Amersham Ibérica (Madrid, España). Las columnas de heparina-sepharosa y las membranas de nitrocelulosa por Pharmacia (Upssala, Sweden). El anticuerpo anti-PDGf humano fue proporcionado por Oncogene Science (Cambridge, MA). El factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF-BB), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento transformante  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), factor de crecimiento fibroblástico básico (FGFb), la prostaglandina E<sub>1</sub>, así como todos los demás reactivos se obtuvieron de Sigma (St Louis, MO).

Las dosis de los factores utilizadas en este estudio correspondieron con los valores EC<sub>50</sub>, es decir, la concentración de factor de crecimiento con la que se obtiene un 50% de estímulo o de inhibición del crecimiento celular en un bioensayo, tal y como indicaban los proveedores.

### Cultivos celulares

Los fibroblastos humanos gástricos y de piel se obtuvieron a partir de explantes de biopsias gástricas y de piel de adultos jóvenes y sanos, de acuerdo a métodos previamente descritos (22). Los fibroblastos de colon se obtuvieron de la ATCC (línea celular CCD 18Co). Todos ellos se cultivaron

en placas de cultivo con medio DMEM suplementado con antibióticos y antifúngicos (100 UI/mL penicilina, 100 µg/mL estreptomicina y 0,25 µg/mL anfotericina B), y 10% de suero bovino fetal en una atmósfera humidificada de aire/CO<sub>2</sub> al 5% a una temperatura de 37 °C. El medio de cultivo se cambió cada tres días y los experimentos se realizaron con células que correspondían a los pasos 4 al 14. La caracterización de las células obtenidas como fibroblastos se realizó mediante inmunohistoquímica. Estas células producían tanto colágeno como fibronectina, y mostraron abundantes filamentos de vimentina, así como la ausencia de  $\alpha$ -actina de músculo liso en su citoplasma.

### Modelo de lesión *in vitro*

La producción de una lesión experimental *in vitro* se basó, esencialmente, en el método descrito por Sato *et al.* para células epiteliales (23). Los fibroblastos se sembraron en placas Nunc de 24 pocillos a una densidad de  $2 \times 10^4$  células/pocillo y se dejaron crecer hasta alcanzar la confluencia, momento en el que el medio se cambió, dejándolos durante 24 horas con medio carente de suero para evitar cualquier posible interferencia debida a los factores de crecimiento presentes en el suero. Transcurrido este período de tiempo, el medio se retiró y se procedió a realizar una lesión mediante denudación mecánica de la monocapa celular con una punta rotante de polivinilo. Las células se lavaron dos veces con PBS y se incubaron con medio de cultivo fresco con o sin 10% SBF más los factores que iban a ser testados. El proceso de reparación se evaluó midiendo el área libre de células ( $\text{mm}^2$ ) por dos observadores independientes, a diferentes tiempos: 0, 18, 24 y 48 horas. El área libre de células se cuantificó de la siguiente forma: en primer lugar, se seleccionaron las lesiones de acuerdo a su tamaño y morfología, eligiendo sólo aquellas con morfología elíptica o circular y tamaño homogéneo. Se midieron los ejes mayor y menor en un microscopio invertido con contraste de fases equipado con un ocular calibrado. El área se calculó aplicando la fórmula matemática: área =  $A \times B \times \pi/4$ , siendo  $A$  y  $B$  los ejes mayor y menor, respectivamente.

### Determinación de la proliferación mediante tinción inmunohistoquímica

La presencia o ausencia de proliferación acompañante en las lesiones realizadas *in vitro* se determinó mediante tinción inmunohistoquímica con

el anticuerpo monoclonal Mib 1, que reconoce el antígeno nuclear de proliferación Ki67 (ImmunoTech SA, Marseille CEDEX, Francia) de acuerdo a un método descrito recientemente (24). Los cultivos celulares fijados con etanol se incubaron, en primer lugar, durante 30 minutos con suero de ratón. El exceso de suero se retiró, y los cultivos se incubaron con el anticuerpo primario durante toda la noche. El marcaje celular se realizó con un segundo anticuerpo biotinilado. Se contaron los núcleos marcados dentro del área denudada, y el índice de proliferación se expresó como el porcentaje de células positivas al Mib respecto al total de células por campo (x 200).

### Determinación de la incorporación de <sup>3</sup>H-timidina en los fibroblastos

Para este tipo de experimento, los fibroblastos se incubaron en medio carente de suero durante 48 horas, para situarlos a nivel basal de crecimiento ( $G_0$ ). Transcurrido este tiempo, las células se incubaron durante 24 horas con medio fresco DMEM más 0,1% SBF y las sustancias o factores objeto de estudio. Tres horas antes de finalizar el período de incubación, se añadió <sup>3</sup>H-timidina (1 µCi/mL). A las 24 horas, se retiró el medio y las células se lavaron tres veces con PBS, y seguidamente otras tres veces con ácido tricloroacético (TCA) al 5% a 4 °C para precipitar el ADN. Las células se resuspendieron en 500 µL de NaOH (0,1 N) + SDS al 0,1%. La suspensión se neutralizó con CIH 0,1 N. Una alícuota de esta suspensión se utilizó para medir la radiactividad en un contador  $\beta$  de conteo (16), y el resto se utilizó para determinar la concentración de proteínas. Para el cálculo de proteínas se utilizó el reactivo de Bradford (25).

### Cromatografía de afinidad a la heparina del medio condicionado e inmunodetección

El medio condicionado se obtuvo incubando los fibroblastos en estado subconfluyente a alta densidad con medio carente de suero durante 24 horas. Se recogieron un total de 100 mL de medio condicionado de cada tipo de fibroblasto, que se aplicaron a una columna (5 mL) de heparina-sepharosa, equilibrada con 0,1 M NaCl, 0,01 M tris-HCl, pH 7. Después de un lavado con 20 mL con la solución de equilibrado, se realizó la elución con un gradiente de CINA de 0,1-2 M en 0,01 M tris-HCl, pH 7, a un flujo de 30 mL/h a temperatura ambiente de acuerdo a métodos previamente descritos (26). Los eluídos se recogieron en fracciones

de 1 mL. La concentración proteica en las distintas fracciones de los eluidos se estimó midiendo la absorbancia a 280 nm de longitud de onda en un espectofotómetro. Alícuotas de las fracciones eluidas de las columnas de heparina-sepharosa se aplicaron a membranas de nitrocelulosa de 0,2 µm de poro. Las membranas fueron incubadas sucesivamente con:

1. Solución de bloqueo, que contenía leche desnatada en polvo al 5% (p/v) en tampón TBST (0,01 M tris-HCl pH 8, 0,15 M NaCl, 0,05% Tween-20), durante 20 horas a 4 °C.
2. Solución con el primer anticuerpo (10 µg/mL) dirigido contra la cadena B del PDGF humano.
3. Solución con un segundo anticuerpo conjugado con peroxidasa.
4. Solución de revelado que contenía 3,3', 5,5', tetrametilbencidina y dioctil-sulfosuccinato.

#### Análisis estadístico

Cada tipo de experimento se realizó por triplicado o cuadruplicado y al menos cuatro veces. Los resultados se expresan como la media + error estándar ( $x \pm SE$ ). En el análisis de los grupos, dos a dos, se aplicó el test de contraste de hipótesis para medias t de Student para datos pareados o

no pareados. Se consideró la significación si ésta era menor al 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

### Cinética de reparación *in vitro*

La correlación existente entre las mediciones realizadas por dos observadores independientes se estudió para cada tipo de fibroblasto a los diferentes tiempos. Así, el índice de correlación fue > 0,9 en todos los casos.

La reparación de la lesión (Figura 1) (expresada como el porcentaje del área inicial libre de células) fue significativamente más lenta en los fibroblastos gástricos y de colon que en los fibroblastos de piel en todos los tiempos del estudio. Estas diferencias fueron ya manifiestas a las 18 horas, y fueron más pronunciadas en los fibroblastos de colon, que mostraron los valores más bajos de reducción de la lesión (Figura 2a).

Sin embargo, la adición de suero bovino fetal (10%) al medio de cultivo indujo un aumento en la velocidad de reparación tanto en los fibroblastos gástricos como de origen colónico. En estos últimos, el estímulo fue de tal magnitud que a las

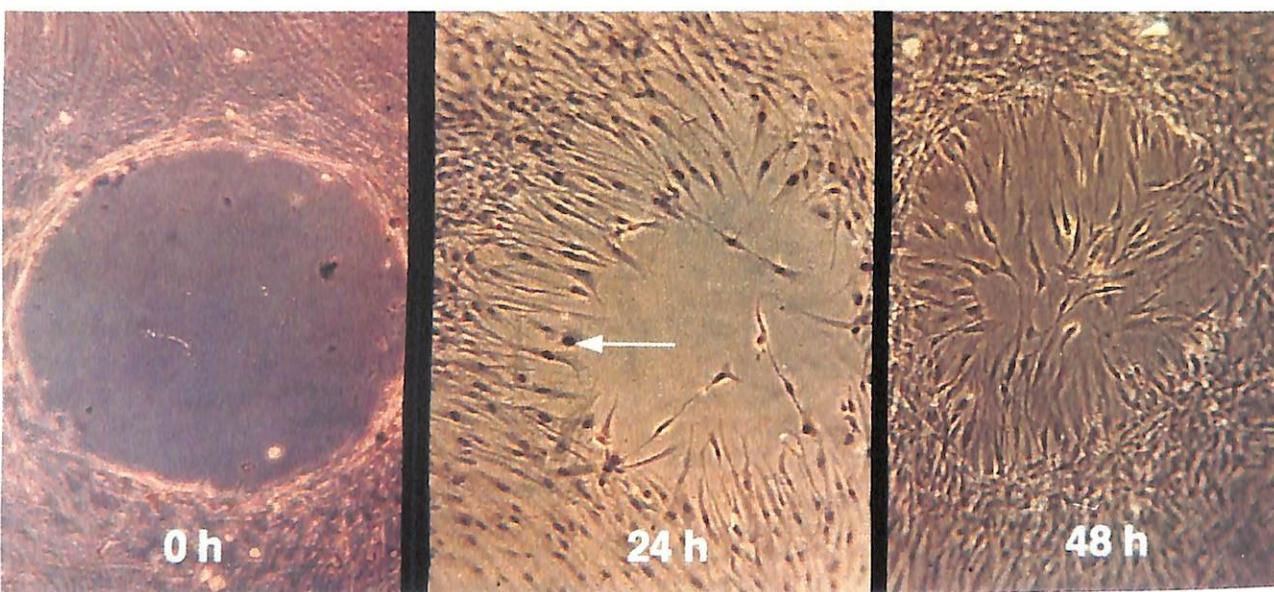


Figura 1. Microfotografía mostrando el proceso de reparación *in vitro*. En la imagen de la izquierda se puede observar la lesión *in vitro* inmediatamente después de ser producida. A las 24 horas, los fibroblastos han migrado desde los márgenes, cubriendo parcialmente el área denudada. A las 48 horas, la úlcera está prácticamente cerrada.

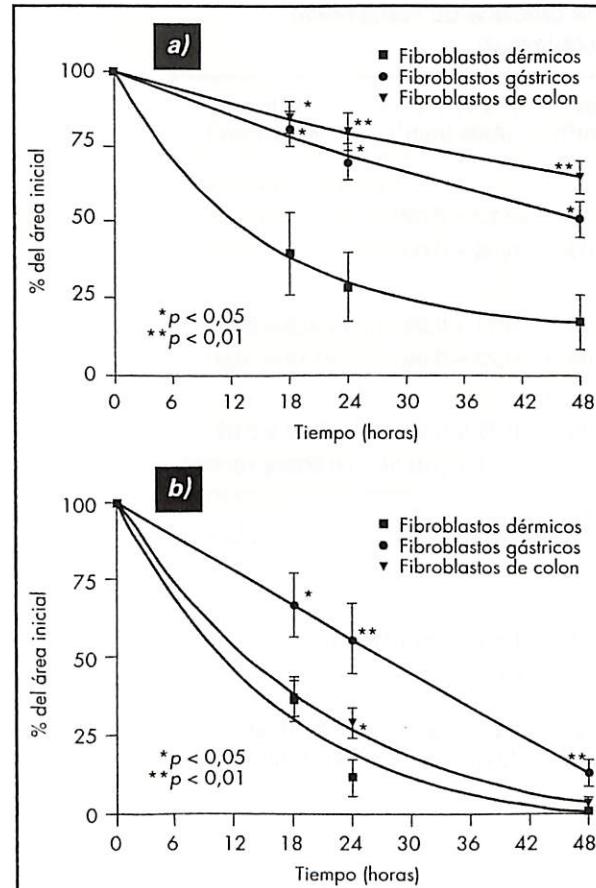


Figura 2. a) La reparación *in vitro* es significativamente más lenta en los fibroblastos gástricos y de colon que en los de piel. b) La adición de suero bovino fetal indujo un significativo aumento en la velocidad de reparación de los fibroblastos gástricos y de colon.

48 horas presentaron valores de reducción similares a los fibroblastos de piel. Sin embargo, este incremento no llegó a ser significativo en los fibroblastos de piel (Figura 2b).

### Efecto de los factores de crecimiento y prostaglandina E<sub>1</sub> en la cinética de reparación

De los factores de crecimiento estudiados, tanto el EGF (10 ng/mL) (Tabla I), como el PDGF-BB (3 ng/mL) (Tabla II), aceleraron la reparación de las lesiones inducidas *in vitro* en los tres tipos de fibroblastos, aunque el mayor estímulo se observó en los fibroblastos de colon con el PDGF. Ambos factores fueron los que más afectaron el proceso de reparación *in vitro*, si bien el PDGF ejerció un estímulo sensiblemente superior al EGF, que se puso de manifiesto fundamentalmente en las fases más tempranas de nuestro estudio (18 y 24 horas).

La adición de FGFb (2,5 ng/mL) al medio de cultivo sin suero aumentó de manera significativa la reparación en los fibroblastos gástricos y de colon a las 48 horas; sin embargo, no se observó ningún efecto con este factor en los fibroblastos de piel (Tabla III).

El TGF-β<sub>1</sub> (0,5 y 1 ng/mL) inhibió significativamente la velocidad de reparación en los fibroblastos dérmicos y gástricos, aunque no ejerció efecto alguno sobre los fibroblastos de colon (Tabla IV). Por otra parte, la prostaglandina E<sub>1</sub> (10<sup>-6</sup> mol/L) no mostró ningún efecto cuando se añadió en ausencia de suero en el medio de cultivo; sin embargo,

TABLA I. Efecto del EGF en la cinética de reparación de los distintos fibroblastos

	0 horas Área (mm <sup>2</sup> )	18 horas Área (mm <sup>2</sup> )	24 horas Área (mm <sup>2</sup> )	48 horas Área (mm <sup>2</sup> )
<b>Fibroblastos de piel</b>				
DMEM + 0,1% SBF	0,51 ± 0,03	0,17 ± 0,02	0,15 ± 0,02	0,01 ± 0,02
EGF (10 ng/mL)	0,46 ± 0,03	0,11 ± 0,017	0,08 ± 0,01*	0,02 ± 0,01*
<b>Fibroblastos gástricos</b>				
DMEM + 0,1% SBF	0,7 ± 0,04	0,56 ± 0,03	0,49 ± 0,03	0,35 ± 0,03
EGF (10 ng/mL)	0,64 ± 0,05	0,42 ± 0,01*	0,37 ± 0,01*	0,16 ± 0,01**
<b>Fibroblastos de colon</b>				
DMEM + 0,1% SBF	0,5 ± 0,02	0,42 ± 0,02	0,4 ± 0,03	0,32 ± 0,02
EGF (10 ng/mL)	0,47 ± 0,01	0,3 ± 0,03*	0,25 ± 0,02*	0,11 ± 0,04*

(x ± SE), (n = 4) \*p < 0,05; \*\*p < 0,01; EGF vs control (0,1% SBF)

**TABLA II. Efecto del PDGF-BB en la cinética de reparación de los distintos fibroblastos**

	0 horas Área (mm <sup>2</sup> )	18 horas Área (mm <sup>2</sup> )	24 horas Área (mm <sup>2</sup> )	48 horas Área (mm <sup>2</sup> )
<b>Fibroblastos de piel</b>				
DMEM + 0,1% SBF	0,41 ± 0,01	0,15 ± 0,02	0,12 ± 0,02	
PDGF (3 ng/mL)	0,45 ± 0,03	0,11 ± 0,03	0,04 ± 0,02	
<b>Fibroblastos gástricos</b>				
DMEM + 0,1% SBF	0,58 ± 0,08	0,43 ± 0,01	0,41 ± 0,02	0,2 ± 0,03
PDGF (3 ng/mL)	0,58 ± 0,02	0,31 ± 0,06	0,22 ± 0,05	0,13 ± 0,03
<b>Fibroblastos de colon</b>				
DMEM + 0,1% SBF	0,44 ± 0,04	0,28 ± 0,03	0,26 ± 0,05	0,32 ± 0,02
PDGF (3 ng/mL)	0,45 ± 0,03	0,24 ± 0,02*	0,1 ± 0,02**	0,006 ± 10 <sup>-4</sup> ***

(x ± SE), (n = 4) \*p &lt; 0,05; \*\*p &lt; 0,01; PDGF vs control (0,1% SBF)

**TABLA III. Efecto del FGFb en la cinética de reparación de los distintos fibroblastos**

	0 horas Área (mm <sup>2</sup> )	18 horas Área (mm <sup>2</sup> )	24 horas Área (mm <sup>2</sup> )	48 horas Área (mm <sup>2</sup> )
<b>Fibroblastos de piel</b>				
DMEM + 0,1% SBF	0,48 ± 0,07	0,04 ± 0,02	0,018 ± 0,01	
FGFb (2,5 ng/mL)	0,51 ± 0,05	0,06 ± 0,02	0,03 ± 0,01	
<b>Fibroblastos gástricos</b>				
DMEM + 0,1% SBF	0,57 ± 0,04	0,5 ± 0,05	0,46 ± 0,06	0,42 ± 0,06
FGFb (2,5 ng/mL)	0,57 ± 0,04	0,38 ± 0,04	0,32 ± 0,06	0,19 ± 0,07*
<b>Fibroblastos de colon</b>				
DMEM + 0,1% SBF	0,37 ± 0,02	0,3 ± 0,02	0,28 ± 0,02	0,24 ± 0,02
FGFb (2,5 ng/mL)	0,37 ± 0,02	0,27 ± 0,02	0,25 ± 0,02	0,15 ± 0,01**

(x ± SE), (n = 4) \*p &lt; 0,05; \*\*p &lt; 0,01; FGFb vs control (0,1% SBF)

inhibió significativamente la reparación en los fibroblastos de colon cuando éstos fueron estimulados con suero bovino fetal. En los fibroblastos gástricos se observó también cierta inhibición, si bien ésta no alcanzó significación estadística. Por el contrario, la prostaglandina no afectó la cinética de reparación de los fibroblastos dérmicos (Tabla V).

La presencia o ausencia de proliferación acompañante en la reparación de las lesiones inducidas *in vitro* se determinó en éstas a las 48 horas tanto en ausencia como en presencia de suero, mediante tinción inmunohistoquímica, utilizando el anticuerpo Mib 1, que reconoce al antígeno nuclear de proliferación Ki 67, detectando así todas las células que entran en cualquiera de las fases

de proliferación. Los estudios inmunohistoquímicos pusieron de manifiesto la presencia de proliferación celular en las células que habían migrado para cubrir el defecto. El índice de proliferación celular (porcentaje de células positivas al Mib respecto del total de células) fue significativamente inferior en ausencia que en presencia de suero bovino fetal (10% SBF) [fibroblastos dérmicos: 13,4 ± 3,98 vs 36,6 ± 1,47; fibroblastos gástricos: 10,6 ± 0,33 vs 31 ± 2,9; fibroblastos de colon: 12,3 ± 0,17 vs 38,4 ± 2,5, (p < 0,01)]. A pesar de este aumento en el índice de proliferación, en ningún caso excedió del 40%, indicando, que en este modelo, la contribución de la migración es más importante que la proliferación en la reparación del área denudada en las primeras 48 horas.

**TABLA IV. Efecto del TGF-β<sub>1</sub> en la cinética de reparación de los distintos fibroblastos**

	0 horas Área (mm <sup>2</sup> )	18 horas Área (mm <sup>2</sup> )	24 horas Área (mm <sup>2</sup> )	48 horas Área (mm <sup>2</sup> )
<b>Fibroblastos de piel</b>				
DMEM + 0,1% SBF	0,37 ± 0,03	0,02 ± 0,009	0,01 ± 0,006	
TGF-β <sub>1</sub> (0,5 ng/mL)	0,4 ± 0,04	0,19 ± 0,03**	0,15 ± 0,03**	
TGF-β <sub>1</sub> (1 ng/mL)	0,39 ± 0,03	0,14 ± 0,02**	0,11 ± 0,02	
<b>Fibroblastos gástricos</b>				
DMEM + 0,1% SBF	0,53 ± 0,03	0,38 ± 0,03	0,33 ± 0,03	0,14 ± 0,02
TGF-β <sub>1</sub> (0,5 ng/mL)	0,54 ± 0,03	0,51 ± 0,03*	0,47 ± 0,02**	0,4 ± 0,03**
TGF-β <sub>1</sub> (1 ng/mL)	0,55 ± 0,02	0,49 ± 0,02*	0,48 ± 0,02**	0,42 ± 0,02**
<b>Fibroblastos de colon</b>				
DMEM + 0,1% SBF	0,35 ± 0,03	0,26 ± 0,03	0,23 ± 0,02	0,16 ± 0,02
TGF-β <sub>1</sub> (0,5 ng/mL)	0,35 ± 0,02	0,26 ± 0,03	0,24 ± 0,03	0,17 ± 0,03
TGF-β <sub>1</sub> (1 ng/mL)	0,36 ± 0,02	0,27 ± 0,02	0,24 ± 0,02	0,14 ± 0,02

(x ± SE), (n = 4) \*p < 0,05; \*\*p < 0,01; TGF-β<sub>1</sub> vs control (0,1% SBF)**TABLA V. Efecto de la prostaglandina E<sub>1</sub> en la reparación *in vitro***

	0 horas Área (mm <sup>2</sup> )	18 horas Área (mm <sup>2</sup> )	24 horas Área (mm <sup>2</sup> )	48 horas Área (mm <sup>2</sup> )
<b>Fibroblastos de piel</b>				
DMEM + 0,1% SBF	0,51 ± 0,03	0,17 ± 0,02	0,15 ± 0,02	0,1 ± 0,02
PGE <sub>1</sub> (10 <sup>-6</sup> mol/L)	0,46 ± 0,04	0,2 ± 0,04	0,16 ± 0,03	0,13 ± 0,03
10% SBF	0,49 ± 0,01	0,15 ± 0,04	0,07 ± 0,04	0,01 ± 0,01
10% SBF + PGE <sub>1</sub> (10 <sup>-6</sup> mol/L)	0,51 ± 0,07	0,25 ± 0,08	0,13 ± 0,03	0,001 ± 0,001
<b>Fibroblastos gástricos</b>				
DMEM + 0,1% SBF	0,74 ± 0,03	0,59 ± 0,03	0,52 ± 0,04	0,35 ± 0,05
PGE <sub>1</sub> (10 <sup>-6</sup> mol/L)	0,7 ± 0,09	0,62 ± 0,08	0,64 ± 0,08	0,4 ± 0,06
10% SBF	0,6 ± 0,02	0,4 ± 0,05	0,34 ± 0,06	0,08 ± 0,02
10% SBF + PGE <sub>1</sub> (10 <sup>-6</sup> mol/L)	0,6 ± 0,02	0,43 ± 0,07	0,37 ± 0,07	0,2 ± 0,06
<b>Fibroblastos de colon</b>				
DMEM + 0,1% SBF	0,5 ± 0,02	0,42 ± 0,02	0,4 ± 0,03	0,32 ± 0,02
PGE <sub>1</sub> (10 <sup>-6</sup> mol/L)	0,47 ± 0,02	0,43 ± 0,02	0,42 ± 0,03	0,39 ± 0,03
10% SBF	0,46 ± 0,03	0,17 ± 0,02	0,13 ± 0,02	0,015 ± 0,009
10% SBF + PGE <sub>1</sub> (10 <sup>-6</sup> mol/L)	0,45 ± 0,02	0,24 ± 0,03**	0,21 ± 0,02**	0,1 ± 0,02*

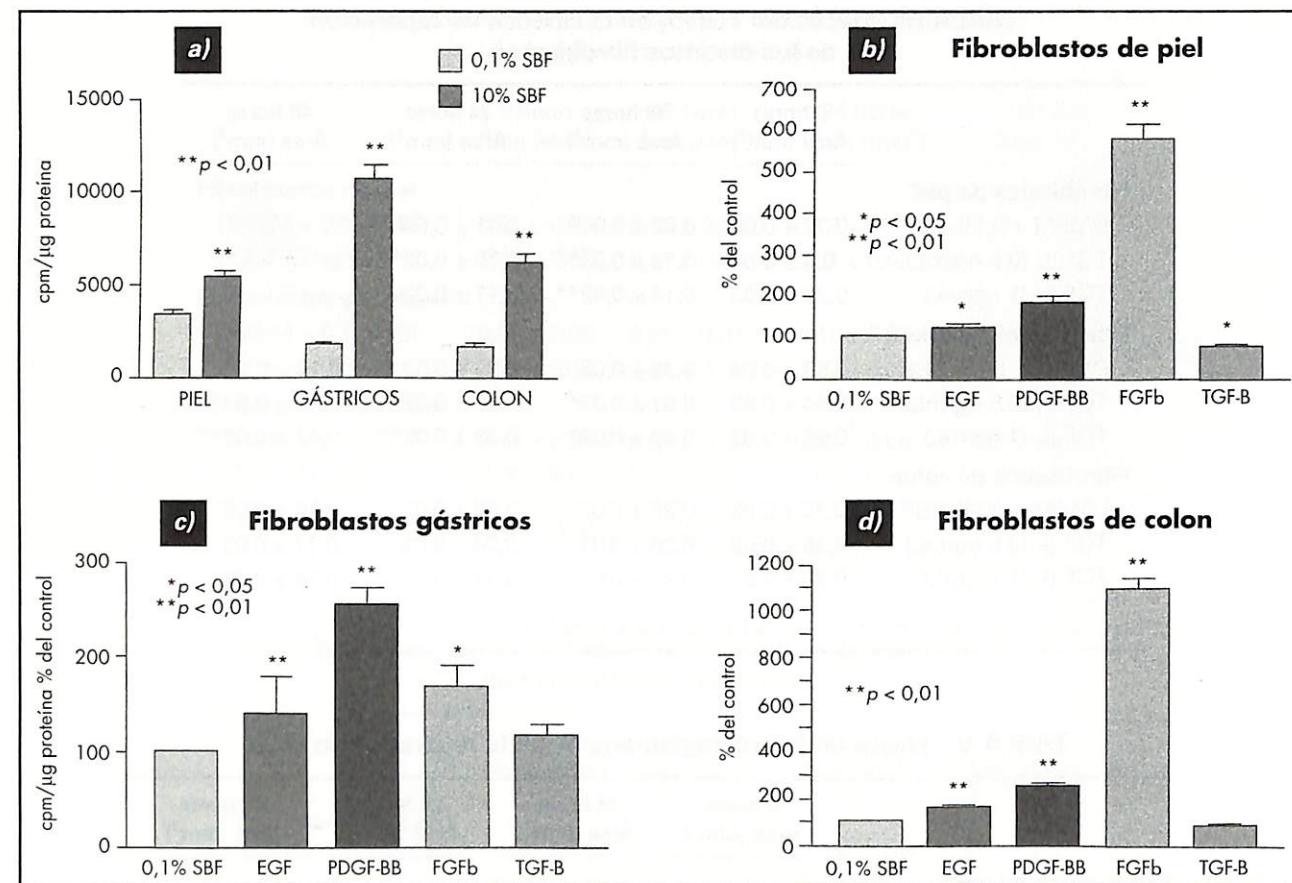
(x ± SE), (n = 4) \*p &lt; 0,05, \*\*p &lt; 0,01 vs SBF (suero bovino fetal)

#### Efecto de los factores de crecimiento y la prostaglandina E<sub>1</sub> en la proliferación celular

La adición de suero bovino fetal (10%) indujo un significativo aumento de la proliferación en los tres tipos de fibroblastos; sin embargo, este estí-

mulo fue más potente en los fibroblastos de origen gástrico y colónico que en los fibroblastos de piel (Figura 3a).

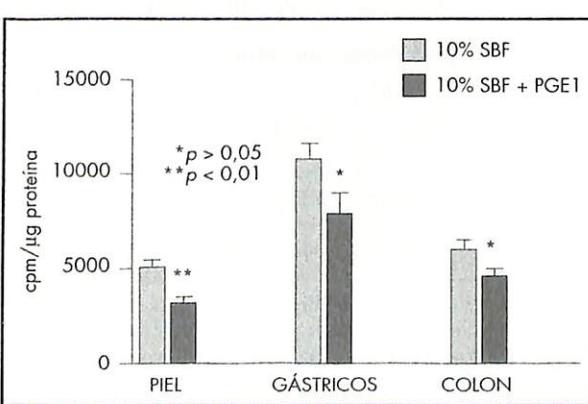
De los factores de crecimiento estudiados, tanto el EGF (10 ng/mL), como el PDGF-BB (3ng/mL) y el FGFb (2,5 ng/mL) estimularon la proliferación



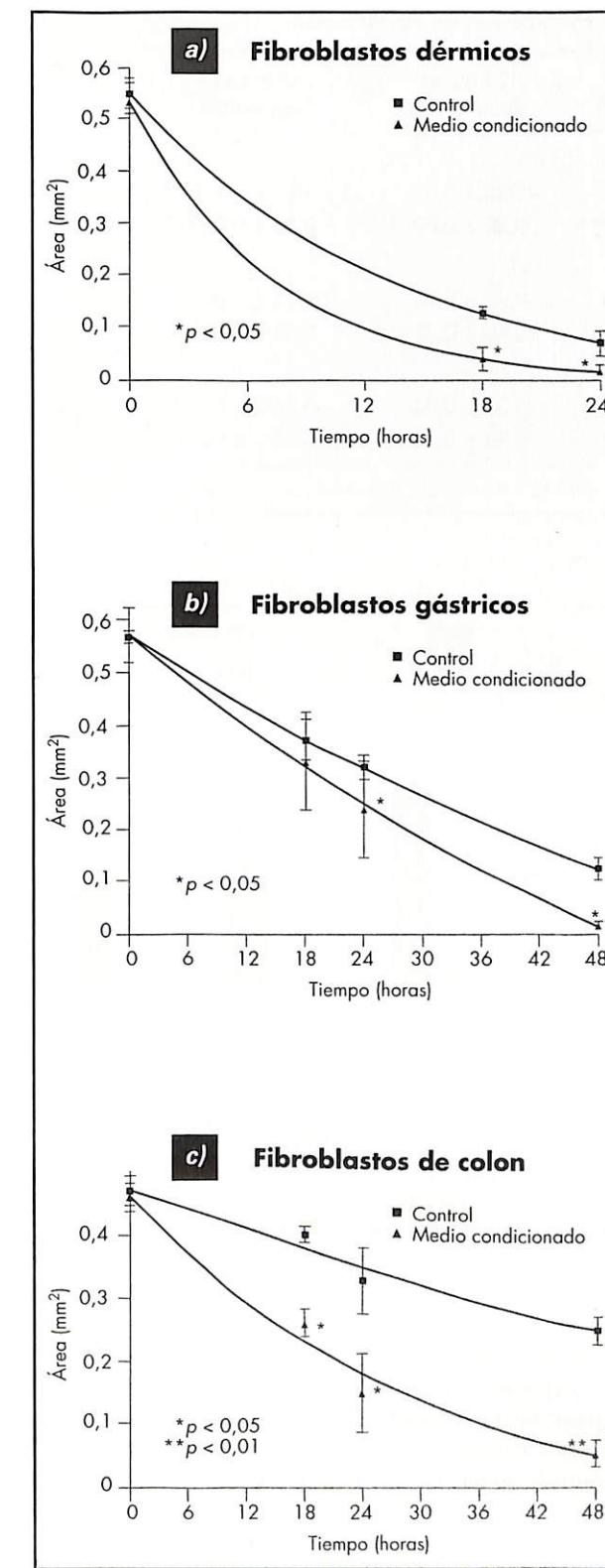
**Figura 3.** Efecto del suero bovino fetal, EGF, PDGF-BB, FGFb y TGF  $\beta_1$  en la actividad mitogénica de los fibroblastos determinada mediante la incorporación de [ $^3$ H]-timidina. **a)** La adición del 10% SBF estimuló significativamente la proliferación de los fibroblastos de piel, gástricos y de colon, aunque la respuesta fue mayor en los fibroblastos gastrointestinales. **b)** El EGF (10 ng/mL), PDGF-BB (3 ng/mL) y FGFb (2,5 ng/mL) estimularon y el TGF  $\beta_1$  (0,5 ng/mL) inhibió significativamente la proliferación de los fibroblastos de piel. La proliferación de fibroblastos gástricos **c)** y de colon **d)** fue significativamente estimulada por EGF, PDGF-BB y FGFb, pero no fue afectada de manera significativa por el TGF  $\beta_1$ .

de manera significativa, tanto en los fibroblastos dérmicos como en los de origen gastrointestinal. Sin embargo, la intensidad del estímulo con los distintos factores fue diferente en cada tipo de fibroblasto. Así, en los fibroblastos dérmicos y de colon, el FGFb fue el factor que más estimuló la proliferación. Sin embargo, los fibroblastos gástricos respondieron más intensamente al estímulo producido por el PDGF-BB. El TGF- $\beta_1$  (0,5 ng/mL), por el contrario, inhibió significativamente la proliferación en los fibroblastos de piel, pero no afectó la proliferación de los fibroblastos de origen gastrointestinal (Figuras 3b, c y d).

Así mismo, la prostaglandina E<sub>1</sub> ( $10^{-6}$  mol/L) ejerció un efecto claramente inhibitorio sobre los fibroblastos de piel, estómago y colon. La PGE<sub>1</sub> ( $10^{-6}$  mol/L) inhibió significativamente la proliferación de los fibroblastos estimulados con suero en todos los casos (Figura 4).



**Figura 4.** Efecto de la PGE<sub>1</sub> en la proliferación de fibroblastos de piel, estómago y colon. La PGE<sub>1</sub> ( $10^{-6}$  mol/L) inhibió significativamente la proliferación de los fibroblastos estimulados con suero en todos los casos.



**Figura 5.** Efecto del medio condicionado en la reparación in vitro. El medio condicionado se obtuvo incubando los fibroblastos de piel, estómago o colon con DMEM + 0,1% SBF a 37 °C durante 24 horas. El medio condicionado estimuló significativamente la reparación in vitro en los fibroblastos de piel **a)**, estómago **b)** y colon **c)**.

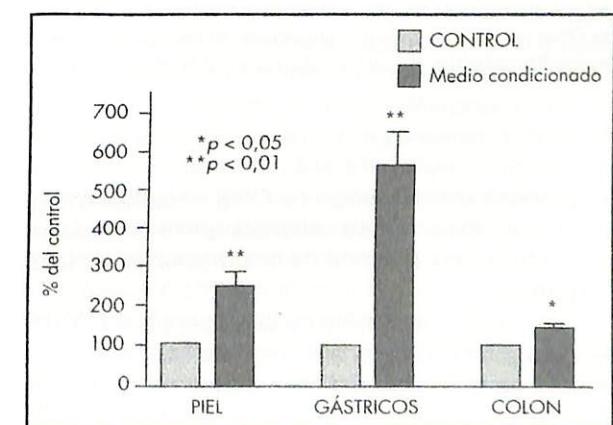
### Efecto del medio condicionado

La capacidad de los fibroblastos para secretar al medio algún tipo de factor que pudiera estimular su propia capacidad de reparación se evaluó estudiando el efecto del medio condicionado tanto en la cinética de reparación como en la proliferación celular. Como se muestra en la Figura 5, el medio condicionado aceleró significativamente la reparación en todos los tipos de fibroblastos, aunque de manera más manifiesta en los fibroblastos de colon. Además, el medio condicionado estimuló de manera significativa la proliferación en los fibroblastos de piel y estómago y, en menor medida, en los de colon (Figura 6). Estos resultados sugerían que el medio condicionado podría contener algún factor de crecimiento que actuara de manera autocrina.

Con objeto de confirmar esta hipótesis, se evaluó el efecto de la suramina, una droga capaz de bloquear la interacción de diversos factores de crecimiento con su receptor (PDGF, FGF, HB-EGF, EGF y TGF- $\beta$ ). Así, la adición de suramina ( $10^{-3}$  mol/L) al medio condicionado provocó una intensa inhibición de la cinética de reparación en los tres tipos de fibroblastos (Tabla VI).

### Identificación de factores de crecimiento en el medio condicionado

El medio de cultivo mostró un perfil cromatográfico característico, con un pico proteico a una concentración de ClNa de 0,5 mol/L, el mismo patrón cromatográfico descrito para el PDGF, que se



**Figura 6.** Efecto del medio condicionado en la proliferación de los fibroblastos. El medio condicionado estimuló significativamente la actividad mitogénica de los fibroblastos de piel, estómago y, en menor medida, de colon.

TABLA VI. Efecto de la suramina en la cinética de reparación

	0 horas Área (mm <sup>2</sup> )	18 horas Área (mm <sup>2</sup> )	24 horas Área (mm <sup>2</sup> )	48 horas Área (mm <sup>2</sup> )
<b>Fibroblastos de piel</b>				
Medio condicionado	0,48 ± 0,03	0,048 ± 0,02	0,036 ± 0,01	7 × 10 <sup>-4</sup> ± 2 × 10 <sup>-4</sup>
Suramina (10 <sup>-3</sup> mol/L)	0,49 ± 0,04	0,27 ± 0,02**	0,23 ± 0,02**	0,15 ± 0,002**
<b>Fibroblastos gástricos</b>				
Medio condicionado	0,6 ± 0,05	0,32 ± 0,04	0,23 ± 0,05	0,014 ± 0,009
Suramina (10 <sup>-3</sup> mol/L)	0,64 ± 0,04	0,58 ± 0,05**	0,56 ± 0,05**	0,51 ± 0,05**
<b>Fibroblastos de colon</b>				
Medio condicionado	0,63 ± 0,02	0,42 ± 0,04	0,35 ± 0,04	0,24 ± 0,02
Suramina (10 <sup>-3</sup> mol/L)	0,63 ± 0,03	0,54 ± 0,03	0,54 ± 0,03*	0,52 ± 0,02**

(x ± SE), (n = 4) \*p < 0,05; \*\*p < 0,01 medio condicionado vs suramina + medio condicionado

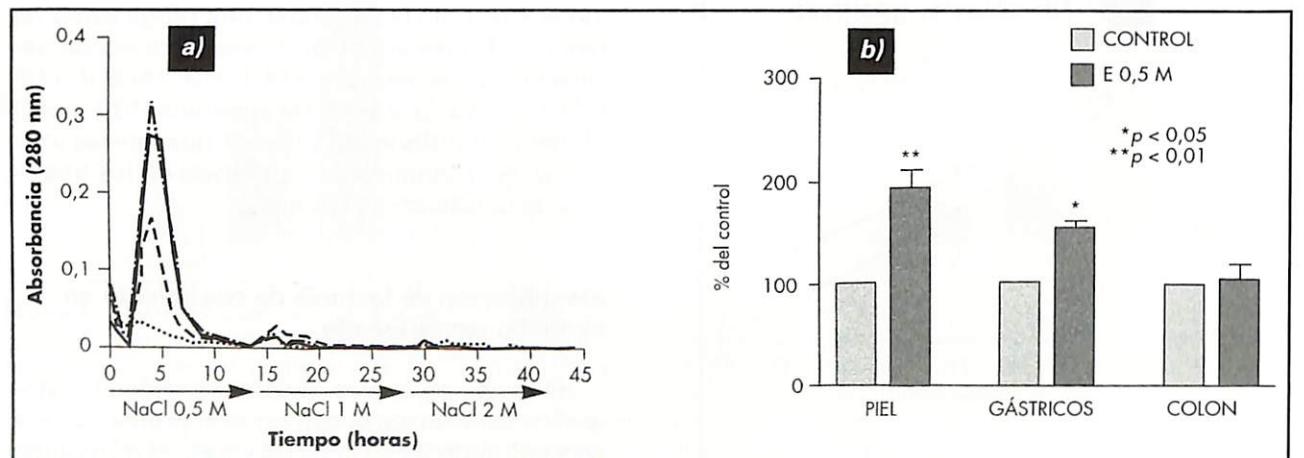


Figura 7. a) Perfil chromatográfico del medio condicionado de los fibroblastos dérmicos, gástricos y de colon, así como del medio de cultivo (DMEM + 0,1% SBF). Se recogieron un total de 100 mL de medio condicionado de cada tipo de fibroblasto, que se aplicaron a una columna de heparina-sepharosa (5 mL). La elución se realizó con un gradiente de 0,1-2 mol/L CINA. Se aplicó el mismo volumen de medio de cultivo para descartar la posibilidad de que la pequeña cantidad de suero bovino fetal del medio fuera la fuente de los posibles factores de crecimiento eluídos. b) Alícuotas de las fracciones eluídas con 0,5 mol/L de CINA en las que se había detectado el pico proteíco se añadieron a los cultivos de fibroblastos, estimulando la proliferación en los fibroblastos de piel y estómago, y en menor medida en los de colon.

eluye a una concentración de CINA de 0,4-0,5 mol/L ya que es una proteína catiónica que interacciona con la heparina a través de sus grupos aniónicos (Figura 7a).

Con objeto de confirmar la presencia de PDGF en este pico proteíco, alícuotas de las fracciones eluídas se sometieron a inmunodetección con un anticuerpo dirigido contra la cadena B del PDGF humano. Como se observa en la Figura 8, las fracciones eluídas con 0,5 mol/L NaCl reaccionaron con este anticuerpo, demostrando la presencia de PDGF en el medio condicionado.

Además, estos eluídos estimularon la proliferación en los fibroblastos de piel y estómago, y en menor medida los de colon, poniendo de manifiesto la actividad biológica del factor aislado (Figura 7b).

## DISCUSIÓN

La cicatrización ulcerosa depende no sólo de una completa reepitelización, sino de una ade-

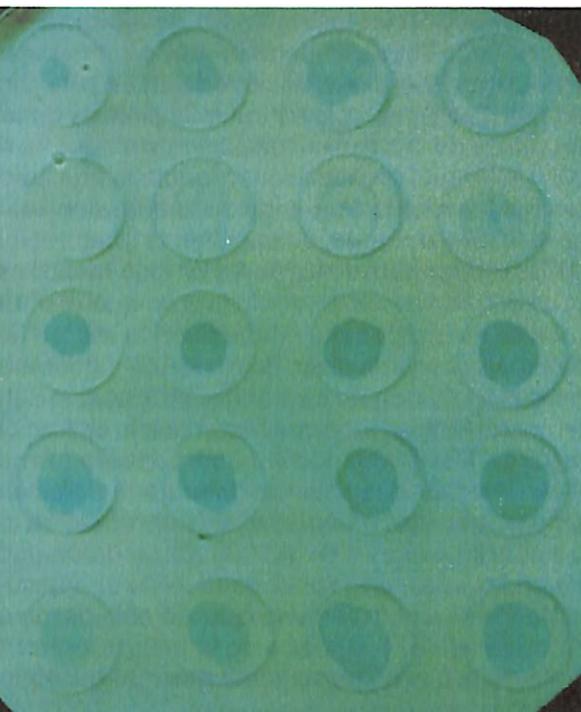


Figura 8. Inmunodetección de PDGF en los eluídos obtenidos tras cromatografía de afinidad a la heparina del medio condicionado de los fibroblastos dérmicos, gástricos y de colon. 1: PDGF-BB humano recombinante (10, 20, 50, 100 ng); 2: eluídos obtenidos del medio de cultivo (DMEM + 0,1% SBF) (2, 5, 10, 20 µL); 3: eluídos obtenidos del medio condicionado de los fibroblastos de piel (2, 5, 10, 20 µL); 4: eluídos obtenidos del medio condicionado de los fibroblastos gástricos (2, 5, 10, 20 µL); 5: eluídos procedentes del medio condicionado de los fibroblastos de colon (2, 5, 10, 20 µL).

cuada restitución del tejido submucoso. En este sentido, los fibroblastos juegan un papel fundamental ya que son las células responsables de la síntesis de nueva matriz extracelular y de la formación de tejido de granulación. Así pues, aquellos factores que afectan la función de los fibroblastos, tales como la migración y proliferación, afectarán finalmente al proceso de cicatrización. Las úlceras del tracto gastrointestinal están expuestas a un medio adverso debido a la presencia de factores agresivos tales como el ácido, la pepsina, sales biliares o bacterias. Estas condiciones particularmente desfavorables podrían ser suficientes para explicar diferencias en la cicatrización de las lesiones del tracto digestivo. Sin embargo, se ha descrito la existencia de diversas subpoblaciones de fibroblastos en dependencia del tejido de origen. Así, se han observado diferencias en la morfología celular, la capacidad de proliferación y migración, la velocidad de crecimiento, y

la respuesta a diversos compuestos reguladores, lo que sugiere que los fibroblastos tienen capacidad para adoptar diferentes fenotipos (8, 18-21). Se desconoce si los fibroblastos del tracto gastrointestinal presentan diferencias con respecto a los de otros tejidos. Los resultados del presente estudio demuestran que los fibroblastos gástricos y de colon presentan una menor capacidad para proliferar y reparar las lesiones *in vitro* que los fibroblastos de piel, cuando se comparan en condiciones similares, de modo que la existencia de diferencias a nivel celular podría influir, de alguna manera, en la mayor o menor capacidad de reparación que presentan los distintos tejidos.

Por otra parte, la adición de suero bovino fetal indujo una intensa estimulación de la velocidad de reparación en los fibroblastos gastrointestinales. Este efecto fue especialmente llamativo en los fibroblastos de colon, que mostraron una velocidad de cierre del área denudada similar a los fibroblastos de piel cuando se añadió suero al medio de cultivo. Así mismo, los fibroblastos gástricos y de colon mostraron una mayor respuesta proliferativa al suero que los fibroblastos de piel. Estos resultados sugieren que los fibroblastos del tracto gastrointestinal muestran una mayor dependencia de la acción de los factores de crecimiento presentes en el suero bovino que los de piel, para llevar a cabo sus funciones migratoria y proliferativa, indicando la potencial importancia de los factores de crecimiento como agentes terapéuticos para la cicatrización de las úlceras del tracto digestivo.

Diversos factores de crecimiento, como el PDGF-BB, EGF, FGFb o TGF- $\beta$ 1 están involucrados en la cicatrización de las úlceras gastrointestinales, y se ha demostrado que afectan a la cicatrización de úlceras gastrointestinales inducidas experimentalmente. Sin embargo, no se conoce con exactitud el efecto de cada factor de forma individual. Nuestros resultados demuestran que los fibroblastos responden de forma diferente a los distintos factores de crecimiento en dependencia de su origen, incluso fibroblastos procedentes de diferentes tramos del tracto gastrointestinal. Así, parece existir diferentes patrones de respuesta a los factores de crecimiento, de ahí la importancia de establecer el efecto de cada factor sobre cada tipo de fibroblasto en particular.

En nuestro estudio, el EGF, PDGF-BB y FGFb ejercieron un efecto estimulador tanto en los estudios de reparación como en los de proliferación. Sin embargo, la intensidad del estímulo varió en dependencia del origen de los fibroblastos, así como del proceso celular estudiado: reparación o proliferación. Los estudios realizados *in vivo* han

demostrado que el EGF es capaz de acelerar la cicatrización en diferentes tejidos, entre ellos la piel y el tracto gastrointestinal. A este nivel, existen numerosos estudios experimentales que han demostrado la eficacia del tratamiento con este factor para acelerar la cicatrización de úlceras gastrointestinales (11). En nuestro trabajo, el EGF aumentó de manera significativa la cinética de reparación en los tres tipos de fibroblastos. Así mismo, estimuló la proliferación de las tres líneas celulares, sin embargo, el estímulo observado en la proliferación celular fue mucho menos intenso que los que ejercieron el PDGF y el FGFb. Estos dos factores han demostrado tener un papel relevante en estudios realizados *in vivo*. En este sentido, Vattay *et al.* demostraron que el tratamiento con PDGF-BB disminuía las lesiones duodenales inducidas con cisteamina en ratas (27). Guglietta *et al.* demostraron que el PDGF-BB acelera la reparación de lesiones gástricas inducidas con indometacina (12). En ambos casos, el efecto era independiente de la inhibición de la secreción ácida. Recientemente, se ha demostrado que el PDGF-BB revierte el efecto negativo inducido por los AINES en la cicatrización de las úlceras gástricas en ratas, sin afectar la secreción ácida gástrica (28).

El FGFb es altamente angiogénico, y además de los fibroblastos, estimula la proliferación de otras células. Los trabajos del grupo de Szabo (13) han demostrado que el FGFb es capaz de acelerar la cicatrización de úlceras colónicas y gástricas en la rata. Estos autores han puesto de manifiesto, así mismo, la importancia del FGFb endógeno en la cicatrización ulcerosa, ya que comprobaron que la administración de anticuerpos anti-FGFb provocaba un retraso en la cicatrización de úlceras crónicas, tanto a nivel gástrico como duodenal.

En este estudio, el PDGF-BB estimuló tanto la reparación *in vitro* como la proliferación de los fibroblastos gástricos. Estos datos unidos al hecho de que el PDGF es uno de los pocos factores de crecimiento ácido-resistentes sugieren que el PDGF-BB puede estar no sólo activamente implicado en la cicatrización de las úlceras gástricas sino además ser un óptimo candidato para la terapia farmacológica de las úlceras gástricas refractarias. El PDGF-BB también fue efectivo estimulando la reparación y proliferación de los fibroblastos de colon y de piel, aunque la respuesta fue mayor en los fibroblastos de colon, lo que indica un mayor dependencia de los fibroblastos del tracto gastrointestinal a los factores de crecimiento.

El factor de crecimiento transformante  $\beta_1$  se caracteriza por su capacidad para provocar múltiples respuestas celulares, incluso de signo contrario. El TGF  $\beta_1$  puede tanto estimular como inhibir

la proliferación en dependencia de las condiciones extracelulares, y juega un importante papel en el control de la matriz extracelular. En este sentido, el TGF  $\beta_1$  no sólo estimula la síntesis de las proteínas de la matriz extracelular, sino que también inhibe su degradación, modula los receptores para la matriz, aumentando la adhesión celular (29). Sin embargo, su papel en la cicatrización de las úlceras gastrointestinales ha sido menos estudiado. Mustoe *et al.* demostraron que el tratamiento de incisiones realizadas en la serosa del estómago con una única dosis de TGF  $\beta_1$  aceleraba la cicatrización de las heridas (30). Más recientemente, Erns *et al.* demostraron que la aplicación local de TGF  $\beta_1$  conducía a una excesiva formación de tejido cicatricial en un modelo de úlcera crónica gástrica, mientras que la disminución de las concentraciones de TGF  $\beta_1$  utilizando un anticuerpo frente a este factor conducía a una cicatrización más rápida con una considerable disminución del tejido cicatricial y de la infiltración en la base de la úlcera, con menos macrófagos y granulocitos, sugiriendo que la terapia anti-TGF  $\beta_1$  en las úlceras gástricas puede ser una nueva manera de estimular la cicatrización (14). Por otra parte, estudios *in vitro* han demostrado que el TGF  $\beta_1$  estimula la migración de las células del epitelio intestinal, sugiriendo que el TGF  $\beta_1$  puede jugar un importante papel en la reconstitución de la integridad del epitelio (31). En nuestro estudio, el TGF  $\beta_1$  mostró un efecto claramente inhibitorio en la capacidad de reparación de los fibroblastos gástricos y de piel e inhibió, asimismo, la proliferación en los fibroblastos de piel. Este efecto podría estar relacionado con el hecho de que el TGF  $\beta_1$  estimula la síntesis de matriz extracelular, indicando la existencia de una estrecha correlación entre la inhibición de la proliferación y migración y el estímulo de la diferenciación celular y la síntesis proteíca en los fibroblastos del tracto gastrointestinal, tal y como se ha demostrado en células epiteliales y otras células mesenquimales (32-35).

Las prostaglandinas se utilizan en la clínica para prevenir las úlceras gastroduodenales inducidas por AINES y acelerar su cicatrización. Sin embargo, las prostaglandinas son menos efectivas que las drogas antisecretoras en la cicatrización de las úlceras gastroduodenales (15). En nuestro modelo, la prostaglandina E<sub>1</sub> inhibió tanto la reparación *in vitro* como la proliferación de los fibroblastos estimulados con suero. Además, la prostaglandina E<sub>1</sub> ejerció su efecto inhibitorio cuando los fibroblastos fueron estimulados con suero pero no en condiciones de carencia de suero, sugiriendo que las prostaglandinas endógenas en el

tracto gastrointestinal podrían actuar ejerciendo un efecto de *feedback* negativo y modulando así el efecto estimulador de los factores de crecimiento sobre los fibroblastos. Nuestros datos indican también, que las prostaglandinas ejercen un efecto inhibitorio sobre algunas funciones de los fibroblastos implicadas en la cicatrización, como son la migración y proliferación, lo que podría alterar y retrasar el proceso de cicatrización dependiente del tejido conectivo, contrarrestando su efecto estimulador sobre las células epiteliales y justificando, al menos en parte, por qué las prostaglandinas no son más efectivas que otros fármacos en la terapia de las úlceras gastroduodenales.

A pesar de que tradicionalmente se ha considerado a las plaquetas y células inflamatorias la principal fuente de factores de crecimiento en el proceso de cicatrización, se ha demostrado que los fibroblastos de diversos tejidos, como piel o pulmón, son capaces de producir diversos factores de crecimiento como PDGF, FGF o IGFs, entre otros. Estas observaciones implican que los fibroblastos no son sólo capaces de responder a los estímulos derivados de otras células, sino que participan activamente en el proceso de cicatrización regulando sus propias respuestas o las de otras células a través de mecanismos autocrinos y/o paracrinos. En el presente estudio hemos demostrado que los fibroblastos gastrointestinales secretan factores de crecimiento al medio condicionado ya que este medio estimula tanto la reparación como la actividad proliferativa. Este efecto fue inhibido por la suramina, una droga capaz de bloquear la interacción de diversos factores de crecimiento con su receptor, tales como el PDGF, EGF, TGF- $\beta$  y bFGF (36-38). Uno de los posibles factores autocrinos es el PDGF, que representa uno de los más importantes factores de crecimiento para las células de origen mesenquimal y que juega un papel primordial en el proceso de cicatrización. A pesar de que las plaquetas sean una fuente importante de PDGF, es posible que el PDGF pueda ser sintetizado *in situ* en cantidades significativas, posiblemente en respuesta a una lesión, ya que se ha detectado ARNm de PDGF en biopsias gástricas de tejidos tumorales y no tumorales (12, 39). La presencia de PDGF se demostró en el medio condicionado de los fibroblastos gástricos y de colon, indicando que los fibroblastos pueden constituir una fuente potencial de este factor de crecimiento en el tracto digestivo. Al mismo tiempo, el medio condicionado que contenía este factor estimuló la actividad proliferativa de los fibroblastos gástricos, sugiriendo que el PDGF tenga un papel autocrino fisiológico en el proceso de cicatrización del tejido gástrico.

Recientemente, Watanabe *et al.* observaron que el PDGF-BB estimula la restitución de las células del epitelio gástrico de conejo en un modelo *in vitro*, afectando directamente la migración y proliferación de las células epiteliales (40), por lo que también es probable que este factor actúe mediante mecanismos tanto autocrinos como paracrinos. Sin embargo, los fibroblastos de colon mostraron una pequeña y no significativa respuesta cuando las fracciones que contenían PDGF se añadieron al medio de cultivo. Es posible que la muestra utilizada resultara suficiente para detectarlo inmunológicamente pero no por su actividad biológica. Por otra parte, no podemos excluir que otros factores de crecimiento con efectos diferentes, como inhibición puedan ser también producidos por estos fibroblastos junto al PDGF, modificando su acción, lo que podría explicar por qué el medio condicionado fue menos efectivo en estimular la proliferación en los fibroblastos de colon que en los de estómago o piel.

## BIBLIOGRAFÍA

- HUNT T K. The principles of wound healing. En: F Halter, A Garner, G N J Tygat (eds). *Falk Symposium 59. Mechanisms of peptic ulcer healing*. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publisher, 1991; 1-12.
- SCHREIER T, DEGEN E, BASCHONG W. Fibroblast migration and proliferation during *in vitro* wound healing. *Res Exp Med Berl*, 1993; 193: 195-205.
- BAUD L, PÉREZ J, DENIS M, ARDAILLOU R. Modulation of fibroblast proliferation by sulfidopeptide leukotrienes: effect of indomethacin. *J Immunol*, 1987; 138: 1190-1195.
- WICKEREMASHINGHE R G. The role of prostaglandins in the regulation of cell proliferation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1988; 31: 171-179.
- DE ASUA L J, CLINGAN D, RUDLAND P S. Initiation of cell proliferation in cultured mouse fibroblasts by prostaglandin F2 alpha. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1975; 72: 2724-2728.
- KORN J H, HALUSHKA P V, LEROY E C. Mononuclear cell modulation of connective tissue function. Suppression of fibroblast growth by stimulation of endogenous prostaglandin production. *J Clin Invest*, 1980; 65: 543-544.
- NATHAN C F. Secretory products of macrophages. *J Clin Invest*, 1987; 79: 319-326.
- FABISIAK J P, ABSHER M, EVANS J N, KELLEY J. Spontaneous production of PDGF A chain homodimer by rat lung fibroblasts *in vitro*. *Am J Physiol*, 1992; 263: L185-L193.
- CLEMMONS D R, UNDERWOOD L E, VAN WYK J J. Hormonal control of immunoreactive somatomedin production by cultured human fibroblasts. *J Clin Invest*, 1981; 67: 10-19.

10. STILES A D, MOATS-STAATS B M. Production and action of insulin-like growth factor I/somatotropin C in primary cultures of fetal lung fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1989; 1: 21-26.
11. KONTUREK S J, BRZOZOWSKI T, MAJKA J, DEMBINSKI A, SLOMIANY A, SLOMIANY B L. Transforming growth factor alpha and epidermal growth factor in protection and healing of gastric mucosal injury. *Scand J Gastroenterol*, 1992; 27: 649-655.
12. GUGLIETTA A, HERVADA T, NARDI R V, LESCH C A. Effect of platelet-derived growth factor BB on indomethacin-induced gastric lesions in rats. *Scand J Gastroenterol*, 1992; 27: 673-676.
13. SZABO S, SAKULAS G, KUUSTATSCHER S. Effects of endogenous and exogenous basic fibroblast growth factor in ulcer healing. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1993; 5 (3 suppl): S53-S57.
14. ERNST H, KONTUREK P, HAHN E G, BRZOZOWSKI T, KONTUREK S J. Acceleration of wound healing in gastric ulcers by local injection of neutralising antibody to transforming growth factor  $\beta_1$ . *Gut*, 1996; 39: 172-175.
15. SOLL A H, WEINSTEIN W M, KURATA J, McCARTHY D. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and peptic ulcer disease. UCLA Conference. *Ann Intern Med*, 1991; 114: 307-319.
16. LANAS A, HAGGERTY P, HIRSCHOWITZ B I. Ingestion of aspirin prevents platelet-induced human fibroblast growth: Implications for peptic ulcer healing. *Scand J Gastroenterol*, 1994; 29: 17-22.
17. GENEVER P G, WOOD E J, CUNLIFFE W J. The wounded dermal equivalent offers a simplified model for studying wound repair *in vitro*. *Exp Dermatol*, 1993; 2: 266-273.
18. SCHNEIDER E L, MITSUI Y, AU K S, SHORR S S. Tissue specific differences in cultured human diploid fibroblasts. *Exp Cell Res*, 1977; 108: 1-6.
19. KONDO H, KASUGA H, NOUMURA T. The heterogeneity of human fibroblasts as determined from the effects of hydrocortisone on cell growth and specific dexamethasone binding. *Exp Cell Res*, 1985; 158: 342-348.
20. KONDO H, YONEZAWA Y, NOMAGUCHI T A. Difference in migratory ability between human lung and skin fibroblasts. *Zool Sci*, 1990; 7: 39-46.
21. MARTENS M F, HUYBEN C M, HENDRIKS T. Collagen synthesis in fibroblasts from human colon: regulatory aspects and differences with skin fibroblasts. *Gut*, 1992; 33: 1664-1670.
22. FRESHNEY I R. Disaggregation of the tissue and primary culture. En: *Culture of animal cells. A manual of basic technique*. Nueva York. Wiley-Liss; 1987; 107-126.
23. SATO N, WATANABE S. Influence of extracellular matrix in gastric mucosal repair *in vitro*. *Biochem Biophys Res Commun*, 1994; 202: 285-292.
24. DIEBOLD J, DOPFER K, LAI M, LOHRS U. Comparison of different monoclonal antibodies for the immunohistochemical assessment of cell proliferation in routine colorectal biopsy specimens. *Scand J Gastroenterol*, 1994; 29: 47-53.
25. BRADFORD M M. A rapid and sensitive method for the quantification of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem*, 1976; 72: 248-254.
26. VLODAVSKY I, FRIDMAN R, SULLIVAN R, SASSE J, KLAGSBRUN M. Aortic endothelial cells synthesize basic fibroblast growth factor which remains cell associated and platelet-derived growth factor-like protein which is secreted. *J Cell Physiol*, 1987; 131: 402-408.
27. VATTAY P, GYOMBER E, MORALES R E, SZABO S. Effect of orally administered platelet-derived growth factor (PDGF) on healing of chronic duodenal ulcers and gastric secretion in rats. *Gastroenterology*, 1991; 100: A180.
28. ARCEIZ E, LANAS A, ORTEGO J, SAINZ R. Platelet derived growth factor (PDGF) reverses the effects induced by NSAIDs on ulcer healing. *Gastroenterology*, 1995; 108: A48.
29. MASSAGUÉ J. The transforming growth factor- $\beta$  family. *Annu Rev Cell Biol*, 1990; 6: 597-641.
30. MUSTOE T A, LANDES A, CROMACK D T, MISTRY D, GRIFFIN A, DEUEL T F, PIERCE G F. Differential acceleration of healing of surgical incisions in the rabbit gastrointestinal tract by platelet-derived growth factor and transforming growth factor, type beta. *Surgery*, 1990; 108: 324-330.
31. CIACCI C, LIND S E, PODOLSKY D K. Transforming growth factor  $\beta$  regulation of migration in wounded rat intestinal epithelial monolayers. *Gastroenterology*, 1993; 105: 93-101.
32. KUROKAWA M, LYNCH K, PODOLSKY D K. Effects of growth factors on an intestinal epithelial cell line: transforming growth factor  $\beta$  inhibits proliferation and stimulates differentiation. *Biochem Biophys Res Commun*, 1987; 142: 775-782.
33. MASSUI T, WAKEFIELD L M, LECHNER J F, LA VECK M A, SPORN M B, HARRIS C C. Type  $\beta$  transforming growth factor is the primary differentiation-inducing serum factor for normal human bronchial epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986; 83: 2438-2442.
34. IGNOTZ R A, MASSAGUE J. Type  $\beta$  transforming growth factor controls the adipogenic differentiation of 3T3 fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1985; 82: 8530-8534.
35. OLSEN E N, STENBERG E, HU J S, SPIZZ G, WILCOX C. Regulation of myogenic differentiation by type  $\beta$  transforming growth factor. *J Cell Biol*, 1986; 103: 1799-1805.
36. KOOP R, PFEIFFER A. Suramin alters phosphoinositide synthesis and inhibits growth factor receptor binding in HT-29 cells. *Cancer Res*, 1990; 50: 6490-6496.
37. COFFEY J R, LEOF E B, SHIPLEY G D, MOSES H L. Suramin inhibition of growth factor receptor binding and mitogenicity in AKR-2B cells. *J Cell Physiol*, 1987; 132: 143-148.
38. HOSANG M. Suramin binds to platelet derived growth factor and inhibits its biological activity. *J Cell Biochem*, 1985; 29: 265-273.
39. BENNET C, PATERSON M I, CORBISHLEY C M, LUOMANI Y A. Expression of growth factor and epidermal growth factor receptor encoded transcripts in human gastric tissues. *Cancer Res*, 1989; 49: 2104-2111.
40. WATANABE S, WANG X E, HIROSE M, OIDE H, KITAMURA T, MIWA H, MIYAZAKI A, SATO N. Platelet-derived growth factor accelerates gastric epithelial restoration in a rabbit cultured cell model. *Gastroenterology*, 1996; 110: 775-779.

## Los antecedentes familiares de alcoholismo como determinante de la respuesta ante una dosis de cocaína

### *The family history of alcoholism as a determinant of the response to a cocaine dose*

Harvard Medical School  
McLean Hospital

Martínez Raga J.<sup>1</sup>  
Lukas S. E.<sup>2</sup>  
Sholar M.<sup>3</sup>  
Wines J. Jr.<sup>4</sup>  
Eros Sarnyai M.<sup>5</sup>

#### ABSTRACT

We present the differences in the potential evoked related to  $P_{300}$  and in the subjective and behavioral responses after an intranasal cocaine dose (0.9 mg/kg) or placebo between 14 male occasional cocaine users with a positive family history of alcoholism (FHP) and 14 subjects with a negative family history of alcoholism (FHN). Each subject served as his own control and was tested under double-blind conditions on two separate experimental sessions. The two groups were compared upon the characteristics of the  $P_{300}$  wave and on the scores in the Addiction Research Center Inventory (ARCI) and in 8 visual analogue scales (VAS). The results showed that FHN subjects had significantly higher  $P_{300}$  amplitudes on the frontal electrodes at the  $t = 10$  ( $p < 0.005$ ) and  $t = 30$  ( $p < 0.03$ ) time points, and significantly lower  $P_{300}$  amplitudes on the occipital electrodes at the  $t = 30$  ( $p < 0.05$ ) and  $t = 60$  time points. In addition, FHP subjects scored higher than FHN on the BG and A scales of the ARCI and on how good, how happy, how high, and how stimulated they felt 10 minutes after cocaine administration. The findings suggest the potential use of the  $P_{300}$  as a risk marker for cocaine abuse as it differentiates between FHP and FHN individuals. The enhanced immediate subjective response to some of the reinforcing cocaine effects may put FHP subjects to a higher risk for developing cocaine abuse.

**Palabras clave:** Onda  $P_{300}$ , ARCI, efectos subjetivos, conducta, cocaína, antecedentes familiares de alcoholismo.

Martínez Raga J, Lukas S E, Sholar M, Wines J Jr, Eros Sarnyai M. Los antecedentes familiares de alcoholismo como determinante de la respuesta ante una dosis de cocaína. *Mapfre Medicina*, 1998; 9: 93-103

**Correspondencia:**  
José Martínez Raga  
C/ Luis Vives, 6  
46470 Catarroja (Valencia)

- <sup>1</sup> Médico. Becario de la Fundación MAPFRE Medicina en el Alcohol and Drug Abuse Research Center. Technical Director, Sleep Disorders Center
- <sup>2</sup> B. S. Ayudante de Investigación. Alcohol & Drug Abuse Research Center
- <sup>3</sup> M. D. Associate Professor of Psychology (Pharmacology)/Harvard Medical School. Chief, Clinical Neuro-
- <sup>4</sup> M. D. Ayudante de Investigación. Alcohol and Drug Abuse Research Center
- <sup>5</sup> M. D. Ayudante de Investigación. Alcohol and Drug Abuse Research Center

Fecha de recepción: 31 de enero de 1996

psychopharmacology Laboratory/Alcohol and Drug Abuse Research Center. Technical Director, Sleep Disorders Center

<sup>3</sup> B. S. Ayudante de Investigación. Alcohol & Drug Abuse Research Center

<sup>4</sup> M. D. Associate Professor of Psychology (Pharmacology)/Harvard Medical School. Chief, Clinical Neuro-

<sup>5</sup> M. D. Ayudante de Investigación. Alcohol and Drug Abuse Research Center

## INTRODUCCIÓN

La cocaína es una sustancia simpaticomimética y un anestésico local con potentes efectos vasoconstrictores. Esta droga produce una estimulación breve, dosis dependiente y una elevación del estado de ánimo. También produce aumentos dosis dependientes de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial. Los efectos subjetivos inmediatos tras una dosis de cocaína consisten en un profundo bienestar acompañado de claridad mental, de un incremento de la autoconfianza y de las autopercepciones de mayor fortaleza y de capacidad de acción. En definitiva, el individuo experimenta una subjetiva exageración de sus capacidades y habilidades, así como de todas las sensaciones placenteras normales (1-3). Sin embargo, el efecto subjetivo más importante asociado al uso repetido de la droga es una intensa euforia.

La cocaína, como otros estimulantes de elevado potencial de abuso, activa los tractos mesolímbicos y/o mesocorticales dopaminérgicos generando euforia (3, 4). Así, la dopamina es considerada como el neurotransmisor clave en la producción de los efectos subjetivos de la cocaína (5, 6). A corto plazo, la cocaína bloquea la recaptación de dopamina en la sinapsis, llevando a un aumento en las concentraciones sinápticas de dopamina y la consiguiente potenciación de la neurotransmisión dopaminérgica. Sin embargo, esta activación de la dopamina para producir euforia no es exclusivo de la cocaína. Hay cada vez más datos que sugieren que drogas de abuso pertenecientes a distintas clases comparten la capacidad de la cocaína de estimular la neurotransmisión dopaminérgica a nivel mesolímbico. Se ha descrito que las siguientes drogas comparten tal efecto: anfetamina, metanfetamina, metilfenidato, fentanilo, nicotina, metadona, morfina, fenciclidina y el alcohol (7-9). Este mecanismo de acción común de drogas tan diversas coincidiría con la hipótesis de que los sistemas dopaminérgicos mesolímbicos y mesocorticales mediarian, al menos parcialmente, las propiedades de refuerzo de múltiples drogas con capacidad adictiva, y que las neuronas mesolímbicas serían la vía final común de muchas sustancias, incluso cuando su lugar de acción inicial estuviese en tractos nerviosos completamente diferentes (9-10). Este modelo puede ayudar a explicar que sujetos con antecedentes familiares de alcoholismo presenten no sólo un mayor riesgo para desarrollar alcoholismo, sino también un mayor riesgo para desarrollar otros trastornos por uso de sustancias psicoactivas, tal

como puede ser el caso del abuso o dependencia de cocaína.

Los resultados de estudios de gemelos, estudios de adopción y estudios de familias, independientemente del país donde se realizaron, han indicado que los hijos de alcohólicos presentan un riesgo entre tres y cinco veces superior de desarrollar alcoholismo que los sujetos sin tales antecedentes familiares (11-13). El modo de transmisión parece ser complejo y multifactorial, tal como ocurre con la mayoría de trastornos psiquiátricos, y es probablemente la interacción con factores ambientales la que da el nivel final de riesgo (14).

La diferente vulnerabilidad al abuso de alcohol se ha explicado en función de la menor intensidad de la respuesta a una dosis dada de alcohol que presentan los hijos de padres alcohólicos (12, 15-17). El sentirse menos intoxicado a dosis bajas de alcohol podría asociarse con una tendencia a consumir mayores cantidades para obtener efectos similares a los experimentados por otros individuos. Los sujetos con una menor respuesta tras dosis moderadas de alcohol podrían carecer de uno de los numerosos posibles signos internos de alarma que les indicarían cuándo parar de beber antes de estar demasiado embriagado. Mientras que estos sujetos podrían sentir relativamente pocos efectos al consumir entre tres y cinco bebidas, también podrían embriagarse más rápidamente tras superar un determinado nivel de consumo de alcohol, lo cual podría contribuir al desarrollo de tolerancia conductual y farmacológica que conllevaría la necesidad de dosis incluso más elevadas de alcohol para lograr la intoxicación.

A pesar de los múltiples estudios que sugieren una relación entre los antecedentes familiares de alcoholismo y una mayor vulnerabilidad a desarrollar abuso o dependencia de alcohol, existe escasa información sobre la relación entre dichos antecedentes familiares y una respuesta alterada a otras drogas de abuso. Sin embargo, hay evidencias de un mecanismo fisiológico común heredable, responsable de una mayor susceptibilidad para el abuso o dependencia a sustancias psicoactivas, en individuos expuestos (14, 18-20). Es decir, junto con las fuertes evidencias de la existencia de una vulnerabilidad genética al alcoholismo, existen numerosos datos que apoyan el papel de los factores genéticos en los trastornos por el uso de otras sustancias psicoactivas, y más concretamente en el trastorno por el uso de cocaína. Por lo tanto, datos procedentes de diferentes estudios parecen indicar una mayor susceptibilidad común al abuso o dependencia de alcohol y cocaína.

Uno de los marcadores biológicos de la predisposición al alcoholismo más estudiados es el componente  $P_{300}$  de los potenciales evocados relativos (PER). Los PER son variaciones de la actividad eléctrica cerebral como respuesta ante un estímulo específico. Los PER han ganado un amplio reconocimiento como técnicas complementarias, útiles clínicamente, en las exploraciones neurofisiológicas. Así, los PER se han visto particularmente útiles en la caracterización de los efectos agudos y crónicos de las sustancias psicoactivas. La forma más habitual de identificar los componentes de los PER es mediante el reconocimiento de una serie de picos y ondas. Los picos reciben su nombre en función de su polaridad eléctrica (P, positivas o N, negativas) y de su latencia nominal en milisegundos desde el inicio del estímulo. Así, la onda  $P_{300}$  es una onda positiva cuyo pico aparece aproximadamente a los 300 ms (250-500 ms) después de la aparición de un estímulo determinado y cuyas amplitudes son máximas en los electrodos situados a nivel parietal y en la línea media (21). El  $P_{300}$  es útil para cuantificar los efectos del alcohol sobre el sistema nervioso central, habiéndose descrito una disminución de la amplitud de los  $P_{300}$  en alcohólicos crónicos (22-24), que podría reflejar la sensibilidad de los generadores neurales del  $P_{300}$  a los efectos neurotóxicos del alcohol. Sin embargo, el hallazgo de que la amplitud de los  $P_{300}$  también es más baja en los hijos de alcohólicos que en los hijos de padres controles no bebedores (24-27) parece sugerir que la reducción de la amplitud del  $P_{300}$  podría ser un rasgo altamente heredable que antecede al desarrollo del alcoholismo y, por lo tanto, podría tratarse de un importante marcador neurofisiológico de la predisposición genética al alcoholismo.

En este estudio presentamos las diferencias en el componente  $P_{300}$  de los PER, y en las respuestas subjetivas y conductuales ante una dosis intranasal de cocaína entre un grupo de sujetos con antecedentes familiares de alcoholismo y otro grupo de sujetos sin antecedentes familiares de alcoholismo.

## MATERIAL Y MÉTODO

El presente estudio se enclava en el marco de un programa multidisciplinar para medir los niveles plasmáticos y las respuestas conductuales, fisiológicas y en la actividad eléctrica cerebral tras la administración de cocaína en sujetos voluntarios sanos. El estudio se realizó en el laboratorio de neuropsicofarmacología clínica del Alcohol and

Drug Abuse Research Center, del McLean Hospital, una institución psiquiátrica privada, sin ánimo de lucro, con carácter docente e investigador que está afiliada al Massachusetts General Hospital y es uno de los hospitales docentes de la Facultad de Medicina de Harvard. Catorce varones con antecedentes familiares de alcoholismo (cAFA) y catorce varones sin antecedentes familiares de alcoholismo (sAFA), voluntarios sanos, consumidores ocasionales de cocaína dieron su consentimiento informado para participar en el estudio. Los sujetos sirvieron como sus propios controles y fueron estudiados en condiciones doble-ciego en dos sesiones experimentales separadas al menos una semana. El orden de administración de la cocaína y el placebo fue randomizado entre sujetos.

## Diseño experimental

Sujetos varones, voluntarios sanos remunerados, de edades comprendidas entre 18-35 años, fueron reclutados procedentes del área metropolitana de Boston mediante anuncios en prensa general. Inicialmente se realizaba una entrevista telefónica, tras la cual los sujetos que cumplían los requisitos básicos eran citados para un examen físico y completar una serie de entrevistas. A los sujetos se les describía todas las pruebas y procedimientos del estudio, verbalmente y por escrito, y a continuación se les pedía que firmaran el documento de consentimiento informado. Los sujetos, para entrar en el estudio debían haber tomado cocaína, por vía intranasal, al menos una vez y no más de cuatro veces al mes y así evitar, por una parte que accidentalmente expusiesen a la cocaína a sujetos que jamás la hubiesen probado y por otra parte que se admitiese al estudio a sujetos dependientes de cocaína. Ningún sujeto con patología neurológica, infecciosa o neoplásica, o con algún trastorno médico o psiquiátrico crónico podía ser admitido al estudio. Tampoco podían participar en el estudio aquellos sujetos con abuso o dependencia, presente o pasado de alcohol u otras sustancias psicoactivas.

En la mañana del estudio, los sujetos debían desayunar ligeramente, absteniéndose de tomar cafeína, nicotina, huevos y productos lácteos desde las 0:00 horas del día del estudio. Todos los estudios comenzaron entre las 10:30 y las 11:30 horas. Durante el experimento los sujetos estuvieron sentados en posición semisupina en una cámara diseñada expresamente para este tipo de estudios, aislada eléctricamente y atenuada de luz y sonido (Figura 1). La cámara estaba equipada me-

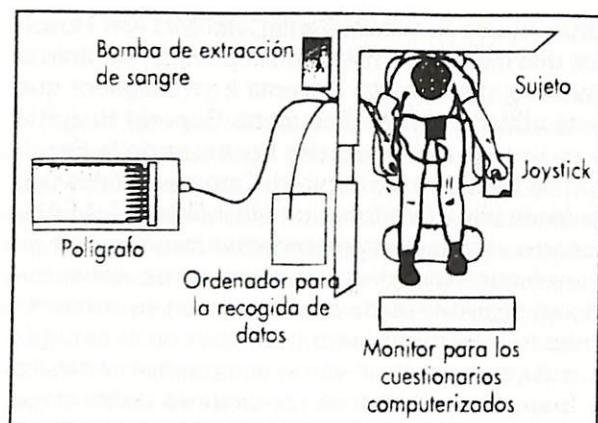


Figura 1. Imagen esquemática del laboratorio y de la cámara experimental.

diente un sistema de intercomunicación y un circuito cerrado de video para proporcionar contacto audiovisual permanente con el sujeto.

Tras colocarles los electrodos electroencefágrafos a los sujetos se les llevaba a la cámara experimental donde permanecían hasta la finalización de la sesión experimental. Los primeros 30 minutos del experimento se utilizaban para obtener los valores basales de todas las medidas. Pasados estos 30 minutos, a los sujetos se les pedía que se autoadministraran la droga por vía intranasal, mediante una inhalación profunda por cada uno de los dos orificios nasales. Las respuestas subjetivas y conductuales eran obtenidas mediante un aparato instrumental, un joystick, creado en nuestro laboratorio para minimizar los artefactos EEG (16, 28, 29).

### Los antecedentes familiares de alcoholismo

Para determinar los antecedentes familiares de alcoholismo inicialmente se utilizaron los criterios establecidos por Schuckit (30, 31). Como parte de la evaluación inicial todos los sujetos debían completar el «Family Tree Questionnaire (FTQJ» (32) y que consta de dos partes. Primero el sujeto debía indicar la historia de consumo de alcohol de cada uno de sus parientes consanguíneos en un árbol de familia: abuelos, padres, tíos, y hermanas y hermanos. Cada pariente debía ser clasificado como: a) abstemio (nunca había consumido alcohol), b) bebedor sin problemas, o c) bebedor con problemas (con problemas de consumo de alcohol). Posteriormente dicha clasificación era revisada en una entrevista personal con el sujeto para confirmar o descartar los problemas relacionados con el uso de alcohol de cada uno de los

parientes identificados como bebedores con problemas, mediante la utilización del «Módulo de Evaluación Individual» de la sección de alcoholismo del «Family History Assessment Module (FHAM)», que es una entrevista estructurada diseñado para el diagnóstico los principales diagnósticos psiquiátricos del DSM-IV entre los parientes de los sujetos de estudio (33). Dichos parientes para ser catalogados como alcohólicos debían haber experimentado, de forma no aislada, al menos tres problemas relacionados con el consumo de alcohol a lo largo de su vida.

Para la catalogación de los antecedentes familiares de alcoholismo se calculó un sistema de puntuación del siguiente modo: 1 punto por el padre, 0,5 puntos por cada hermano(a) o por cada abuelo(a), y 0,25 puntos por cada tío(a). Para ser catalogado como sujetos cAFA, la suma de las puntuaciones de sus parientes debía ser igual o superior a 0,75 puntos. Así mismo, para ser catalogado como sujeto sAFA, la suma de las puntuaciones de sus parientes no debía ser superior a 0,25 puntos. En el caso de que la suma de las puntuaciones de sus parientes fuese de 0,50 puntos los sujetos no podían participar en el estudio, con el fin de asegurar una clara diferenciación entre sujetos cAFA y sAFA. Así mismo, con el fin de evitar posibles «confoundings» debidos a la exposición intraútero al alcohol los potenciales sujetos cuya madre biológica fuese alcohólica no fueron admitidos al estudio.

Los sujetos cAFA obtuvieron una puntuación media de  $1,39 \pm 0,43$  puntos (intervalo 1,00-2,25), mientras que los sujetos sAFA obtuvieron una puntuación media de  $0,04 \pm 0,09$  puntos, ya que dos de los sujetos sAFA tenían un tío que fue identificado como alcohólico.

### La droga

La cocaína HCl (USP) (Mallinkrodt, St. Louis, MO) fue administrada a una dosis de 0,05 (placebo) y 0,9 mg/kg. A la droga se le añadió una pequeña cantidad de lactosa con el fin de lograr una masa total de 1,0 mg/kg de peso. Tanto el placebo como la dosis activa fueron autoadministrados por vía intranasal mediante un tubo de cristal para esnifar (34). Los sujetos debían esnifar la mitad de la dosis por cada uno de los orificios nasales, durando la totalidad del proceso alrededor de 30-60 segundos.

A pesar de que las dosis de cocaína se calculaban en mg/kg de peso, únicamente eran seleccionados para participar en el estudio a aquellos sujetos con un índice de masa corporal de 2,3-2,7

libras por pulgada, con el fin de paliar la variabilidad de la respuesta a la droga debida a diferencias en la absorción y la distribución (35).

### Variables dependientes

#### Variables subjetivas y conductuales

A los sujetos se les pidió que, mediante la utilización del joystick, respondieran a una serie de ocho escalas analógicas visuales (EAV) computarizadas, moviendo el cursor sobre una línea de 100 mm con las palabras «none» («nada») y «extremely» («extremadamente») en ambos lados para que respondieran a las siguientes preguntas: «How good do you feel?» («¿Cuán bien se siente?»), «How happy do you feel?» («¿Cuán contento se siente?»), «How high do you feel?» («¿Cuán colocado se siente?»), «How stimulated do you feel?» («¿Cuán estimulado se siente?»), «How anxious do you feel?» («¿Cuán ansioso se siente?»), «How bad do you feel?» («¿Cuán mal se siente?»), «How strong is your desire to use cocaine?» («¿Cuán fuerte es su deseo de consumir cocaína?»), and «How strong is your desire not to use cocaine?» («¿Cuán fuerte es su deseo de no consumir cocaína?»).

También se administró, a través de una pantalla de ordenador, una versión abreviada de 49 ítems, del Addiction Research Center Inventory (ARCI) (36), que se ha mostrado sensible a los efectos de drogas estimulantes. Se trata de un cuestionario de verdadero-falso que contiene cinco subescalas: MBG («Morphine Benzedrine Group», una medida de euforia); PCAG («Pentobarbital Chlorpromazine Alcohol Group», que mide sedación y letargia); LSD («Lysergic Acid Diethylamide», que mide cambios disfóricos y simpaticomiméticos); BG («Benzedrine Group», una escala sensible a los estimulantes); y A («Amphetamine», una escala derivada empíricamente y sensible a los efectos de la d-anfetamina).

A los sujetos se les indicaba que respondiesen a las EAV y al ARCI en función de como se sintiesen en el momento preciso en que estas apareciesen en la pantalla del ordenador. Estas escalas fueron administradas en ocho ocasiones durante cada sesión experimental: 10 minutos antes y 10, 30, 60, 90, 120, 180 y 240 minutos tras haber esnifado la cocaína o el placebo.

#### Registro de la actividad eléctrica cerebral

La actividad eléctrica cerebral fue registrada mediante 19 electrodos de estaño acoplados al

cuerpo cabelludo mediante una Electro-Cap (Electro Cap Inc., Eaton, Ohio, EE.UU.) que utiliza el sistema 10-20 propuesto por la Federación Internacional de Sociedades de Electroencefalografía y Neurofisiología Clínica (37). Durante el registro electroencefágráfico los electrodos fueron referenciados a ambas orejas.

Los PER P<sub>300</sub> proporcionan una medida de la actividad eléctrica cerebral durante el procesamiento de una prueba de discriminación (v.gr., la detección de un suceso infrecuente). Los P<sub>300</sub> auditivos fueron registrados durante una prueba de atención selectiva basada en el paradigma del oddball (38, 39). A los sujetos se les presentaron tonos binaturales de 70 dB de 1 kHz (tono frecuente) y de 2 kHz (tono diana), a una tasa de 0,5/seg mediante un programa de ordenador creado por Bio-logic. La polaridad del estímulo de rarefacción fue utilizada con un de plateau de 10 msec y un tiempo de subida y bajada de 9 msec. Los tonos diana se presentaron de forma randomizada y constituyan el 25% del total de tonos. Las pruebas fueron llevadas a cabo 10 minutos antes y 10, 30 y 60 minutos tras la administración de cocaína o placebo.

Con el fin de caracterizar las respuestas en los PER, los análisis de las amplitudes y las latencias de los diferentes componentes se llevaron a cabo sobre los electrodos situados sobre la línea media, a nivel frontal, del vértez y parietal (Fz, Cz, Pz). Además, para caracterizar de forma más detallada las amplitudes de los P<sub>300</sub> se crearon cinco agrupaciones de electrodos (24): frontal (F<sub>3</sub>, F<sub>z</sub>, F<sub>4</sub>); midline (F<sub>z</sub>, C<sub>z</sub>, P<sub>z</sub>, O<sub>z</sub>); occipital (P<sub>3</sub>, P<sub>z</sub>, P<sub>4</sub>, O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>); left (F<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>, P<sub>3</sub>, O<sub>1</sub>); and right (F<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, P<sub>4</sub>, O<sub>2</sub>). Las diferencias regionales entre ambos grupos se analizó en función de los cambios de las amplitudes con respecto a la medición basal.

### Análisis de los datos

El análisis de los resultados se ha llevado a cabo por medio del programa SPSS, para el entorno Windows. Las variaciones temporales de las medidas conductuales (el ARCI y las EAV), y de los PER P<sub>300</sub> fueron analizadas inicialmente mediante un análisis de varianza (ANOVA) bifactorial de mediciones múltiples, con los antecedentes familiares de alcoholismo y la dosis de cocaína como variables independientes. En el caso de hallar una significatividad en la evolución temporal de cualquiera de estas medidas, se utilizó la prueba de t de Student para la comparación de los valores medios en cada uno de los momentos temporales e identificar diferencias significativas en

cada uno de estos puntos temporales. El análisis estadístico de las características sociodemográficas y los antecedentes toxicológicos de los sujetos se realizó mediante la prueba de  $\chi^2$  para el análisis de las variables cualitativas, recurriendo al test exacto de Fisher cuando la frecuencia esperada en una celda fuese inferior a cinco; mientras que el análisis de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de t de Student. El nivel de significatividad estadística se estableció a valores de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Características sociodemográficas y toxicológicas de la muestra

Catorce varones cAFA (índice de masa corporal  $\pm$  DS = 2, 36  $\pm$  0,14 libras/pulgadas), con una edad media de 26,4  $\pm$  3,9 años (22-34) y 14 varones AFA (índice de masa corporal = 2,46  $\pm$  0,162 libras/pulgada), con una edad media de 26,1  $\pm$  5,0 años (21-35) dieron su consentimiento informado y fueron pagados para participar en el estudio. Once sujetos cAFA (78,6%) y 12 sAFA (85,7%) eran de raza blanca, un individuo cAFA (3,6%) y uno sAFA (3,6%) eran de raza negra, un sujeto cAFA (3,6%) y un sAFA (3,6%) eran hispanos, y un sujeto cAFA (3,6%) era de procedencia árabe. No surgieron diferencias estadísticamente significativas en la edad, raza o el índice de masa corporal entre los dos grupos.

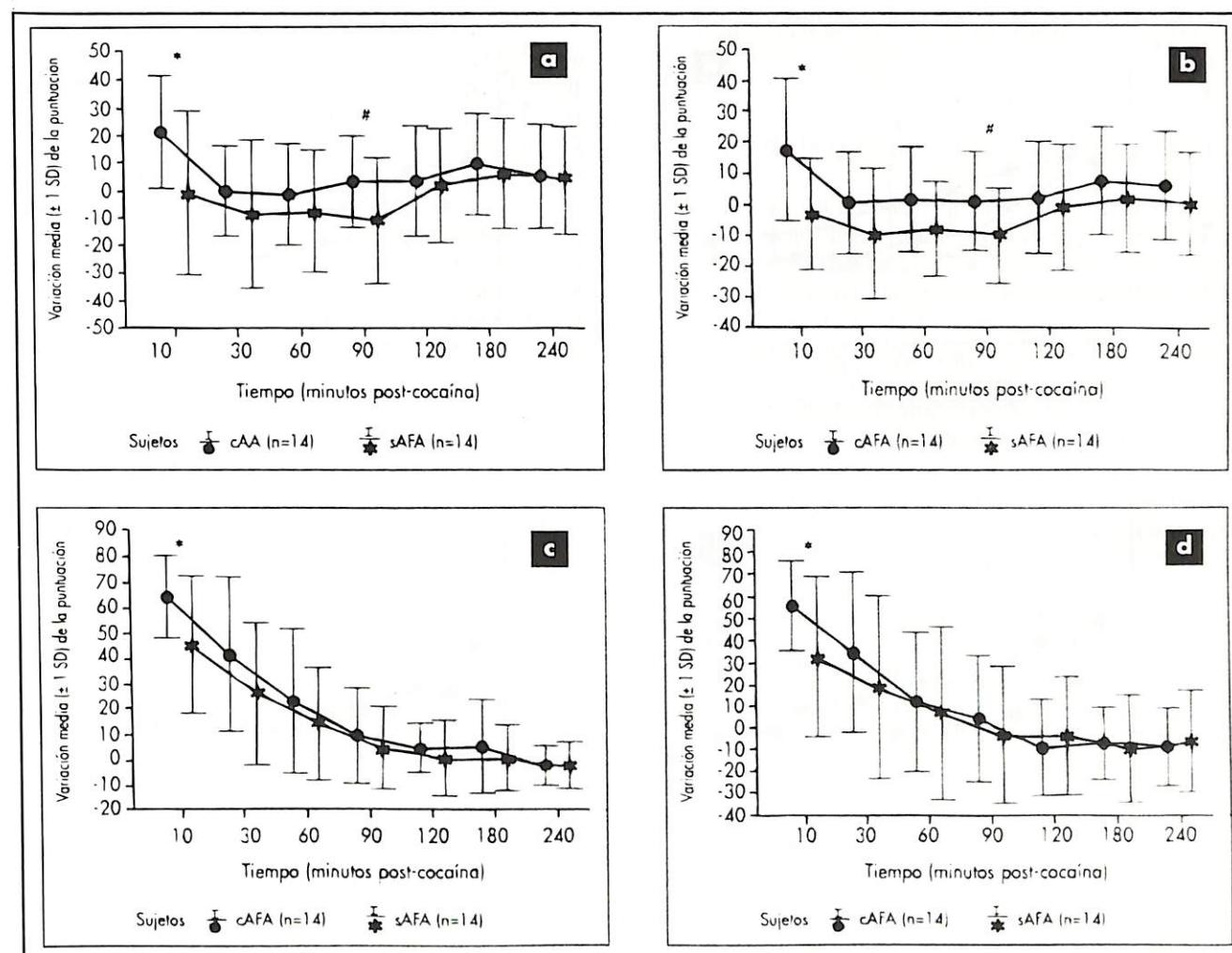
Los sujetos cAFA manifestaron haber consumido cocaína una media de 5,8 ( $\pm$  3,1) veces en el total de los seis meses previos, por 8,1 ( $\pm$  5,7) veces de los sujetos sAFA; estas diferencias no eran

estadísticamente significativas. Todos los sujetos consumían la cocaína por vía intranasal. Tal como se aprecia en la Tabla I, no se apreciaron diferencias significativas entre ambos grupos en relación con la edad media del primer consumo de cocaína, alcohol o marihuana, en el consumo mensual medio de alcohol y marihuana en los seis meses previos o en la edad media del primer consumo de tabaco. Así mismo, 4 sujetos cAFA (28,3%) y 6 sAFA (42,9%) eran no fumadores, 8 individuos cAFA (57,1%) y 6 sAFA (42,9%) eran fumadores de menos de un paquete diario, y 2 sujetos cAFA (14,3%) y otros 2 sAFA (14,3%) fumaban más de un paquete diario de tabaco durante los 6 meses previos. Tampoco habían diferencias significativas en estos niveles de consumo.

### Efectos subjetivos y conductuales de la cocaína

#### Respuestas a las escalas analógicas visuales responses

En el ANOVA bifactorial de medidas múltiples no surgieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con respecto a ninguna de las ocho escalas analógicas visuales (EAV) utilizadas en el estudio. En el análisis comparativo de las puntuaciones de ambos grupos en cada uno de los momentos en que fueron administrados los cuestionarios, se apreció que los sujetos cAFA presentaban puntuaciones significativamente más altas a los diez minutos de administrarse la droga en las EAV en que se les presentaba «cuán bien se encontraban» ( $t = 2,27, p < 0,05$ ) (Figura 2a), «cuán contentos se encontraban» ( $t = 2,63, p < 0,02$ ) (Figura 2b), «cuán colocados se encontraban» ( $t = 2,23, p < 0,05$ ) (Figura 2c) y «cuán estimulados se encontraban» ( $t = 2,15, p < 0,05$ ) (Figura 2d). En el resto de escalas no hay diferencias significativas entre ambos grupos en ningún momento temporal. Tras la administración de placebo no se apreciaron cambios en las puntuaciones en ninguna de las 8 EAV en ninguno de los dos grupos.



**Figura 2.** Variación media ( $\pm$  1 SD) de puntuación en las EAV: «How good do you feel?» («¿Cuán bien se siente?») (Figura 2a), «How happy do you feel?» («¿Cuán contento se siente?») (Figura 2b), «How high do you feel?» («¿Cuán colocado se siente?») (Figura 2c), y «How stimulated do you feel?» («¿Cuán estimulado se siente?») (Figura 2d), tras la autoadministración de cocaína (0,9 mg/kg), con respecto a la línea basal en sujetos con y sin antecedentes de alcoholismo. Los asteriscos (\*) indican los valores que son significativamente diferentes entre ambos grupos. Las marcas (#) indican los valores que son marginalmente significativamente diferentes entre ambos grupos.

ra 2c) y «cuán estimulados se encontraban» ( $t = 2,15, p < 0,05$ ) (Figura 2d). En el resto de escalas no hay diferencias significativas entre ambos grupos en ningún momento temporal. Tras la administración de placebo no se apreciaron cambios en las puntuaciones en ninguna de las 8 EAV en ninguno de los dos grupos.

### Respuestas al ARCI

Durante la determinación basal no surgieron diferencias estadísticamente significativas entre las puntuaciones en las cinco escalas del ARCI entre ambos grupos, tanto para el día en que reci-

bieron cocaína como para el día en que recibieron placebo.

Tras la administración de la dosis de cocaína se apreciaron aumentos en las puntuaciones en las escalas MBG, BG, A y LSD, y un descenso en las puntuaciones en la escala PCAG. En la escala LSD decidimos excluir dos sujetos cAFA por considerar sus puntuaciones como demasiado extremas. El mayor aumento se observó en la escala LSD, que mide estados disfóricos, aproximadamente a los diez minutos de la administración de la droga (grupo cAFA: 3,8  $\pm$  2,3 vs grupo sAFA: 3,9  $\pm$  3,3) (Figura 3a). A continuación se produjo un progresivo retorno a las puntuaciones basales, que fue algo más pronunciado en los sujetos

**TABLA I.** Antecedentes de consumo de sustancias psicoactivas de los sujetos varones, voluntarios cAFA y sAFA\*

Características	Sujetos cAFA (n = 14)	Sujetos sAFA (n = 14)	t (df = 26)	p
Edad del primer consumo de cocaína (años)	18,6 $\pm$ 3,0	18,4 $\pm$ 3,4	0,24	n.s.
Edad del primer consumo de alcohol (años)	12,4 $\pm$ 2,7	13,4 $\pm$ 2,5	-0,95	n.s.
Consumo mensual de alcohol, en los 6 meses previos (n.º de bebidas)	4,3 $\pm$ 1,5	3,6 $\pm$ 1,4	1,26	n.s.
Edad del primer consumo de marihuana (años)	14,7 $\pm$ 3,2	13,9 $\pm$ 2,8	0,68	n.s.
Consumo mensual de marihuana, en los 6 meses previos (n.º de cigarrillos)	3,4 $\pm$ 1,9	3,9 $\pm$ 2,1	-0,66	n.s.
Edad del primer cigarrillo (años)	13,4 $\pm$ 2,7	14,3 $\pm$ 3,6	-0,70	n.s.

\* Los valores se expresan como medias  $\pm$  SD; n.s. indica no significativo

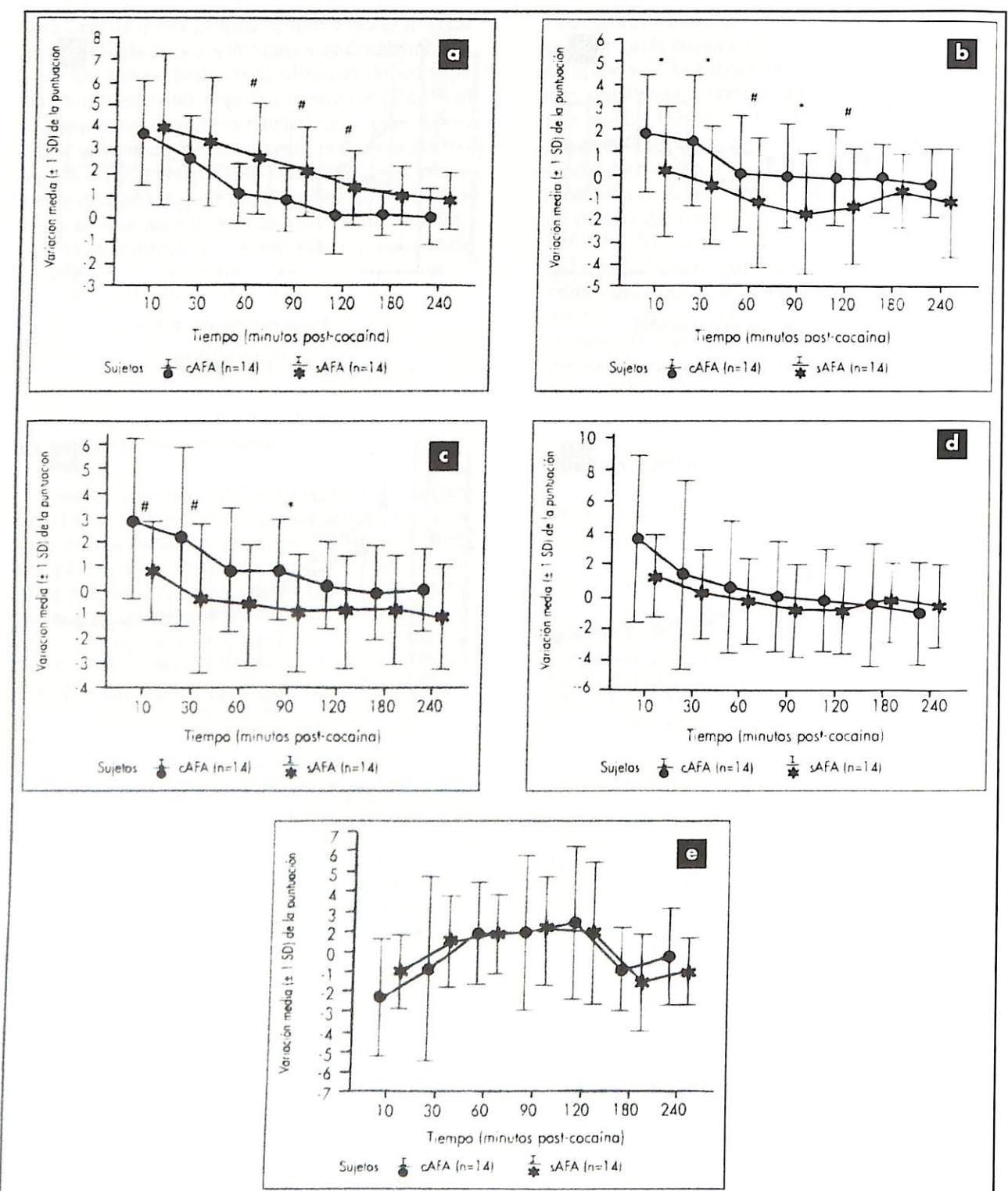


Figura 3. Variación media ( $\pm 1$  SD) de puntuación en las escalas BG (Figura 3a), MBG (Figura 3b), LSD (Figura 3c), PCAG (Figura 3d) y A (Figura 3e) del ARCI, tras la autoadministración de cocaína (0,9 mg/kg), con respecto a la línea basal en sujetos con y sin antecedentes de alcoholismo. Los asteriscos (\*) indican los valores que son significativamente diferentes entre ambos grupos. Las marcas (#) indican los valores que son marginalmente significativamente diferentes entre ambos grupos.

cAFA; sin embargo, el ANOVA bifactorial no mostró diferencias significativas entre los dos grupos. Al comparar ambos grupos en cada punto temporal, se observaron diferencias marginalmente significativas a los 60 ( $t = -1,98, p = 0,06$ ), 90 ( $t = -1,81, p = 0,08$ ) y 120 ( $t = -1,79, p = 0,09$ ) minutos tras la administración de cocaína.

En las tres escalas que reflejan estados de estimulación o de euforia (las escalas MBG, BG y A) las puntuaciones máximas se observaron a los 10 minutos tras esnifar la droga. En el análisis comparativo entre los dos grupos decidimos excluir un sujeto cAFA y otro sAFA en la escala BG por considerarlos fuera de rango. En estas tres escalas, los individuos cAFA obtuvieron puntuaciones más altas (escala MBG:  $3,6 \pm 5,3$ ; escala BG:  $1,8 \pm 2,6$ ; A scale:  $2,9 \pm 3,3$ ) que los sujetos sAFA (escala MBG:  $1,3 \pm 2,6$ ; escala BG:  $-0,4 \pm 2,4$ ; escala A:  $0,9 \pm 2,0$ ). En estas tres escalas, tal como se observa en las Figuras 3b-d, mientras que para los sujetos cAFA las puntuaciones medias se mantuvieron sobre los niveles basales durante toda la sesión experimental, para los sujetos sAFA tras un pequeño aumento inicial, las puntuaciones medias retornaron a niveles basales o incluso descendieron por debajo de los mismos. Sin embargo, la interacción dosis x antecedentes familiares de alcoholismo no fue significativa para ninguna de estas tres escalas. Ahora bien, al analizar las puntuaciones medias en cada uno de los puntos de recogida de datos, en la escala BG se aprecian diferencias significativas a los 10 ( $t = 2,17, p < 0,05$ ), 30 ( $t = 2,55, p < 0,02$ ) y 90 ( $t = 2,42, p < 0,03$ ) minutos post-cocaína; y una tendencia estadística a los 60 ( $t = 1,81, p = 0,08$ ) y 120 minutos ( $t = 2,00, p = 0,06$ ) post-cocaína (Figura 3b). En la escala A se observó una tendencia estadística en la comparación entre los dos grupos a los 10 ( $t = 2,01, p = 0,06$ ) y 60 ( $t = 1,96, p = 0,06$ ) minutos y diferencias significativas a los 90 ( $t = 2,11, p < 0,05$ ) minutos tras la administración de la cocaína (Figura 3c). En la escala MBG no surgieron diferencias significativas entre los sujetos cAFA y sAFA en ningún punto temporal (Figura 3d).

Por último, en la escala PCAG (que mide sedación), como muestra la Figura 3e, tras un descenso inicial a los 10 minutos de la administración de la cocaína, se produjo un retorno a las puntuaciones basales en ambos grupos. Ni la ANOVA bifactorial, ni la comparación entre ambos grupos de las variaciones medias de las puntuaciones en cada uno de los puntos temporales mostró diferencias significativas entre ambos grupos (Figura 3e).

Tras la administración de placebo no se apreciaron cambios en las puntuaciones en ninguna

de las escalas del ARCI en ninguno de los dos grupos.

#### Efecto de la cocaína sobre la onda P<sub>300</sub>

Debido a que la magnitud del componente P<sub>300</sub> de los potenciales evocados es máxima sobre la línea media y sobre la región parietal central del cerebro, decidimos analizar en primer lugar la amplitud y la latencia del P<sub>300</sub> únicamente los electrodos situados en Fz, Cz y Pz. En el ANOVA bifactorial no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas para la interacción dosis x antecedentes familiares de alcoholismo en ninguna de las latencias, ni amplitudes del componente P<sub>300</sub> en ninguno de los tres electrodos mencionados. Así mismo, tampoco la comparación de las latencias y amplitudes del P<sub>300</sub> en Fz, Cz y Pz entre ambos grupos en cada momento en que se realizó esta prueba mostró diferencias significativas, ni en la medición basal, ni tras la administración la cocaína.

Para caracterizar mejor los efectos de la cocaína sobre el P<sub>300</sub> decidimos agrupar los electrodos en cinco grupos regionales y analizamos la variación de las amplitudes del P<sub>300</sub>, con respecto a la medición basal. En el análisis de los electrodos frontales decidimos excluir un sujeto cAFA y otro sAFA por considerar sus valores fuera de rango. Mediante la utilización del ANOVA bifactorial no hallamos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de sujetos en ninguno de los cinco grupos de electrodos estudiados. Sin embargo, al analizar las variaciones medias de las amplitudes en cada uno de los puntos temporales observamos que los sujetos cAFA presentaban amplitudes significativamente más bajas en los electrodos frontales a los 10 ( $t = -3,214, p < 0,005$ ) y a los 30 ( $t = -2,40, p < 0,03$ ) minutos postcocaina, y amplitudes significativamente más altas en los electrodos occipitales a los 30 ( $t = 2,24, p < 0,05$ ) y 60 ( $t = 2,47, p < 0,03$ ) tras la autoadministración de la cocaína.

La administración de placebo no generó cambios ni en las amplitudes ni en las latencias del componente P<sub>300</sub> en ninguno de los dos grupos.

#### DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio han mostrado algunas diferencias estadísticamente significativas e importantes, entre el grupo de sujetos

cAFA y el grupo sAFA, que podrían llegar a ser de relevancia clínica. De este modo, los sujetos cAFA presentaron aproximadamente a los diez minutos tras la administración de la cocaína una respuesta subjetiva más intensa a algunas de las medidas de los efectos reforzantes de esta droga, tal como muestran las puntuaciones medias significativamente más altas en la escalas BG y A del ARCI (que miden efectos estimulantes) y en las EAV en las que se les preguntaba cuán bien, cuán contentos, cuán colocados y cuán estimulados se encontraban. Por otro lado, llama también la atención la significativa menor amplitud del  $P_{300}$  a nivel frontal y significativa mayor amplitud a nivel occipital en los sujetos cAFA.

En la literatura sobre el alcoholismo, tal como hemos mencionado anteriormente, se explica la mayor vulnerabilidad al abuso de alcohol en sujetos con antecedentes de alcoholismo en función de la menor intensidad de la respuesta que presentan ante dosis dadas de alcohol (12, 13, 15-17), lo que a su vez sugeriría una mayor tolerancia innata por parte de sujetos cAFA a los efectos del alcohol. Además los datos de una publicación preliminar sobre el mismo estudio de investigación que aquí se presenta (40) mostraba que los sujetos cAFA presentaban una respuesta fisiológica y conductual tras la administración de cocaína menos intensa que los individuos sAFA. En función de todo esto esperábamos que a la finalización del estudio esto se corroborase y los sujetos cAFA continuasen presentando una significativa menor respuesta que los sujetos sAFA tras el consumo de la cocaína. Sin embargo, no sólo esto no se ha producido sino que en el grupo cAFA la respuesta tras la cocaína fue mayor que en sujetos sAFA. Por lo tanto, si tal como sugieren múltiples estudios clínicos y epidemiológicos (19, 41, 42), los sujetos con una historia familiar de abuso de alcohol presentarían una mayor vulnerabilidad al abuso de cocaína, los mecanismos fisiológicos y neuroquímicos que explicarían tal susceptibilidad serían probablemente distintos a los que explicarían la susceptibilidad al abuso de alcohol. De cualquier modo, si las diferencias subjetivas y conductuales observadas en este estudio entre ambos grupos, implican la mayor susceptibilidad no sólo al alcoholismo sino también al abuso de cocaína en los individuos con una historia familiar de abuso de alcohol, esto podría conllevar importantes implicaciones teóricas y prácticas, ya que permitiría no sólo una mejora del abordaje terapéutico para aquellos sujetos que ya hubieran desarrollado el problema de abuso de drogas, sino también poder enfocar las campañas preventivas a una población con un supuesto al-

to riesgo común de desarrollar trastornos por el uso de diferentes sustancias psicoactivas.

El otro hallazgo destacable del presente estudio se refiere a las diferencias observadas en la amplitud del PER  $P_{300}$  tras la administración de cocaína. Sin embargo hay que citar en primer lugar, que mientras múltiples estudios han descrito que los individuos cAFA habitualmente presentan una menor amplitud del  $P_{300}$  que los sujetos sAFA (24, 43, 44), en el presente estudio no se observaron diferencias significativas en la amplitud basal (e.d., previo a la administración de la droga) de la onda  $P_{300}$  entre ambos grupos. La explicación para tal discrepancia entre nuestro estudio y otros trabajos podría radicar en el hecho de que la casi totalidad de estudios en los que se han hallado tales diferencias en la amplitud del componente  $P_{300}$  utilizaron estímulos visuales para generar los potenciales evocados, mientras que en el presente estudio se usaron potenciales evocados visuales. De hecho, hay evidencias que apuntan a que los generadores neurales de los  $P_{300}$  auditivos y visuales podrían ser diferentes (45), siendo el componente genético en los  $P_{300}$  probablemente mayor en los visuales. En cuanto a las diferencias en los electrodos frontales y occipitales entre los dos grupos en el presente estudio tras la administración de cocaína, éstas podrían reflejar diferencias a nivel neuroquímico o cognitivo entre individuos con y sin una historia familiar de alcoholismo, lo cual sugeriría a su vez que la onda  $P_{300}$  actuaría como un marcador de riesgo no sólo para una mayor susceptibilidad para el alcoholismo, sino también para el abuso de cocaína.

## BIBLIOGRAFÍA

- VAN DYKE C, UNGERER J, JATLOW P, BARASH P, BYCK R. Intranasal cocaine: dose relationships of psychological effects and plasma levels. *Int J Psychiatry Med.* 1982; 12: 1-13.
- FISCHMAN M W. Behavioral pharmacology of cocaine. *J Clin Psychiatry.* 1988; 49 suppl: 7-10.
- WITHERS N W, PULVIRENTI L, KOOB G F, GILLILAN J C. Cocaine abuse and dependence. *J Clin Psychopharmacol.* 1995; 15: 63-78.
- GAWIN F H, ELLINWOOD E H Jr. Cocaine and other stimulants. Actions, abuse, and treatment. *N Engl J Med.* 1988; 318: 1173-1182.
- WOOLVERTON W L, JOHNSON K M. Neurobiology of cocaine abuse. *Trends Pharmacol Sci.* 1992; 13: 193-200.
- GRAHAM III J H, MAHER J R, ROBINSON S E. The effect of cocaine and other local anesthetics on central dopaminergic neurotransmission. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995; 274: 707-717.
- WISE R A, BORZATH M A. A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol Rev.* 1987; 94: 469-492.
- DI CHIARA G, IMPERATO A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991; 88: 970-977.
- ROBINSON T E, BERRIDGE K C. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev.* 1993; 18: 247-291.
- KOOB G F. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci.* 1992; 13: 177-184.
- CLONINGER C R, BOHMAN M, SIGVARDSSON S. Inheritance of alcohol abuse: Cross-fostering analysis of adopted men. *Arch Gen Psychiatry.* 1981; 38: 861-867.
- SCHUCKIT M A. Biological vulnerability to alcoholism. *J Consult Clin Psychol.* 1987; 55: 301-309.
- MERIKANGAS K R. The genetic epidemiology of alcoholism. *Psychol Med.* 1990, 20: 11-22.
- CADORET R J, YATES W R, TROUGHTON E, WOODWORTH G, STEWART M A. Adoption study demonstrating two genetic pathways to drug abuse. *Arch Gen Psychiatry.* 1995; 52: 42-52.
- POLLOCK V E, TEASDALE T W, GABRIELLI W F, KNOP J. Subjective and objective measures of response to alcohol among young men at risk for alcoholism. *J Stud Alcohol.* 1986; 47: 297-304.
- LUKAS S E, MENDELSON J H, WOODS B T, MELLO N K, TEOH S K. Topographic distribution of EEG alpha activity during ethanol-induced intoxication in women. *J Stud Alcohol.* 1989; 50: 176-185.
- SCHUCKIT M A. Low level of response to alcohol as a predictor of future alcoholism. *Am J Psychiatry.* 1994; 151: 184-189.
- DINWIDDIE S H, REICH T. Genetic and family studies in psychiatric illness and alcohol and drug dependence. *J Addict Dis.* 1993; 12: 17-27.
- MILLER N S, GOLD M S, BELKIN B M, KLAHR A L. Family history and diagnosis of alcohol dependence in cocaine dependence. *Psychiatry Res.* 1989; 29: 113-121.
- ROUNSAVILLE B J, KOSTEN T R, WEISSMAN M M, et al. Psychiatric disorders in relatives of probands with opiate addiction. *Arch Gen Psychiatry.* 1991; 48: 33-42.
- KARNISKI W, BLAIR R C. Topographical and temporal stability of the  $P_{300}$ . *Electroenceph Clin Neurophysiol.* 1989; 72: 373-383.
- PORJESZ B, BEGLEITER H. Human evoked brain potentials and alcohol. *Alcohol Clin Exp Res.* 1981; 5: 304-317.
- PORJESZ B, BEGLEITER H, BIHARI B, et al. Event-related brain potentials to high incentive stimuli in abstinent alcoholics. *Alcohol.* 1987; 4: 283-287.
- COHEN H L, WANG W, PORJESZ B, BEGLEITER H. Auditory  $P_{300}$  in young alcoholics: Regional response characteristics. *Alcohol Clin Exp Res.* 1995; 19: 469-475.
- BEGLEITER H, PORJESZ B, BIHARI B, KISSIN B. Event-related brain potentials in boys at risk for alcoholism. *Science.* 1984; 225: 1493-1496.
- HILL S Y, STEINHAUER S R, PARK J, ZUBIN J. Event-related potential characteristics in children of alcoholics from high density families. *Alcohol Clin Exp Res.* 1990; 14: 6-16.
- POLICH J, POLLOCK V E, BLOOM F E. Meta-analysis of  $P_{300}$  amplitude from males at risk for alcoholism. *Psychol Bull.* 1994, 115: 55-73.
- LUKAS S E, MENDELSON J H, BENEDIKT R A JONES B. EEG, physiologic and behavioral effects of ethanol administration. *NIDA Res Monogr Ser.* 1986; 67: 209-214.
- LU KAS S E. *Topographic brain mapping during cocaine-induced intoxication and self-administration.* Proceedings of the 5th World Congress of Biological Psychiatry. Amsterdam: Elsevier, 1991; 25-29.
- SCHUCKIT M A. Ethanol-induced changes in body sway in men at high alcoholism risk. *Arch Gen Psychiatry.* 1985; 42: 375-379.
- SCHUCKIT M A, IRWIN M. Diagnosis of alcoholism. *Med Clin North Am.* 1988; 72: 1133-1153.
- MANN R E, SOBELL L C, SOBELL M B, PAVAN D. Reliability of a family tree questionnaire for assessing family history of alcohol problems. *Drug Alcohol Depend.* 1985; 15: 61-67.
- RICE J P, REICH T, BUCHOLZ K K, et al. Comparison of direct interview and family history diagnoses of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res.* 1995; 19: 1018-1023.
- LUKAS S E, SHOLAR M, KOURI E, FUKUZAKO H, MENDELSON J H. Marijuana smoking increases plasma cocaine levels and subjective reports of euphoria in male volunteers. *Pharmacol Biochem Behav.* 1994; 48: 715-721.
- REED T E, KALANT H. Bias in calculated rate of alcohol metabolism due to variation in relative amounts of adipose tissue. *J Stud Alcohol.* 1977; 38: 1773-1776.
- MARTIN W R, SLOAN J W, SAPIRA J D, JASINSKI D R. Physiologic, subjective, and behavioral effects of amphetamine, methamphetamine, ephedrine, phenmetrazine, and methylphenidate in man. *Clin Pharmacol Ther.* 1971; 12: 245-258.
- JASPER H H. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroenceph Clin Neurophysiol.* 1958; 10: 371-375.
- SQUIRES K C, DONCHIN E, HERNING R, McCARTHY G. On the influence of task relevance and stimulus probability on event-related-potential components. *Electroenceph Clin Neurophysiol.* 1977; 42: 1-14.
- POLICH J. Task difficulty, probability, and inter-stimulus interval as determinants of  $P_{300}$  from auditory stimuli. *Electroenceph Clin Neurophysiol.* 1987; 68: 311-320.
- MARTÍNEZ RAGA J, LUKAS S E, SHOLAR M, WINES J Jr, ALBECK D B. Efectos conductuales y electrofisiológicos de cocaína en varones voluntarios con y sin antecedentes familiares de alcoholismo. Datos preliminares. *Mapfre Med.* 1996; en prensa.
- MC CAUL M E, TURKKAN J S, SVIKIS D S, BIGELOW G E, CROMWELL C C. Alcohol and drug use by college males as a function of family alcoholism history. *Alcohol Clin Exp Res.* 1990; 14: 467-471.
- WALLACE B C. Crack cocaine smokers as adult children of alcoholics: The dysfunctional family link. *J Subst Abuse Treat.* 1990; 7: 89-100.
- BEGLEITER H, PORJESZ B, BIHARI B, KISSIN B. Event-related brain potentials in boys at risk for alcoholism. *Science.* 1984; 225: 1493-1496.
- STEINHAUER S R, HILL S Y. Auditory event-related potentials in children at high risk for alcoholism. *J Stud Alcohol.* 1993; 54: 408-421.
- JOHNSON R Jr. Auditory and visual  $P_{300}$ s in temporal lobectomy patients: Evidence for modality-dependent generators. *Psychophysiology.* 1989; 26: 633-650.



# BECAS DE ESPECIALIZACIÓN 1998

## OBJETIVO

Estas Becas se convocan con el propósito de facilitar un período de formación y especialización sobre temas relacionados con las áreas de actividad de la Fundación, brindando la posibilidad de intercambiar experiencias entre profesionales iberoamericanos y portugueses. La dotación de estas Becas permiten financiar los gastos de desplazamiento y estancia, para el desarrollo de un programa de actividades formativas por parte de los becarios.

## ÁREAS DE FORMACIÓN Y ESPECIALIZACIÓN

La Fundación MAPFRE MEDICINA ejerce su actividad en los siguientes campos: Formación Profesional de Personas con Discapacidad, Gestión Sanitaria, Medicina Cardiovascular, Medicina del Trabajo, Rehabilitación, Geriatría, Traumatología.

## CONDICIONES PARA OPTAR A LAS BECAS

1. Ser ciudadano de cualquier país iberoamericano o de Portugal.
2. Aceptar las fechas de incorporación establecidas por la Fundación MAPFRE MEDICINA, así como los programas de trabajo y formación.
3. Poseer titulación universitaria.
4. Presentar un proyecto en el que se definen las materias o temas en que se desea recibir formación y especialización, que deberán estar relacionadas con las áreas de actividad de la Fundación.

## CARACTERÍSTICAS DE LAS BECAS

1. La duración del período de formación será de cuatro semanas, durante el último trimestre del año.
2. En base a los acuerdos de colaboración firmados por la Fundación MAPFRE MEDICINA con otras instituciones del ámbito iberoamericano, la Fundación podrá establecer que las Becas se desarrollen en dichas instituciones.
3. La dotación económica de la Beca dependerá del lugar donde se desarrolle: Becas en España: la dotación será de 400.000 ptas. netas, distribuidas en dos asignaciones; Becas en Iberoamérica: la dotación será de 300.000 ptas. netas. En cualquiera de los casos, con la dotación económica de las Becas, los becarios deberán sufragarse los gastos de desplazamientos, estancia y manutención durante el período de la Beca.

## INFORMACIÓN

FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA  
Ctra. Pozuelo a Majadahonda, s/n  
28220 MAJADAHONDA (Madrid) - España  
Tels.: (34-1) 626 57 04 - 626 58 52  
Fax: (34-1) 626 58 25  
e-mail: infomm@mapfremedicina.es  
Internet: <http://www.mapfremedicina.es>

4. La Fundación MAPFRE MEDICINA se hará cargo de las cuotas de inscripción en actividades docentes a las que asista el becario, siempre que hayan sido autorizadas previamente por la propia Fundación.
5. Cada becario estará cubierto por un seguro de enfermedad y accidente durante el período que dure la Beca.
6. La Beca está sujeta a las obligaciones tributarias que marca la Ley Española.

## SOLICITUDES

La tramitación de solicitudes y la selección de candidatos se realizará según el siguiente protocolo:

1. Las solicitudes de Beca deben ser remitidas al domicilio social de la Fundación, en fecha anterior al día 10 de junio de 1998.
2. Se adjuntarán, **en el orden que se indica**, los siguientes documentos:
  - 2.1. Solicitud de Beca con todos los datos cumplimentados.
  - 2.2. Escrito en el que se especifiquen: nivel de conocimientos actuales, futura aplicabilidad de la formación que se pretende recibir y propuesta de las áreas y temas en los que se deseé recibir formación y especialización.
  - 2.3. Curriculum Vitae, en no más de 10 folios.
  - 2.4. Certificación de estudios con calificaciones obtenidas.
  - 2.5. Copia del título universitario.
  - 2.6. En carpeta aparte se presentarán los demás documentos que se deseé, hasta un total de 15.

La Fundación MAPFRE MEDICINA fallará la convocatoria evaluándose todas las solicitudes por medio de un Comité de Expertos en las diferentes áreas. En los casos necesarios, podrá solicitarse ampliación de la información a los candidatos.

El fallo de la Convocatoria se comunicará a partir del día 7 de julio de 1998.

## Valoración psicopatológica de una población laboral activa

### *Psychopathologic valuation of a working population*

Pamplona

Ventura Pérez I.<sup>1</sup>

## RESUMEN

Se realiza un estudio sobre 1.462 personas, a través del Cuestionario de Salud General de Goldberg (GHQ-28 ítems), versión española de Lobo y cols., 1981-1986. Incluyendo trabajadores de las ciudades: Madrid, Córdoba, Burgos y Pamplona; observándose una incidencia de trastornos y por tanto con necesidad de apoyo psicológico de un 18,7% de la población examinada.

**Palabras clave:** Valoración psicopatológica, cuestionario (GHQ-28 ítems), población laboral activa..

Ventura Pérez I  
Valoración psicopatológica de una población  
laboral activa  
*Mapfre Medicina, 1998; 9: 105-114*

## Correspondencia:

Ignacio Ventura Pérez  
Asesoramiento psico-médico  
Pza. S. Juan de la Cadena, 3-bajo  
31008 Pamplona

Fecha de recepción: 31 de enero de 1996

<sup>1</sup> Dr. en Psicología y Especialista en Medicina Interna.

Trabajo financiado por una beca de Fundación MAPFRE Medicina

## INTRODUCCIÓN

Las valoraciones dentro de los reconocimientos médicos en medicina preventiva, no conllevan normalmente un despistaje sobre cuestiones psicológicas, por razones que no han sido debidamente analizadas, pero podríamos incluir entre ellas:

a) La falta de conciencia desde la realidad práctica de la medicina preventiva de los trastornos psicológicos de la persona activa laboralmente.

b) El poder disponer de un elemento válido para la población española, que sea fácil de manejar y cumplimentar por parte del paciente. Además de breve en el tiempo necesario para responder las cuestiones que cada ítem tenga, así como sencillo de interpretar por parte del médico.

En el trabajo realizado por I. Ventura (1991) (1), sobre la valoración de lo psicosomático y social como determinante de la salud en una población activa laboral, ya se vio que la necesidad de ayuda psicológica era una realidad (17,2%) y dependiendo de la tipología social de la población laboral, este apoyo era más necesario.

Por ello, el objetivo del estudio es comprobar la respuesta de los trabajadores ante un cuestionario de interés psicológico, tanto a nivel de cuestiones en relación a su salud (2), como en la aceptación del cuestionario en sí, para valorar si la incidencia de alteraciones psicológicas en los reconocimientos habituales podría requerir una sistematización de despistaje en relación a las alteraciones psicológicas.

Finalmente, la idea inicial al realizar el estudio fue hacerlo sobre 2.000 casos, 500 cada una de las siguientes ciudades españolas: Madrid, Burgos, Córdoba y Pamplona. Sin embargo, los cuestionarios se quedaron en 1.462, ya que dificultades de trabajo, tanto en Madrid como en Burgos, sólo permitieron la realización del 73,1% de la muestra fijada.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Descripción de la muestra

El número de individuos reclutados e incluidos ha sido de 1.462, es decir, un 73,1% del total de casos a reclutar ( $N = 2.000$ ). Sin embargo, por no tratarse de un tamaño muestral predeterminado estadísticamente y por tratarse de un estudio ob-

**TABLA I. Distribución de casos por ciudades**

	N.º de casos obtenidos	N.º de casos a reclutar	Porcentaje reclutado
Pamplona	500	500	100%
Córdoba	500	500	100%
Madrid	377	500	75,40%
Burgos	85	500	17%

**TABLA II. Otros datos descriptivos generales de la muestra**

	Media	Desviación típica	Valor mín.	Valor máx.
Peso (kg)	73,7	13,35	38	133
Talla (cm)	170,4	8,48	133	195
PAS (mm Hg)	119,0	12,82	80	190
PAD (mm Hg)	74,6	9,09	50	130

servacional, se considera suficiente el número de casos obtenidos ( $N = 1.462$ ).

La edad media de estos 1.462 individuos ha sido de  $37,4 \pm 9,92$  años, con un valor mínimo de 18 y un valor máximo de 65 años.

En cuanto al sexo, 71,8% (1.049/1.462) son varones, un 25,6% (375/1.462) mujeres, y en el 2,6% restante (38/1.462) no consta el sexo.

El resto de las características generales se resumen en la Tabla II.

### Metodología

La realización del cuestionario se ha hecho previo al reconocimiento médico, aprovechando el tiempo de espera que transcurre entre uno y otro. Consideramos que el llenado del GHQ-28 ítems cuesta, por término medio, de cinco a diez minutos, aunque lógicamente este tiempo se puede ver incrementado si el nivel cultural del individuo es bajo, o disminuido si la preparación del que contesta el cuestionario es alta (3).

Las instrucciones de llenado son muy sencillas, se limitan a poner una raya sobre la respuesta que más se ajuste a su realidad en el momento de hacer el cuestionario.

La corrección también es muy fácil, solamente consiste en contar los ítems señalados en las

dos respuestas de la derecha. Por ejemplo, en las preguntas:

A.1. ¿Se ha sentido perfectamente bien de salud y en plena forma?

Mejor que Igual que Peor que Mucho peor  
lo habitual lo habitual lo habitual que lo habitual

A.2. ¿Ha tenido la sensación de que necesita un reconstituyente?

No, en No más que Bastante más Mucho más  
absoluto lo habitual que lo habitual que lo habitual

Por tanto, es necesario contar cada línea trazada en las dos últimas respuestas correspondientes a cada pregunta, y, cuando las respuestas anotadas entre las dos últimas posibilidades sean cinco o más de cinco, se considera que el individuo tiene necesidad de ayuda psicológica. Por lo tanto, tendríamos que pensar en la posibilidad de apoyar al paciente que presenta estos datos (4, 5).

### Diseño de la base de datos

A partir de los cuestionarios planteados a cada individuo, se ha definido una adecuada estructura de variables, siendo éstas de dos tipos:

A) Numéricas.

B) Numéricas con formato de categorías: cada número corresponde a una categoría de la variable.

#### A) Variables numéricas

Se han definido un total de once variables de este tipo; en cada una de ellas se ha especificado la anchura y la posición decimal.

Ejemplo: peso formato F3.1. La anchura de la variable es de tres números con la posibilidad de un decimal. Las variables numéricas han sido: número de ficha, peso, talla, presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), edad y puntuaciones A, B, C, D y global.

#### B) Variables numéricas con formato de categorías o variables cualitativas

Se han definido un total de 29 variables; en cada una de ellas se especifica también la anchura de la variable, así como la etiqueta o categoría que corresponde a cada valor numérico.

Ejemplo: Sexo Formato F1

Valor	Etiqueta
1	Varón
2	Mujer

La anchura es de 1, siendo varones los de valor 1 y mujeres los de valor igual a 2.

Las variables cualitativas definidas han sido: Sexo, A1 a A7, B1 a B7, C1 a C7 y D1 a D7 (cada uno de los apartados del cuestionario de salud general de Goldberg).

Una vez definida la base de datos, se ha procedido a la introducción de las fichas y posterior depuración lógica de los datos, esta última mediante la observación de los valores mínimos y máximos. En el caso de detectarse un valor ilógico (por ejemplo un peso máximo de 1.000), se comprueba dicho valor en la ficha, y si es erróneo, se corrige en la base de datos; si figurase como tal en la ficha, y se tratara de un valor imposible o inviable, se transformaría en ausencia en la base de datos y se indicaría en un apartado de depuración en el fichero.

### Estadística descriptiva

La estadística descriptiva se ha calculado de forma global y por grupos de sexo (varón, mujer) y edad (18-35 años, 36-45 años y > de 45 años).

Se han diferenciado tres tipos de variables para el cálculo de los datos descriptivos:

A) Variables numéricas.

B) Variables numéricas ordinales.

C) Variables cualitativas.

#### A) Variables numéricas (edad, peso, talla y presiones arteriales)

Se han calculado la media, desviación típica, error estándar de la media, valores mínimo y máximo, y el número de observaciones válidas y perdidas (ausencias).

#### B) Variables numéricas ordinales (puntuaciones A, B, C, D y global)

Se trata de variables numéricas obtenidas a partir de valores de un test cualitativo, por lo que la única propiedad matemática aplicable es la del orden, y el uso de valores numéricos no implica que se puedan aplicar otras propiedades de los números.

En este tipo de variables se utiliza pruebas no paramétricas y, por tanto, para describirlas se han utilizado la mediana, moda, percentiles 25 y 75, valores mínimo y máximo y el número de observaciones válidas y perdidas (ausencias). Asimis-

mo, se incluye una tabla de frecuencias (absoluta, relativa y relativa acumulada) de las puntuaciones obtenidas.

#### C) Variables cualitativas (sexo, A1 a A7, B1 a B7, C1 a C7 y D1 a D7)

Para este tipo de variables, se ha construido una tabla de frecuencias que calcula, para cada categoría, la frecuencia absoluta, la frecuente relativa porcentual y la relativa porcentual acumulada. También se incluye el número de casos válidos y perdidos (ausencias).

#### Estadística analítica

Para el análisis de asociación entre variables cualitativas, se ha utilizado la prueba de chi-cuadrado de Pearson. Y se ha utilizado la prueba de la U de Mann-Whitney para detectar diferencias en el caso de variables no paramétricas.

Todo ello, diseño de la base de datos, estadísticas descriptivas y analítica, se ha realizado con el programa estadístico SPSS para Windows, versión 6.0.1.

#### RESULTADOS

A cada individuo se le han planteado los 28 ítems que contiene el Cuestionario de Salud General de Goldberg; estos 28 ítems se dividen en cuatro apartados (A, B, C y D), y, a partir de los resultados de cada uno de ellos, se han calculado las puntuaciones totales por apartados (A, B, C y D) y la puntuación total global (A + B + C + D). En la Tabla III se recogen los datos descriptivos referentes a dichas puntuaciones. En todos los apartados la puntuación más frecuente ha sido de 0.

Por otra parte, se ha calculado el número de individuos que, en cada uno de estos apartados y en el global, han obtenido una puntuación > 5 (Tabla IV).

Observamos como la mayor frecuencia absoluta (109) coincide con el apartado B (subescala B del cuestionario), que hace referencia al componente ansioso, lo cual indica que solamente en función de la ansiedad existen 7,5% de personas que necesitan ayuda psicológica.

También el apartado A (67 frecuencia absoluta) nos aporta un dato significativo, ya que esta subescala que la podemos relacionar con los síntomas orgánicos de origen diverso, también ge-

**TABLA III. Datos descriptivos de las puntuaciones**

	Mediana	Q3-Q1	Mínima puntuación	Máxima puntuación
Total A	0	1	0-72,0% (1052/1462)	7-1,0% (14/1462)
Total B	0	1	0,68,3% (999-1462)	7-1,7% (25/1462)
Total C	0	0	0-76,9% (1124/1462)	7-0,3% (5/1462)
Total D	0	0	0-89,5% (1308/1462)	7-0,1% (2/1462)
Total global	0	3	0-52,7% (771/1462)	25-0,1% (2/1462)

**TABLA IV**

	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (p < 0,05)	Intervalo de confianza (p < 0,05)
Apartado A	67	4,6% (67/1462)	3,5-5,7%
Apartado B	109	7,5% (109/1462)	6,2-8,9%
Apartado C	29	2,0% (29/1462)	1,3-2,7%
Apartado D	10	0,7% (10/1462)	—
Global	274	18,7% (274/1462)	16,7-20,7%

nera un 4,6% de personas con problemas necesitados de ayuda profesional.

Sin embargo, lo que queremos destacar es la cifra global (274 frecuencia absoluta), que con un 18,7% de puntuación de 5 o más de 5, nos pone en la verdadera cuestión que se nos plantea en el estudio: la necesidad de hacer un despistaje de los casos de afectación psicológica. Puesto que si de una muestra de 1.462 trabajadores en activo, teóricamente en buen estado de salud, necesita ayuda un 18,7%, debemos tomar conciencia de que sería muy interesante introducir dentro de los reconocimientos un elemento de discriminación psicológica, sencillo en su manejo y de fiabilidad contrastada para poder realizar una verdadera labor preventiva, tanto a nivel orgánico como psicológico (6).

Por otro lado, tenemos que el apartado C (subescala C: disfunción social), presenta una frecuencia absoluta de 29, lo que supone un 2% que indica la dificultad social de este grupo. En el apartado D (subescala D: depresión), tenemos una frecuencia absoluta de 10, lo que supone un 0,7%.

Además, vemos cómo existe un 7% de los trabajadores con una puntuación igual o superior a 10 (Tabla V), lo que supone que la patología presentada es más intensa y, por tanto, aunque solamente fuera por el 7%, urge la necesidad de detectar trastornos en la esfera psíquica (7).

Si analizamos la Tabla VI, vemos cómo las subescalas que determinan la mayor puntuación son A y B, donde A + B en frecuencia absoluta representa 231, lo cual supone un 15,8%.

Además, es destacable también la suma de B + C, que supone 166 (11,4% frecuencia relativa). También debemos considerar A + C (9,2%) y B + D, que, con una frecuencia absoluta de 133, supone un 9,1%.

A la vista de los resultados, vemos cómo dentro de los datos, es la subescala B (ansiedad) la que más significación tiene dentro de los mismos.

**TABLA V**

	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (p < 0,05)	Intervalo de confianza (p < 0,05)
Global	102	7,0% (102/1462)	5,7%-8,3%

**TABLA VI**

	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (p < 0,05)	Intervalo de confianza (p < 0,05)
A + B	231	15,8% (231/1462)	13,9-17,7%
A + C	135	9,2% (135/1462)	7,7-10,7%
A + D	98	6,7% (98/1462)	5,4-8,0%
B + C	166	11,4% (166/1462)	9,8-13,0%
B + D	133	9,1% (133/1462)	7,6-10,6%
C + D	53	3,6% (53/1462)	2,6-4,6%

Por otro lado, se ha estudiado la relación entre una serie de ítems del cuestionario Goldberg y en todos los casos se ha detectado asociación estadísticamente significativa con  $p < 0,001$ .

Los ítems elegidos han sido los siguientes:

**A1-B1.** Asociación entre «se ha sentido perfectamente bien de salud y en plena forma» y «sus preocupaciones le han hecho perder mucho sueño».

Cuando la persona contesta «mejor que lo habitual» o «igual que lo habitual», también en B1 responde «no, en absoluto» o «no más que lo habitual». Por el contrario, si la respuesta es «peor que lo habitual» o «mucho peor que lo habitual», también en B1 responde «bastante más que lo habitual» y «mucho más que lo habitual».

Es decir, existe una significación estadística en cuanto a respuesta, si son positivas se asocian en el otro ítem con positivo y, por el contrario, si en el primer ítem son negativas, también en el elemento a relacionar son negativas.

**A1-C7.** Asociación entre «se ha sentido perfectamente bien de salud y en plena forma» y «ha sido capaz de disfrutar sus actividades normales de cada día».

**B1-C6.** Asociación entre «sus preocupaciones le han hecho perder mucho sueño» y «se ha sentido capaz de tomar decisiones».

**B2-C6.** Asociación entre «ha tenido dificultades para seguir durmiendo de un tirón toda la noche» y «se ha sentido capaz de tomar decisiones».

**B5-D3.** Asociación entre «se ha asustado o ha tenido pánico sin motivo» y «ha tenido el sentimiento de que la vida no merece la pena vivirse».

**B5-D4.** Asociación entre «se ha asustado o ha tenido pánico sin motivo» y «ha pensado en la posibilidad de quitarse de en medio».

**B5-D5.** Asociación entre «se ha asustado o ha tenido pánico sin motivo» y «ha notado que a veces no puede hacer nada porque tiene los nervios desquiciados».

**C2-B3.** Asociación entre «le cuesta más tiempo hacer las cosas» y «se ha notado constantemente agobiado y en tensión».

**C2-B4.** Asociación entre «le cuesta más tiempo hacer las cosas» y «se ha sentido con los nervios a flor de piel y malhumorado».

**C4-C6.** Asociación entre «se ha sentido satisfecho con su manera de hacer las cosas» y «se ha sentido capaz de tomar decisiones».

**C5-C6.** Asociación entre «ha sentido que está jugando un papel útil en la vida» y «se ha sentido capaz de tomar decisiones».

Para el análisis de estos ítems se ha utilizado la prueba de chi-cuadrado.

En segundo lugar, se ha analizado si existen diferencias en las puntuaciones parciales (A, B, C y D) obtenidas entre los individuos con puntuación total < 5 y puntuación total > 5. En todos los casos, se han detectado diferencias estadísticamente significativas con  $p < 0,001$ , es decir, los individuos con puntuación total > 5 obtienen mayores puntuaciones parciales que los individuos con puntuación < 5. Los resultados se reflejan en la Tabla VII.

Para este análisis, se ha utilizado la U de Mann-Whitney, por tratarse de variables ordinales que requieren pruebas no paramétricas para su estudio.

Por último, se ha estudiado si existe asociación o relación entre el hecho de obtener una puntuación global < 10 o > 10, y cada uno de los ítems del apartado D del cuestionario de Goldberg. En todos los casos, se ha detectado asociación estadísticamente significativa con  $p < 0,001$ : Los individuos con puntuación global < 10 se asocian con respuestas «no, en absoluto» en los ítems del apartado D; y los individuos con puntuación > 10, se asocian con respuestas del tipo «no más que lo habitual» y «bastante más que lo habitual».

Para este tercer análisis, también se ha utilizado la prueba de chi-cuadrado.

Observamos cómo los resultados en Goldberg (8) total con puntuaciones mayores de 10, reflejan una tendencia a la depresión, puesto que es significativo ( $p < 0,001$ ) que se asocien las respuestas con «bastante más que lo habitual», cuando los ítems de la subescala D nos reflejan muy claramente un trastorno depresivo. Ello hace que sea un dato a considerar cuando un 7% de los trabajadores del estudio tienen resultados por encima de 10.

Siguiendo con el análisis de resultados, observamos como el sexo es un factor que diferencia claramente en esta muestra en cuanto puntuación que el total del Goldberg. Las mujeres (375/1462), nos dan un 27,3% de 5 o más de 5; por

otro lado, los varones (1049/1462), obtienen un 16,3% lo cual implica una diferencia que es importante y que convendría valorar en su justa dimensión, profundizando más en un estudio próximo (Tabla VIII).

Sin embargo, las edades no marcan una diferencia en los resultados sobre el total (con puntuaciones de 5 o más de 5) (Tabla IX).

Como el estudio se ha realizado en cuatro ciudades (Burgos, Córdoba, Madrid, Pamplona), observamos ahora los resultados pertenecientes a cada población, excepto la de Burgos, pues no tenemos datos suficientes para la realización del trabajo específico.

## CÓRDOBA

### Descripción de la muestra

El número de individuos reclutados e incluidos en Córdoba para estudio ha sido de 500, es decir, el 100% del total de casos a reclutar en esta ciudad ( $n = 500$ ). Del tamaño total del estudio ( $n = 1.462$ ), los 500 individuos reclutados en Córdoba suponen un 34,2%.

Los datos vienen reflejados en la Tabla X.

La edad media de estos 500 individuos ha sido de  $36,8 \pm 8,65$  años, con un valor mínimo de 18 y un valor máximo de 63 años. En cuanto al sexo, 64,0% (320/500) son varones, 29,6% (148/500) mujeres y en el 6,4% (32/500) no consta el sexo.

El resto de las características generales recogidas se resumen en la Tabla XI.

TABLA VIII

Sexo	Frecuencia absoluta	Goldberg total %
Varón	1049/1462	16,30%
Mujer	375/1462	27,30%

TABLA IX

Edad	18-31 años	31-45 años	más de 45 años
Total	17,70%	18,50%	18,70%
Goldberg			

TABLA VII

Puntuación	Puntuación total < 5		Puntuación total > 5			
	N	Media	Mediana	N	Media	Mediana
A	1143	0,22	0	274	3,01	3
B	1143	0,29	0	274	3,74	4
C	1143	0,13	0	274	1,75	1
D	1143	0,29	0	274	0,75	0

TABLA X. Reclutamiento de casos en Córdoba

Córdoba	N.º de casos obtenidos	N.º de casos a reclutar	Porcentaje sobre la muestra total (n = 1.462)	
			reclutado	muestra total
	500	500	100%	34,20%

TABLA XI. Datos descriptivos generales de la muestra de Córdoba

	Media	Desviación típica	Valor mín.	Valor máx.
Peso (kg)	72,6	13,67	41	133
Talla (cm)*	181	1,41	180	182
PAS (mm Hg)	115,3	11,4	90	180
PAD (mm Hg)	74,6	9,35	60	130

\* El tamaño muestral es de 2.

TABLA XII

	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Intervalo de confianza (p < 0,05)
Apartado A	23	4,6% (23/500)	2,8-6,4%
Apartado B	35	7,0% (35/500)	4,4-9,6%
Apartado C	9	1,8% (9/500)	0,6-3,0%
Apartado D	6	1,2% (6/500)	—
Global	101	20,2% (101/500)	16,7-23,7%

Los resultados respecto del cuestionario Goldberg son: puntuación > /5 (Tabla XII).

Por comparación con los datos obtenidos en la muestra total, se observan similares porcentajes en todos los apartados parciales A, B, C y D, y en global, si bien en estos dos últimos los porcentajes son ligeramente superiores en los individuos de Córdoba.

En la Tabla XIII figuran dichos porcentajes y los obtenidos en Córdoba.

TABLA XIII

	Porcentajes muestra total (n = 1462)	Porcentajes Córdoba (n = 500)
Apartado A	4,60%	4,60%
Apartado B	7,50%	7,00%
Apartado C	0,40%	1,80%
Apartado D	0,70%	1,20%
Global	18,70%	20,20%

Siguiendo la misma metodología que con la muestra total, observamos que los resultados son similares a excepción de que en el análisis de variables, observamos que la relación B1-C6 también se detecta asociación significativa, pero con una probabilidad de error mayor ( $p < 0,01$ ) y, en el caso de B2-C6, no se detecta asociación estadísticamente significativa ( $p = 0,9893$ ), resto de asociaciones son semejantes al resultado de la muestra total.

## MADRID

### Descripción de la muestra

El número de individuos reclutados e incluidos en Madrid para el estudio ha sido de 377, es decir, el 75,4% del total de casos a reclutar en esta ciudad ( $n = 500$ ). Del tamaño total del estudio ( $n = 1.462$ ), los 377 individuos reclutados en Madrid suponen un 25,8%.

Los datos vienen reflejados en la Tabla XIV.

La edad media de estos 377 individuos ha sido de  $37,9 \pm 10,20$  años, con un valor mínimo de 19 y un valor máximo de 65 años. En cuanto al sexo, 65,3% (246/377) son varones; el 33,7% (125/377) mujeres y en el 1,6% restante (6/377) no consta el sexo.

El resto de las características generales recogidas se resumen en la Tabla XV.

Los resultados respecto al cuestionario de Goldberg son: puntuación > /5 (Tabla XVI).

Por comparación con los datos obtenidos en la muestra total, se observan mayores porcentajes en los apartados parciales, A, B y C, y en el global; en el apartado D se obtienen porcentajes similares. Destacar el elevado porcentaje obtenido en el apartado global, que es debido a los mayores porcentajes del resto de los apartados. En la Tabla XVII figuran dichos porcentajes y los obtenidos en Madrid.

**TABLA XIV. Reclutamiento de casos en Madrid**

	N.º de casos obtenidos	N.º de casos a reclutar	Porcentaje sobre la muestra total (n = 1.462)
Madrid	377	500	75% 25,80%

**TABLA XV. Datos descriptivos generales de la muestra de Madrid**

	Media	Desviación típica	Valor mín.	Valor máx.
Peso (kg)	72,7	13,82	38	118
Talla (cm)*	169,7	8,84	142	195
PAS (mm Hg)	119,8	13,97	80	180
PAD (mm Hg)	74,1	10,74	50	110

**TABLA XVI**

	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Intervalo de confianza (p < 0,05)
Apartado A	28	7,4% (28/377)	4,8-10,0%
Apartado B	25	10,1% (38/377)	7,1-17,1%
Apartado C	13	3,4% (13/377)	1,6-5,2%
Apartado D	2	0,5% (2/377)	—
Global	90	23,9% (90/377)	19,6-28,2%

**TABLA XVII**

	Porcentajes muestra total (n = 1.462)	Porcentajes Madrid (n = 500)
Apartado A	4,60%	7,40%
Apartado B	7,50%	10,10%
Apartado C	0,40%	3,40%
Apartado D	0,70%	0,50%
Global	18,70%	23,90%

El análisis de variables se mantiene exactamente igual que con la muestra total, resultando todas las asociaciones expuestas significativas estadísticamente con  $p < 0,001$ .

### PAMPLONA

#### Descripción de la muestra

El número de individuos reclutados e incluidos en Pamplona para el estudio ha sido de 500, es decir, el 100% del total de casos a reclutar en esta ciudad ( $n = 500$ ). Del tamaño total del estudio ( $n = 1.462$ ), los 500 individuos reclutados en Pamplona suponen un 34,2%.

Los datos vienen reflejados en la Tabla XVIII.

La edad media de estos 500 individuos ha sido de  $37,4 \pm 10,83$  años, con un valor mínimo de 18 y un valor máximo de 63 años. En cuanto al sexo, 87,4% (437/500) son varones, y el 12,6% restante (63/500) mujeres.

El resto de las características generales recogidas se resumen en la Tabla XIX.

Los resultados respecto al cuestionario de Goldberg son: puntuación  $> /5$ .

Por comparación con los datos obtenidos en la muestra total, se observan menores porcentajes en todos los apartados parciales A, B, C y D, y en el global. En la Tabla XXI figuran dichos porcentajes y los obtenidos en Pamplona.

**TABLA XVIII. Reclutamiento de casos en Pamplona**

	N.º de casos obtenidos	N.º de casos a reclutar	Porcentaje sobre la muestra total (n = 1.462)
Pamplona	500	500	100% 34,20%

**TABLA XIX. Datos descriptivos generales de la muestra de Pamplona**

	Media	Desviación típica	Valor mín.	Valor máx.
Peso (kg)	75,6	12,44	41	114
Talla (cm)*	171,8	7,74	147	190
PAS (mm Hg)	122	11,83	90	190
PAD (mm Hg)	75,5	6,9	60	100

**TABLA XX**

	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Intervalo de confianza (p < 0,05)
Apartado A	12	2,4% (12/500)	1,1-3,7%
Apartado B	25	5,0% (25/500)	3,1-6,9%
Apartado C	2	0,4% (2/500)	—
Apartado D	2	0,4% (2/500)	—
Global	62	12,4% (62/500)	9,5-15,3%

**TABLA XXI**

	Porcentajes muestra total (n = 1.462)	Porcentajes Madrid (n = 500)
Apartado A	4,60%	7,40%
Apartado B	7,50%	10,10%
Apartado C	0,40%	3,40%
Apartado D	0,70%	0,50%
Global	18,70%	23,90%

Respecto del análisis de variables, tenemos que anotar la no significación estadística del binomio B2-C6, dando una  $p = 0,072$ , siendo la única asociación no significativa, el resto es igual a la muestra general.

### DISCUSIÓN

Los resultados del estudio nos llevan a considerar lo siguiente:

1. La población laboral tiene una necesidad de ayuda psicológica que se sitúa en 18,7%. Dato significativo por sí mismo.
2. Esto justifica, en nuestra opinión, la introducción de un mecanismo de despistaje de patología psicológica en los reconocimientos médicos (9).
3. Que el mayor porcentaje dentro del cuestionario de Goldberg viene dado por la subescala de ansiedad en la muestra total. Lo cual viene ratificado por los estudios específicos de cada ciudad donde se ha recogido la muestra, así por

ejemplo nos da una frecuencia relativa en B de 10,1% en Madrid. Resultado netamente superior a la total, sin embargo, Córdoba y Pamplona se sitúan por debajo, en porcentaje, de la muestra total.

4. Por otro lado, la puntuación total Goldberg de la muestra (18,7%) viene superado por Madrid (23,9%) y Córdoba (20,2%), no así por Pamplona (12,4%).

5. Existe un dato que requiere nuestra atención, como es el que un 27,3% de las mujeres tienen una puntuación total del Goldberg positiva, mientras que en los hombres el dato supone un 16,3%. La diferencia es notable, sin embargo, la muestra de 375 mujeres y 1.049 hombres sobre un total de 1.462, puede alterar el resultado si consideramos el sexo como elemento referencial (10).

6. El Cuestionario de Salud General de Goldberg (28 ítems), versión española de Lobo y cols., 1981-1986. Ha resultado un elemento fácil de llenar y no ha generado rechazo en los trabajadores a los cuales se les decía que contestaran el cuestionario.

7. El tiempo medio de llenado es de cinco minutos, aunque los umbrales máximo y mínimo dependerán del tipo de persona y de su preparación.

8. Pensamos que el cuestionario tiene unas características que lo hacen de utilidad para el despistaje de trastornos psicológicos dentro del reconocimiento médico habitual en medicina preventiva.

9. También en el análisis de variables se ha visto confirmada una significación estadística entre ítems del cuestionario, que podría tener relación con el mundo laboral y que sería necesario ampliar su estudio.

10. Debido a que la muestra utilizada no tenía definición de categorías, ni especificamos en el tipo de empresas, sería conveniente realizar una investigación más amplia para determinar los sectores donde la patología psicológica es más significativa.

### Agradecimientos

A la doctora Dña. Isabel Hernández (A. Estadística), por su participación en este estudio desde la estadística.

A los doctores D. Pedro J. Caballero Vallés (Madrid), D. Antonio Meléndez López (Córdoba), D. Juan Cruz Irazabal Navas (Burgos), por su colaboración en hacer posible el estudio en sus centros.

A Dña. Esther Herrera, por la introducción de los datos y colaboración en la ejecución final.

## BIBLIOGRAFÍA

1. VENTURA PÉREZ I. *Valoración de lo psicosomático y social como determinante de la salud en una población activa laboral*. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Madrid, 1991.
2. DE LAS CUEVAS CASTRESANA C, DE LA FUENTE PORTERO J A, ALVIANI RODRÍGUEZ-FRANCO M, RUIZ-BENÍTEZ DE LUGO COMYN A, COUDURAS SÁNCHEZ E, GONZÁLEZ DE GUILLERMO T., MOUJIR MOUJIR A, RODRÍGUEZ DELGADO M T. Desgaste profesional y clima laboral en Atención Primaria. *MAPFRE Medicina*. 1995; vol 6, n.º 1.
3. GOLDBERG D P. *The cese of screening questionnaires by family doctors*. Proceedings of the VII Congress of Psychiatry, 1983.
4. LOBO A, PÉREZ ECHEVERRÍA, ARTAL M H, MIRANDA J, BUENO M, RUBIO MONTESINOS L. *Sensibilidad, especificidad y utilidad del GHQ de 28 items en escalas. Estudio experimental en nuestro medio*. XV Congreso de la Sociedad Española de Psiquiatría, 1983.
5. LOBO A, PÉREZ ECHEVERRÍA, ARTAL J. Validity of the Scaled version of the General Health Questionnaire (GHQ-28 items) in a Spanish Population. *Psychological Medicine*. 1986; 1325-140.
6. HOBI V, GERHARD U, GUTZWILLER F. A report on experience using Goldberg's (General Health Questionnaire). *Schweiz Rundsch Med Prax*. 1989; feb 78 (9): 219-225.
7. TARNOPOLSKY A, HAND D J, MCLEAN E K, ROBERTS H, WIGGINS R D. Validity and use of a Screening Questionnaire (GHQ) in the Community-British. *Journal of Psychiatry*. 1979; 134: 508-515.
8. GOLDBERG D P. A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychological Medicina*. 1979; 1398-145.
9. KALIMO R, ELBATAWI M A, COOPER C L. *Factores psicosociales en el trabajo y su relación con la salud* (comp.). OM Salud, 1988.
10. MARTÍN SÁNCHEZ A, TORRES FERNÁNDEZ M M. El absentismo por ILT en la gestión de Recursos Humanos de los centros sanitarios públicos. *MAPFRE Medicina*. 1995; vol 6, n.º 2.



## FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA

ÁREA DE NEUROCIENCIAS

V REUNIÓN SOBRE DAÑO CEREBRAL Y CALIDAD DE VIDA

### EPILEPSIA AVANZANDO EN CONOCIMIENTOS Y APORTACIONES

Madrid, 26 y 27 de noviembre de 1998

#### TEMAS

##### INVESTIGACIÓN ACTUAL EN EPILEPSIA

Farmacología clínica  
Morfología/anatomía  
Neurofisiología

##### CLÍNICA Y TERAPÉUTICA

Neuropatología de la epilepsia  
Clínica  
Neruopsiquiatría y epilepsia  
Neuropsicología

##### EPILEPSIA EN EL NIÑO

Integración y adaptación escolar  
Rendimiento  
Socialización

##### INTEGRACIÓN SOCIAL Y LABORAL

Dimensión médico-legal  
Tráfico  
Asociación de afectados  
Trabajo y epilepsia

#### INFORMACIÓN E INSCRIPCIONES

Sra. Susana Huertas Martínez  
Tel.: (91) 626 57 21 - Fax: (91) 626 58 25

## Aplicación de la Medida de la Independencia Funcional (FIM) y los Grupos Relacionados con la Función (FRGs): relación con estancia y coste hospitalario en lesionados medulares

### *Application of Functional Independence Measurement (FIM) and Function Related Groups (FRGs): relationship with hospital stay and cost in patients with bone marrow lesions*

\* Unidad de Lesionados Medulares

Hospital Juan Canalejo (A Coruña)

\*\* Departamento de Medicina Preventiva

Universidad de Santiago de Compostela

Juan García F. J.\*

Montoto Marqués A.\*

Salvador de la Barrera S.\*\*

Figueiras Guzmán A.\*\*

#### RESUMEN

Los Grupos Relacionados con la Función [Functional Related Groups (FRGs)], y posteriormente una variante de éstos, los FIM-FRGs, que incorporan la escala funcional FIM (Functional Independence Measurement), son una variante de los DRGs más adecuada para pacientes de rehabilitación. El objetivo de este trabajo es el desarrollo de FIM-FRGs en pacientes con lesión medular e intentar valorar su posible aplicación en el coste del tratamiento hospitalario de dichos pacientes.

La muestra de pacientes está constituida por los pacientes lesionados medulares ingresados en nuestra Unidad durante el período comprendido entre agosto de 1994 y diciembre de 1995. Para la utilización de los recursos se usa la estancia media como la variable dependiente, además se utilizan otras variables independientes para ver qué influencia tienen sobre la estancia media. Inicialmente se agrupan los pacientes en categorías diagnósticas basadas en el tipo de lesión neurológica, posteriormente para el desarrollo del sistema de clasificación de usan como variables la edad, estado funcional al ingreso y al alta (FIM al ingreso y al alta) y el cambio en el estado funcional (FIM diferencial). Se utiliza un modelo empírico para determinar los predictores de la estancia media aplicando un análisis estadístico de regresión y para la división de los grupos un algoritmo de clasificación. Del total de 174 pacientes ingresados en ese período, sólo se incluyeron 88, quedando el resto excluido por diferentes causas. Los 88 pacientes se clasificaron en 5 FIM-FRGs. La proporción de variabilidad explicada por los FIM-FRGs en la estancia media en nuestro estudio es del 53% ( $R^2$  ajustada = 0,53841) y la  $R^2$  explicada usando todas las variables fue 61% ( $R^2$  ajustada = 0,61646).

Este sistema de clasificación de grupos funcionales tendría varias aplicaciones: podrían formar la base para un sistema de financiación a los servicios de rehabilitación médica, asignando un valor a cada grupo en función de la estancia y funcionalidad alcanzada; aplicación en la planificación, la investigación de resultados y la calidad de los servicios de rehabilitación.

**Palabras clave:** Lesión medular, estancia media, coste, grupos relacionados con la función (FRGs).

Juan García F J, Montoto Marqués A, Salvador de la Barrera S, Figueiras Guzmán A

Aplicación de la Medida de la Independencia Funcional (FIM) y los Grupos Relacionados con la Función (FRGs): relación con estancia y coste hospitalario en lesionados medulares

Mapfre Medicina, 1998; 9: 115-124

#### Correspondencia:

Dr. Francisco Javier Juan García  
Unidad de Lesionados Medulares  
Hospital Juan Canalejo  
As Xubias, 84  
15006 A Coruña

Function Related Groups (FRGs) and lately a new version of them (FIM-FRG) incorporating the FIM functional scale (Functional Independence Measurement), are a variant of DRGs more suitable for rehabilitation patients. The purpose of this study is to develop FIM-FRG in patients with bone marrow injury and to try to assess its potential application to the cost of hospital treatment of these patients.

The sample consists of patients with bone marrow lesions admitted to our unit from August 1994 to December 1995. The mean stay is used as the dependent variable for resource utilization, and other independent variables are also used to see their influence on the mean stay. Patients are initially grouped in diagnostic categories based on the type of neurological lesion, after which age, functional status on admission and discharge (admission and discharge FIM), and change in functional status (differential FIM) are used as variables to develop the classification system. An empirical model is used to establish the predictors of the mean stay by applying a statistical regression analysis, and a classification algorithm is applied for group division. Of a total of 174 patients admitted in this period, only 88 were included, the remainder being excluded for different reasons. The 88 patients were classified into 5 FIM-FRGs. The rate of variability in the mean stay accounted for by FIM-FRGs in our study is 53% ( $R^2$  adjusted = 0,53841) and the  $R^2$  accounted for when all variables were used was 61% ( $R^2$  adjusted = 0,61646).

This classification system of functional groups would have several applications: it could be the base for a system to find medical rehabilitation services, assigning a value to each group on the basis of stay and functionality achieved; application to planning, and research on results and quality of the rehabilitation services.

**Key words:** Bone marrow injury, mean stay, cost, function related groups (FRGs).

Juan García F J, Montoto Marqués A, Salvador de la Barrera S, Figueiras Guzmán A

Application of Functional Independence Measurement (FIM) and Function Related Groups (FRGs): relationship with hospital stay and cost in patients with bone marrow lesions

Mapfre Medicina, 1998; 9: 115-124

Fecha de recepción: 20 de enero de 1997

## INTRODUCCIÓN

Desde principios de los años 70 el coste de la asistencia socio-sanitaria a los lesionados medulares es un apartado de constante preocupación para las estructuras sanitarias de países como Estados Unidos, donde los aspectos económicos son la primera prioridad; uno de los factores decisivos en ese país para la organización de los modelos sanitarios de atención a los lesionados medulares es la reducción de su coste al disminuir la morbilidad de los pacientes tratados en centros especializados. Este factor económico ha cobrado mayor importancia al establecer determinadas compañías aseguradoras unas tarifas para la atención de pacientes traumatizados, lo que ha supuesto la proliferación de estudios del coste real de la asistencia a los politraumatizados y lesionados medulares, y los parámetros que influyen en su variación (1-3).

Surgieron así, para racionalizar los costes de los sistemas sanitarios, los sistemas de clasificación *case-mix*. Los *case-mix* son sistemas de clasificación de pacientes que relacionan cada tipo de paciente con la cantidad de recursos consumidos en relación con la estancia hospitalaria, el coste del episodio médico o los costes de los servicios diarios. Evidentemente, aunque cada paciente es único, muchos grupos de pacientes comparten ciertos aspectos que determinan terapéuticas y uso de recursos sanitarios similares. Hay diversas mediciones *case-mix* para cuidados agudos, cuidados crónicos, psiquiatría, rehabilitación, etc. (4). Aunque la aplicación más importante para la que fueron concebidos estos sistemas es el ajuste del coste a la complejidad de los pacientes tratados en los servicios de un hospital, tienen, sin embargo, otras utilidades múltiples, tales como, poder representar las características de una población para un plan sanitario, manejo de presupuestos, mejora de la calidad, etc. Además, cuando se aplican en el manejo clínico de especialidades como la rehabilitación, pueden acentuar los esfuerzos terapéuticos de modo que se consigan los mejores resultados para los pacientes.

El más conocido de estos sistemas es el de los DRGs (*Diagnosis Related Groups*), usados para calcular los niveles de coste de los hospitales de cuidados agudos, ajustando el pago a las características clínicas de pacientes tratados en servicios médicos o quirúrgicos.

En los años 80 surge en Estados Unidos el sistema de pago prospectivo *Medicare*, que usa el sistema de clasificación de los DRGs para el pago a los hospitales de cuidados agudos por los ser-

vicios hospitalarios, pretendiendo así establecer un sistema de financiación de los hospitales basado en dicha clasificación. Sin embargo, ya inicialmente en el programa *Medicare* quedaron excluidos cuatro grupos de pacientes: rehabilitación, psiquiatría, cuidados paliativos y pediatría. Una de las principales razones de esta exclusión fue la comprobación de que las necesidades de recursos de estas especialidades no estaban bien correlacionadas con el diagnóstico, además, en el caso de rehabilitación no se consideran (en los DRGs) factores importantes que pueden determinar diferencias en el coste hospitalario, tal como el estado funcional del paciente, que tendría más relevancia que el diagnóstico en sí a la hora de justificar la utilización de los recursos (Hosek, 1986; Batavia, 1988). El estudio de Hosek *et al.*, en 1986, mostró un aumento del 20% en la predicción de la variabilidad de la utilización de los recursos si se añadía el estado funcional después del diagnóstico (5, 6).

Como consecuencia de todo ello surgieron los grupos relacionados con la función [*Functional Related Groups (FRGs)*], desarrollados por Harada *et al.* en 1993. Estos autores agruparon a un total de 4.503 pacientes de rehabilitación, la mayoría de sus grupos incluían el estado funcional al ingreso y el cambio en el estado funcional (basado en cinco actividades de la vida diaria), y otras variables como la edad, sexo, cirugía, etc. Ellos crearon 33 FRGs y consiguieron un 18,3% de predicción en la variabilidad de la estancia hospitalaria (7).

En 1994 Stineman *et al.* desarrollaron los grupos relacionados con la función basándose en la medida de la funcionalidad mediante la escala FIM (*Functional Independence Measurement*), llamados FIM-FRGs. Agruparon a un total de 36.980 pacientes de rehabilitación incluidos en 18 categorías diagnósticas. Crearon un total de 53 FIM-FRGs con un 31,1% de predicción en la variabilidad de la estancia hospitalaria (8).

Hay tres sistemas de clasificación que podrían usarse para el pago de los costes en rehabilitación: los FRGs, FIM-FRGs, RUG-III (*Resource Utilization Groups*). Aunque los RUG-III ofrecen un método para medir la utilización de recursos en rehabilitación, es difícil de comparar con los dos anteriores porque se aplica fundamentalmente a pacientes de cuidados crónicos y, por ello, expresa más la intensidad de servicios que la estancia media y no diferencia a los pacientes por diagnósticos (9). En cuanto a los otros dos, los FIM-FRGs tienen un poder de predicción mayor en la estancia y mayor homogeneidad de grupo.

El propósito de este trabajo es el desarrollo de Grupos Relacionados con la Función (FRGs) en pa-

cientes con lesión medular, aplicando para ello la escala de funcionalidad FIM (Medida de la Independencia Funcional) e intentar su aplicación en la valoración del coste del tratamiento hospitalario en dichos pacientes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Muestra

Para la realización del estudio los datos se obtuvieron del censo de pacientes ingresados en la Unidad de Lesionados Medulares del complejo hospitalario Juan Canalejo de A Coruña (siendo ésta de referencia para el tratamiento de las lesiones medulares en la Comunidad Autónoma Gallega, con una población aproximada de 2.800.000 habitantes), durante el período comprendido entre agosto de 1994 y diciembre de 1995.

La muestra está constituida por pacientes con lesión medular aguda de etiología traumática o médica que ingresaron en la unidad para tratamiento rehabilitador de las secuelas derivadas de su lesión. Puesto que el objetivo es crear grupos de clasificación para «pacientes típicos», se excluyen del estudio aquellos pacientes considerados como reingresos, lesionados medulares crónicos aunque sea su primer ingreso, los pacientes fallecidos y aquellos con mínima lesión neurológica ya que la mayoría tendrán estancias hospitalarias atípicas.

Un total de 174 pacientes fueron ingresados durante dicho período. Del total se excluyeron 43 casos cuya lesión medular era crónica y que ingresaron por diferentes motivos (complicaciones médicas derivadas de su lesión medular, intervenciones quirúrgicas, rehabilitación, etc.). También se excluyeron 24 casos en los que se produjo el *exitus* del paciente (en la unidad o en el servicio de cuidados intensivos) y otros 8 que fueron trasladados a otro servicio del hospital u otro centro hospitalario. Once pacientes en los que la lesión neurológica era mínima tampoco entraron en el estudio. Los restantes 88 casos fueron los que definitivamente entraron a formar parte del estudio.

### Variables estudiadas

La utilización de los recursos puede medirse por los cargas totales o el número de días de estancia hospitalaria. Muchos estudios realizados han encontrado una alta correlación entre las dos medidas [Luke, en 1979, encontró un coeficiente

de correlación entre el número de días de estancia y las cargas totales de 0,81 a 0,95 (10). Harada, en 1993, encontró un coeficiente de correlación entre estas dos variables de 0,83 a 0,93 (7)].

Debido a la alta correlación que existe entre las cargas totales y el número de días de estancia hospitalaria, usaremos ésta como la **variable dependiente** para la utilización de recursos. Además, la duración de la estancia es una medida adecuada de la utilización de los recursos en rehabilitación debido a la «regulación de las tres horas» aplicada por el *Medicare* en 1982, que establece que todos los pacientes sometidos a rehabilitación deben recibir un mínimo de tres horas al día de terapia física y ocupacional (11).

La duración de la estancia se considera el número de días desde el ingreso hasta el alta de tratamiento de rehabilitación. En caso de traslado a otro servicio, la duración de la estancia se considerará como la suma del número de días antes y después en la unidad.

Además estudiaremos las siguientes variables, que denominamos **variables independientes**, para ver que influencia tienen en la duración de la estancia hospitalaria:

- Edad.
- Sexo.
- Nivel educativo.
- Estado civil.
- Etiología.
- Categoría diagnóstica.
- Nivel neurológico.
- Lesión ósea.
- Grado de discapacidad ASIA [escala de discapacidad basada en la clasificación neurológica estándar de la lesión medular del ASIA (*American Spinal Injury Association*)].
- Lesiones asociadas.
- Compás de tracción.
- Halo craneal.
- Complicaciones médicas: contracturas/espasmodicidad, úlceras por presión, infecciones, trombosis, etc.
- Vejiga neurogena: micción voluntaria, sonda vesical permanente, cateterismos intermitentes, colector externo.
- Estabilidad médica.
- Cirugía.
- Interrupción de la estancia por traslado a otro servicio.
- Intervalo desde la fecha de lesión hasta el ingreso en la unidad.
- Estado funcional al ingreso y al alta.
- Cambio en el estado funcional (diferencia entre las puntuaciones en el estado funcional al ingreso y al alta).

### Desarrollo del sistema de clasificación

Inicialmente los pacientes se agrupan en categorías diagnósticas basadas en el nivel neurológico y el carácter completo o incompleto de la lesión. Además se diferencia entre lesiones medulares de etiología traumática o lesiones de causa médica. Son las que se muestran en la Tabla I.

Posteriormente se desarrollan los grupos relacionados con la función (FRGs), utilizando para ello un modelo de regresión.

Para la creación del sistema de clasificación usaremos las siguientes variables:

- Edad.
- Estado funcional al ingreso y alta.
- Cambio en el estado funcional.

Para la valoración del estado funcional utilizaremos la escala de medida de la independencia funcional FIM (*Functional Independence Measurement*) que comprende 18 ítems agrupados según actividades de autocuidado, esfínteres, movilidad, locomoción, comunicación y socialización; y siete niveles de independencia que van desde la independencia completa hasta la ayuda total.

**TABLA I. Grupos de categorías diagnósticas**

#### 1. Lesión medular no traumática:

- Tetraplejia completa C1-C4
- Tetraplejia incompleta C1-C4
- Tetraplejia completa C5-C8
- Tetraplejia incompleta C5-C8
- Paraplejia completa D1-D6
- Paraplejia incompleta D1-D6
- Paraplejia completa D7-D12
- Paraplejia incompleta D7-D12
- Paraplejia completa inferior a L1
- Paraplejia incompleta inferior a L1

#### 2. Lesión medular traumática:

- Tetraplejia completa C1-C4
- Tetraplejia incompleta C1-C4
- Tetraplejia completa C5-C8
- Tetraplejia incompleta C5-C8
- Paraplejia completa D1-D6
- Paraplejia incompleta D1-D6
- Paraplejia completa D7-D12
- Paraplejia incompleta D7-D12
- Paraplejia completa inferior a L1
- Paraplejia incompleta inferior a L1

Cada ítem se puntuá con un mínimo de un punto (si necesita ayuda total) y un máximo de siete (independencia completa), siendo la puntuación mínima de 18 y la máxima de 126 (Tabla II). Por las especiales características de nuestros pacientes (importante número de días en cama, com-

**TABLA II. Medida de la independencia funcional**

Autocuidado
1. Comer
2. Acicalado
3. Baño
4. Vestido-cintura-arriba
5. Vestido-cintura-abajo
6. Aseo
Control de esfínteres
7. Manejo vesical
8. Manejo intestinal
Movilidad/transferencias
9. Cama, silla, silla de ruedas
10. Inodoro
11. Bañera/ducha
Locomoción
12. Andar/silla de ruedas
13. Escaleras
Comunicación
14. Comprensión
15. Expresión
Socialización
16. Interacción social
17. Resolución de problemas
18. Memoria
Total FIM
<b>NIVELES DE INDEPENDENCIA FUNCIONAL DEL FIM</b>
7. Independencia completa (con seguridad)
6. Independencia modificada (aparato)
<b>Dependencia modificada</b>
5. Supervisión
4. Mínima ayuda (sujeto = 75%)
3. Ayuda moderada (sujeto = 50%)
<b>Dependencia completa</b>
2. Máxima ayuda (sujeto = 25%)
1. Ayuda total (sujeto = 0%)

pás de tracción en muchos casos, etc.), la aplicación del FIM inicial la estandarizamos en todos los pacientes, realizándola en la fase de sedestación (previo a la incorporación del paciente a las áreas de tratamiento rehabilitador), puesto que si se aplica el primer día las puntuaciones tienden a ser las mínimas por estar interferidas por las condiciones ambientales del paciente (encamamiento, compás de tracción craneal, etc).

El cambio en el estado funcional se establece por el FIM diferencial entre el FIM al ingreso y al alta.

Para el tratamiento de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS.

Como variable dependiente se utilizó la duración de la estancia hospitalaria, que se transformó usando el logaritmo neperiano (Ln) para ajustar la desvirtuación en la distribución de la estancia.

Para la determinación de los predictores de la estancia se realizó mediante el siguiente modelo empírico, aplicando un análisis estadístico de regresión:

$$\ln \text{ESTANCIA} = a + b_1 + b_2 + b_3 + b_4 + b_5 + b_6 + b_7 + b_8 + b_9 + b_{10} + b_{11} + b_{12} + b_{13} + b_{14} + b_{15} + b_{16} + b_{17} + b_{18} + b_{19} + b_{20} + b_{21} + b_{22} + b_{23} + b_{24} + b_{25} + b_{26} + b_{27} + \text{ERROR}$$

(ver variables en la Tabla III).

Cada Grupo Relacionado con la Función (FRG) comprende a los pacientes con características clínicas y uso de recursos similares. La utilización de los recursos puede medirse por la duración de la estancia hospitalaria. Para la división de los grupos se usó un algoritmo de clasificación (Figura 1).

Las variables utilizadas para la división de los grupos fueron la edad, el estado funcional inicial (FIM inicial) y el cambio en el estado funcional (FIM diferencial entre el inicial y al alta). Todos los pacientes con un FIM diferencial mayor del 50% del FIM inicial fueron agrupados juntos. Éstos, a su vez, fueron divididos en función del FIM inicial menor o igual a 63 o FIM inicial mayor de 63. Todos los pacientes con un FIM diferencial menor o igual del 50% del FIM inicial fueron divididos en función de la edad y el estado funcional al ingreso (FIM inicial).

### RESULTADOS

Un total de 174 pacientes fueron ingresados durante dicho período.

Del total se excluyeron 43 casos cuya lesión medular era crónica y que ingresaron por diferentes motivos (complicaciones médicas derivadas

**TABLA III. Variables independientes**

- Edad =  $b_1$
- Sexo =  $b_2$
- Nivel educativo =  $b_3$
- Estado civil =  $b_4$
- Etiología =  $b_5$
- Diagnóstico =  $b_6$
- Nivel neurológico =  $b_7$
- Lesión ósea =  $b_8$
- Grado ASIA =  $b_9$
- Lesiones asociadas =  $b_{10}$
- Compás =  $b_{11}$
- Halo =  $b_{12}$
- Espasticidad =  $b_{13}$
- Úlceras =  $b_{14}$
- Infecciones =  $b_{15}$
- Trombosis =  $b_{16}$
- Otras =  $b_{17}$
- Micción voluntaria =  $b_{18}$
- Sonda permanente =  $b_{19}$
- Cateterismos intermitentes =  $b_{20}$
- Colector externo =  $b_{21}$
- Estabilidad médica =  $b_{22}$
- Cirugía =  $b_{23}$
- Traslado =  $b_{24}$
- Retraso en el ingreso =  $b_{25}$
- FIM al ingreso =  $b_{26}$
- Cambio en estado funcional =  $b_{27}$

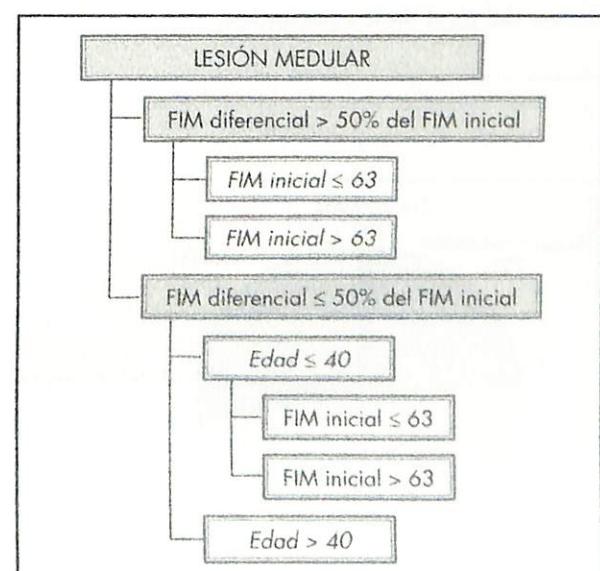


Figura 1. Organigrama para la creación de los distintos grupos funcionales.

de su lesión medular, intervenciones quirúrgicas, rehabilitación, etc.). También se excluyeron 24 casos en los que se produjo el *exitus* del paciente (en la unidad o en el servicio de cuidados intensivos) y otros 8 que fueron trasladados a otro servicio del hospital u otro centro hospitalario. Once pacientes en los que la lesión neurológica era mínima tampoco entraron en el estudio. Los restantes 88 casos fueron los que definitivamente entraron a formar parte del estudio.

Ochenta y ocho pacientes constituyen la población total incluida en los grupos funcionales creados. La media de edad fue 46,23 (desviación típica 21,42, rango 13-89).

La etiología de la lesión medular fue traumática en 73 casos (82,9%) y médica en 15 (17,04%). En cuanto a las causas traumáticas la más frecuente fue el accidente de tráfico con 33 casos (45,2%), seguido de las caídas casuales y los accidentes laborales con 17 (23,2%) y 16 (21,9%), respectivamente; otras causas menos frecuentes fueron cuatro caídas (5,4%) producidas por intento de autolisis, dos lesiones por zambullidas en el agua (2,7%) y una lesión por arma de fuego (1,3%) (Figura 2).

Las causas de origen médico fueron muy variadas: metástásicas, mielitis, hematoma epidural, tumores, hernia discal, isquemia medular, enfermedad de Pott y postcirugía de escoliosis (ver detalle en la Figura 3).

El tipo de lesión más frecuente fue la lesión medular dorsal incompleta D7-D12 en las lesiones de causa médica y las lesiones cervicales incompletas C5-C8 en las de etiología traumática (en las Figuras 4 y 5 se muestran los distintos tipos de lesiones del total de los pacientes).

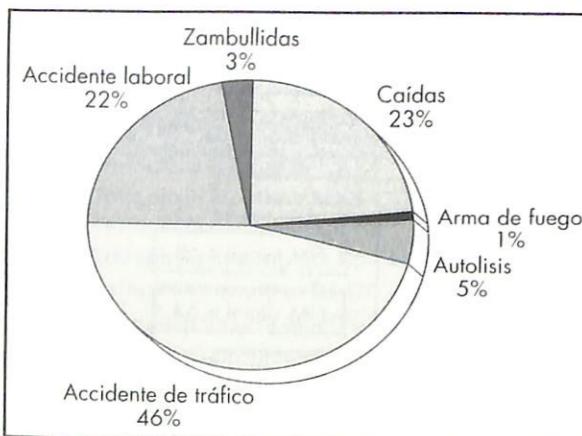


Figura 2. Etiología. Causas traumáticas.

Causa	Número
Tumores	3
Isquemia	3
Metástasis	2
Mielitis	2
Hematoma epidural	2
Enfermedad de Pott	1
Hernia discal	1
Postcirugía de escoliosis	1
TOTAL	15

Figura 3. Etiología. Causas médicas.

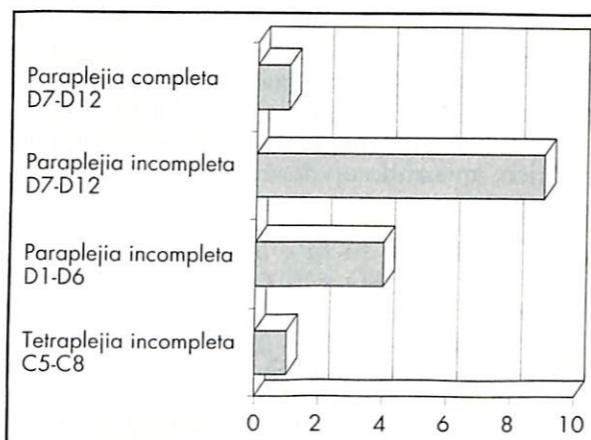


Figura 4. Lesión medular no traumática. Categorías diagnósticas.

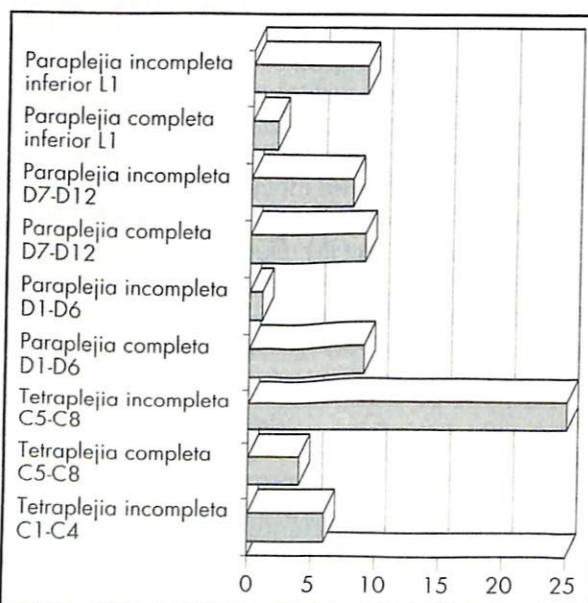


Figura 5. Lesión medular traumática. Categorías diagnósticas.

La estancia media del total de pacientes fue 120,47 días (intervalo de confianza inferior 105,71 e intervalo de confianza superior 135,23).

La puntuación media en la escala FIM al ingreso fue 70,17 (desviación típica 22,58) y 105,65 en el FIM al alta (desviación típica 22,95) (Figura 6).

Los 88 pacientes se clasificaron en cinco FIM-FRGs, de los cuales el más grande es el FIM-FRG-1 con 26 pacientes y una estancia media de 145,23, y el grupo más pequeño es el FIM-FRG-3 con dos pacientes y una estancia media de 205 (Figuras 7 y 8). La estancia media global de todos los FIM-FRGs fue 120,47.

En las Figuras 8 y 9 se detallan los valores máximos y mínimos de los grupos FIM-FRGs y los intervalos de confianza de los cinco grupos en relación con la estancia.

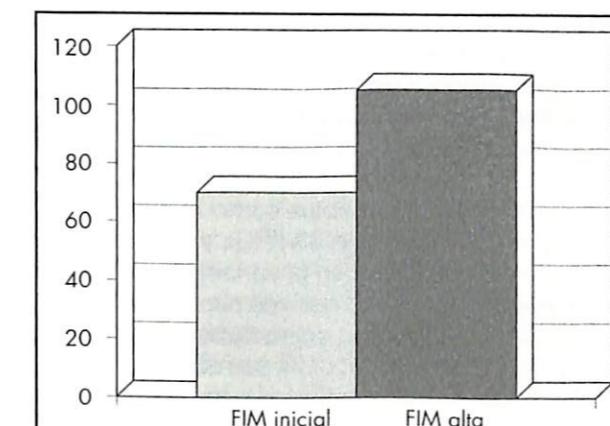


Figura 6. Puntuación media en la escala FIM.

FIM-FRG	N.º casos	E. media	DE	EE	ICi	ICs
1	26	145,2308	59,5243	11,6737	121,1884	169,2732
2	20	131,4000	59,2723	13,2537	103,6597	159,140
3	2	205,0000	21,2132	15,0000	14,4070	395,5930
4	19	87,8947	82,4890	18,9243	48,1363	127,6532
5	21	100,8571	64,4758	14,0698	71,5081	130,2062
TOTAL	88	120,4773	69,6677	7,4266	105,7161	135,2384

FRG: Grupo relacionado con la función; E. media: estancia media; DE: desviación estándar; EE: error estándar; ICi: intervalo de confianza inferior de la media; ICs: intervalo de confianza superior a la media

Figura 7. Relación de los distintos grupos relacionados con la función.

En el organigrama de división de los grupos (Figura 10) se muestra el número de pacientes correspondientes a cada uno y la estancia media.

La proporción de variabilidad que es explicada por los grupos funcionales en el logaritmo neperiano de la estancia alcanzada en nuestro estudio es del 53% ( $R^2$  ajustada = 0,53841). La  $R^2$  ajustada que alcanzamos utilizando todas las variables fue de 0,61646.

## DISCUSIÓN

Existe una demanda cada vez mayor dentro de los sistemas de salud para mejorar la utilización de los recursos sanitarios, de ahí la necesidad de desarrollar sistemas de clasificación con el fin de homogeneizar los recursos y costes sanitarios. Los sistemas desarrollados hasta ahora en determinadas especialidades, como la rehabilitación, no están bien relacionadas con el diagnóstico sino

Grupo	Mínimo	Máximo
FIM-FRG 1	40,000	275,000
FIM-FRG 2	35,000	260,000
FIM-FRG 3	190,000	220,000
FIM-FRG 4	4,000	319,000
FIM-FRG 5	22,000	204,000
TOTAL	4,000	319,000

Figura 8. Relación de los distintos grupos relacionados con la función.

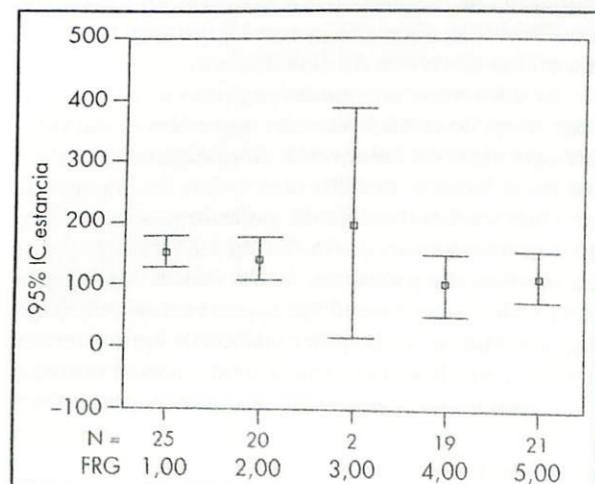


Figura 9. Relación de los grupos con el intervalo de confianza de la estancia.

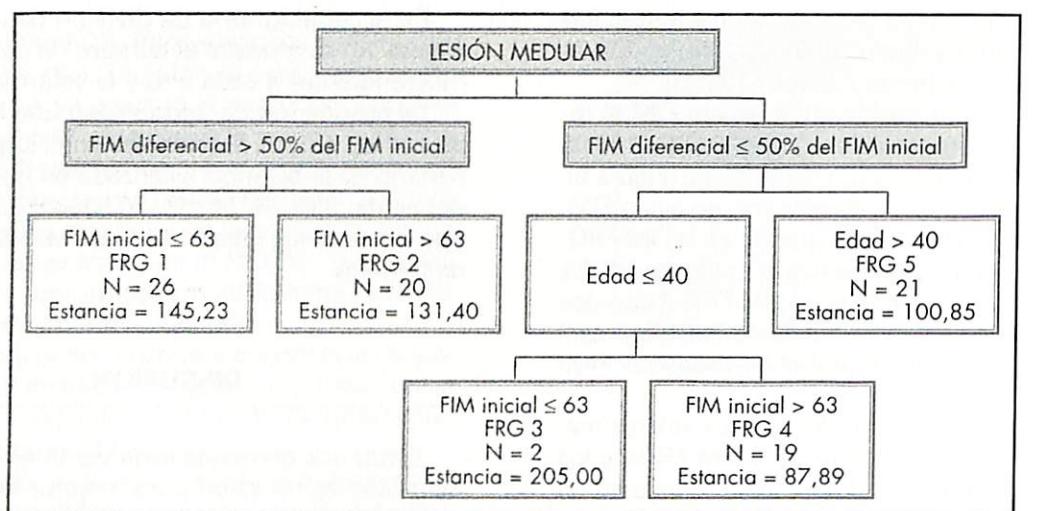


Figura 10. Características de los FIM-FRG.

que quizás el factor más importante en la determinación de los costes hospitalarios es el estado funcional del paciente. Basándonos en los trabajos realizados por Harada y Stineman desarrollamos un modelo de clasificación en pacientes con lesión medular traumática o médica, utilizando el estado funcional inicial del paciente, el cambio en el estado funcional y la edad, para agrupar aquellos pacientes que presenten estancias hospitalarias similares.

Inicialmente, cuando fueron desarrollados los FIM-FRGs por Stineman, se diseñaron para ser estructuralmente comparables a los DRGs. Las categorías de deterioro en rehabilitación [Rehabilitation Impairment Categories (RICs)] son el primer nivel de clasificación, al igual que las categorías diagnósticas mayores (MDCs) lo son en los DGRs, los FIM-FRGs y los DRGs son los grupos terminales en los sistemas de clasificación.

La diferencia en nuestro estudio es que el primer nivel de la clasificación que sería el establecer una serie de categorías diagnósticas mayores no tiene objeto, puesto que todos los pacientes son lesionados medulares, perteneciendo por tanto a la misma categoría. Se agruparon igual por categorías diagnósticas, atribuyendo ésta según el tipo de lesión neurológica, pero no se utilizó como variable a la hora de clasificar a los pacientes en los grupos funcionales, puesto que el número de pacientes en cada grupo sería muy pequeño y se introduciría un sesgo importante en la muestra alcanzando así resultados poco valorables. Inicialmente se pensó en separar lesiones traumáticas y lesiones médicas, pero no se hizo por la misma razón anterior.

Los FRGs desarrollados por Harada *et al.*, en 1993, agruparon a un total de 4.503 pacientes de rehabilitación, la mayoría de sus grupos incluían el estado funcional al ingreso y el cambio en el estado funcional (basado en cinco actividades de la vida diaria) y otras variables como la edad, sexo, cirugía, etc. Ellos crearon 33 FRGs y consiguieron un 18,3% de predicción en la variabilidad en la estancia hospitalaria. El número de pacientes lesionados medulares incluidos en su trabajo fue 706 (7).

En 1994 Stineman *et al.* desarrollaron los Grupos Relacionados con la Función basándose en la medida de la funcionalidad mediante la escala FIM (*Functional Independence Measurement*), que denominaron FIM-FRGs. Agruparon a un total de 36.980 pacientes de rehabilitación, incluidos en 18 categorías diagnósticas. Crearon un total de 53 FIM-FRGs, cinco grupos en lesiones medulares traumáticas con un total de 1.162 pacientes y tres grupos para lesiones medulares no traumáticas con 936 pacientes. La predicción en la variabilidad en la estancia hospitalaria alcanzada fue del 31,1%. Ellos atribuyeron este mayor porcentaje de predicción al uso de la medida estandarizada del estado funcional (usando para ello la escala FIM) a diferencia de Harada que utilizó cinco actividades de la vida diaria (transferencias, alimentación, cuidados de apariencia externa, aseo personal y manejo vesical). Además argumentaron que en su muestra habían excluido variables problemáticas que son difíciles de estandarizar, o que estaban bajo el control de las compañías aseguradoras, y que pudieran llevar a éstas a modificar las condiciones para realizar el pago de los costes hospitalarios (8).

Nosotros, siguiendo el sistema de clasificación de Stineman, creamos cinco grupos, utilizando para ello el estado funcional al ingreso, la edad y el cambio en el estado funcional al alta. El mayor de los grupos con 26 casos y una estancia media de 145,23, y el más pequeño con dos pacientes y una estancia media de 205. La predicción de variabilidad explicada en el logaritmo neperiano de la estancia fue del 53% ( $R^2$  ajustada = 0,53841). Ello supone que con sólo tres variables podemos predecir el 53% de la variabilidad del logaritmo de la estancia hospitalaria en comparación con el 61% utilizando todas las variables ( $R^2$  ajustada = 0,61646). El mayor porcentaje alcanzado en referencia a otros estudios quizás puede ser explicado por la transformación de la variable dependiente (duración de la estancia) en el logaritmo neperiano de la estancia, evitando así la desvirtuación de la estancia media. Además, el tamaño de nuestros grupos es pequeño en comparación con los autores citados.

El objetivo de la utilización del resto de las variables sería necesario para establecer las variables más determinantes en la predicción de la estancia hospitalaria en función del modelo establecido de atención a los lesionados medulares en cada sistema sanitario.

Estudiando los grupos se puede apreciar que las estancias hospitalarias mayores corresponderían a los pacientes con lesiones más discapacitantes (menor puntuación motora en la escala FIM) y aquellos pacientes que tienen un FIM diferencial mayor del 50% del FIM inicial. Éstos últimos son los pacientes que tendrían mayor potencial rehabilitador y, por tanto, aquellos en los que el estado funcional inicial se modificaría en mayor medida y requerirían estancias hospitalarias más largas para alcanzar esa mayor funcionalidad.

Esto estaría en concordancia con la idea de que el papel del estado funcional en los grupos relacionados con la función (FRGs) es fundamental, puesto que juega un papel predominante en la rehabilitación, ésta restaura la función perdida y ello supone el reaprendizaje de las capacidades motoras y cognitivas y la adaptación de las capacidades residuales. Generalmente la discapacidad física más severa está asociada con la necesidad de períodos más largos de rehabilitación, lo que se corresponde con nuestro hallazgo de que los pacientes con puntuaciones motoras más bajas tendrán estancias más largas.

Este sistema de clasificación de grupos funcionales tendría varias aplicaciones:

— Podrían formar la base para un sistema de pago a los servicios de rehabilitación médica. Se podría asignar un valor a cada grupo en función

de la estancia y la funcionalidad alcanzada. Ello implicaría que las cantidades mayores irían destinadas a los pacientes más discapacitados. Sin embargo, quedarían cuestiones por resolver, por ejemplo el caso de los pacientes no incluidos, como los reintegros, *exitus*, ingresos crónicos para rehabilitación, etc. Además, aunque la correlación entre la estancia hospitalaria y el uso de recursos es elevada, queda por confirmar plenamente que cada FRG contenga pacientes que sean semejantes en los costes y en la estancia media. Otro punto a resolver sería en qué momento debe aplicarse la escala FIM para medir el estado funcional al ingreso del paciente, ya que muchos de nuestros pacientes están encamados un importante número de días en la fase aguda, con compás de tracción en muchos casos, etc. Consecuentemente, si se aplica la escala el primer día la puntuación puede estar interferida por las condiciones del paciente (puntuaciones más bajas de las correspondientes a su estado funcional), por ello habría que estandarizar la aplicación del FIM en estos pacientes, y realizarla cuando el enfermo está en una fase subaguda. Por otro lado, el retrasar la aplicación del FIM supone obviar determinados datos, como pueden ser lesiones asociadas a la lesión medular, que podrían influir determinantemente en la puntuación.

— Aplicación en la planificación, en la investigación de resultados y la calidad de los servicios de rehabilitación. El sistema podría representar un instrumento, que sirva para cuantificar la severidad de una discapacidad en relación a la estancia media y al resultado funcional. Éste está relacionado con el menoscabo del paciente y con el estado funcional al ingreso. Se podrían establecer niveles de resultados para pacientes que se presenten con discapacidades similares, pudiendo así evaluar los resultados y monitorizar la mejoría de la calidad de la rehabilitación. Evidentemente, para ello sería imprescindible la creación de una base de datos de pacientes de tamaño suficiente, que permita la incorporación de esas variables predictoras cuando ingresa el paciente, a modelos estadísticos que puedan predecir más intensamente el curso evolutivo de la rehabilitación y los resultados al alta. Esta base está desarrollada en Estados Unidos en el *Uniform Data System for Medical Rehabilitation* (UDS MR) y el sistema de poder predictivo utilizado es el modelo de los FIM-FRGs desarrollados por Stineman *et al.* (13).

Aunque el número global de pacientes incluidos en nuestro estudio y el tamaño de los grupos funcionales creados es escaso comparado con otros autores (706 en el trabajo de Harada *et al.* y

1.162 lesionados medulares traumáticos y 936 de causa médica en el de Stineman *et al.*), creemos que este estudio puede ser continuado para la creación de una base a nivel nacional, que no sólo sirva para el desarrollo de un sistema de financiación, sino que sirva también para homogenizar los cuidados y modelos de atención al paciente con lesión medular y, consecuentemente, mejorar la eficacia y la calidad de la rehabilitación de este grupo de pacientes, que a pesar de no ser demasiado numeroso, originan una carga socioeconómica importante.

## BIBLIOGRAFÍA

1. MAX U, RICE D P, MACKENZIE E J. The lifetime cost of injury. *Inquiry*. 1990; 27 (4): 332-343.
2. HARVEY C, WILSON S E, GREENE C G, BERKOWITZ M, STRILING T E. New estimates of the direct costs of traumatic spinal cord injuries: results of a nation wide survey. *Paraplegia*. 1992; 30: 834-850.
3. TATOR C H, DUNCAN E G, EDMONDS V E, LAPCZAK L I, ANDREWS D F. Complications and cost of management of acute spinal cord injury *Paraplegia*. 1993; 31 (11): 700-714.
4. STINEMAN M G. Case-mix measurement in medical rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 1995; 76: 1163-1170.
5. HOSEK S, KANE R, CARNEY M, HARTMAN J, REBOUSSIN D, SERRATO C, MELVIN J. *Charges and outcomes for rehabilitative care: implications for the Prospective Payment System*. Santa Monica, California: Rand Corp, Rand-3424-HCFA, 1986.
6. BATAVIA A. *The payment of medical rehabilitation services: current mechanisms and potential models*. Chicago: American Hospital Association, 1988.
7. HARADA N, KOMINSKI G, SOFAERR S. Development of a resoucer-based classification scheme for rehabilitation. *Inquiry*. 1993; 30: 54-63.
8. STINEMAN M G, ESCARCE J J, GOIN J E, HAMILTON B B, GRANGER C V, WILLIAMS S V. A case-mix classification system for medical rehabilitation. *Med Care*. 1994; 32: 366-379.
9. FRIES B E, COONEY L M. Resource Utilization Groups. A patient classification system for long-term care. *Med Care*. 1985; 23:110-122.
10. LUKE R. Dimensions in Hospital Case-mix measurement. *Inquiry*. 1979; 16 (1): 38-49.
11. JOHNSTON M V, MILLER L S. Cost-effectiveness of the Medicare tree-hour regulation. *Arch Phys Med Rehabil*. 1986; 67 (9): 581-585.
12. DITUNNO J F, YOUNG W, DONOVAN W H, CREASEY G. The International Standards Booklet for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord Injury. *Paraplegia*. 1994; 32 (2): 70-80.
13. STINEMAN M G, HAMILTON B B, GOIN J E, GRANGER C V, FIEDLER R C. Functional gain and length of stay for major rehabilitation impairment categories: patterns revealed by function related groups. *Am J Phys Med Rehabil*. 1996; 75: 68-78.

## IV Jornadas Nacionales Hidroterapia y actividad acuática adaptada en Parálisis cerebral, autismo y síndrome de Down

Sanlúcar de Barrameda (Cádiz),  
19-25 de julio de 1998

**Información:**  
Centro Comarcal de Estimulación Precoz  
Avda. Dr. Fleming, s/n  
11540 Sanlúcar de Barrameda (Cádiz)  
Tels.: (956) 36 06 35  
Fax: (956) 36 75 71  
e-mail: martell@correo.cop.es

## I Jornadas Internacionales del aseguramiento sanitario

Barcelona, 10-11 de junio de 1998

**Información:**  
OTAC, S.A.  
Gran Vía de les Corts Catalanes, 454  
08015 Barcelona  
Tel.: +34 3 325 25 46  
Fax: +34 3 325 27 00  
e-mail: otac@infase.es

# Manipulación de agentes citostáticos en hospitales. Técnicas para la evaluación de la exposición

## Handling of cytostatic agents in hospitals. Techniques for the exposure assessment

Centro Nacional de Condiciones de Trabajo  
Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo  
Barcelona

Solans Lampurlán X.

## RESUMEN

Muchos agentes citostáticos han mostrado, en sistemas experimentales, una actividad genotóxica, mutagénica o carcinogénica. Además, para algunas de estas sustancias existen evidencias de carcinogenicidad en humanos, habiéndose observado incrementos en la aparición de tumores secundarios asociados al tratamiento terapéutico de enfermos con cáncer.

Por otro lado, distintos estudios han mostrado la posibilidad de una exposición ocupacional por parte del personal sanitario que prepara o administra estas sustancias.

Se ha realizado una revisión de las metodologías habitualmente empleadas para la detección de la exposición ocupacional a citostáticos; se comentan los resultados obtenidos y las dificultades metodológicas que plantea la realización de controles ambientales y biológicos, prestando una especial atención a los ensayos de genotoxicidad (excreción urinaria de tióteres, mutagenicidad urinaria, mutación génica, aberraciones cromosómicas e intercambio de cromatidas hermanas).

Todos estos indicadores han mostrado tanto resultados positivos y negativos frente a una, en teoría, misma exposición. Este hecho puede explicarse por la dificultad que plantea la evaluación de la exposición a agentes genotóxicos, donde intervienen multitud de variables, que pueden provocar la obtención de resultados aparentemente contradictorios.

La aparición de nuevos indicadores, empleando técnicas de biología molecular, con una sensibilidad mucho mayor que la obtenida por los ensayos comentados, probablemente permita identificar incluso la exposición a muy bajas concentraciones de estas sustancias.

**Palabras clave:** Citostáticos, exposición ocupacional, evaluación de la exposición, control ambiental, control biológico, ensayos genotoxicidad.

Solans Lampurlán  
Manipulación de agentes citostáticos en hospitales. Técnicas para la evaluación de la exposición  
Mapfre Medicina, 1998; 9: 125-141

**Correspondencia:**  
Centro Nacional de Condiciones de Trabajo  
Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo  
C/ Dulcet, 2-10  
08034 Barcelona

## ABSTRACT

Many cytostatic agents have shown a genotoxic, mutagenic or carcinogenic activity in experimental systems. Furthermore, some of this agents are human carcinogens, with increases of second malignancies associated with therapeutic treatments of cancer patients.

Several studies have suggested the possibility of an occupational exposure among hospital personnel who handle this substances.

The available methodologies to detect the occupational exposures have been reviewed. The obtained results and the methodologic difficulties from environmental and biological monitoring are discussed herein, and a special attention has been paid to genotoxic assays (urinary tiether excretion, urinary mutagenicity, point mutations, chromosome aberrations and sister chromatid exchanges).

All the biological markers reviewed have given both positive and negative results in similar conditions of exposure. An explanation of these mixed results in the assessment of the exposure of genotoxic agents could be attributed to multiple variables involved in the experimental procedure.

The development of new indicators, which apply techniques of molecular biology have proven promising and sensitive enough to assess even very low exposures.

**Key words:** Anticancer drugs, occupational exposure, exposure assessment, environmental monitoring, biological monitoring, genotoxicity assays.

Solans Lampurlán  
Handling of cytostatic agents in hospitals. Techniques for the exposure assessment  
Mapfre Medicina, 1998; 9: 125-141

**Fecha de recepción:** 13 de noviembre de 1997

## INTRODUCCIÓN

El principal objetivo de los agentes citostáticos es detener la proliferación de las células malignas. Los mecanismos de actuación de estas sustancias, frecuentemente, implican la interacción con el ADN (ácido desoxirribonucleico), ARN (ácido ribonucleico) o la síntesis proteica; este efecto tanto puede realizarse sobre las células tumorales como las sanas, pudiendo, en este caso, incrementar la probabilidad de aparición de efectos mutágenos y carcinógenos (1-3). De hecho, muchas de estas sustancias, y en particular los agentes alquilantes, se han asociado con incrementos en la incidencia de tumores malignos secundarios de aparición en tratamientos a dosis terapéuticas.

Este potencial efecto mutagénico y carcinogénico se puede trasladar a los individuos que han de manipular estas sustancias debido a su profesión (se habla de individuos ocupacionalmente expuestos). Aunque la significación clínica de este riesgo en estas poblaciones no está firmemente establecida, existen suficientes indicios que aconsejan la adopción de medidas de protección, especialmente si se considera el largo período de latencia que puede separar la exposición a un carcinógeno y la manifestación clínica de la enfermedad; sin embargo, el uso creciente de estas sustancias y la progresiva mentalización acerca de los riesgos que su uso comporta han provocado que sean objeto de una especial atención.

El estudio se ha centrado en la problemática específica de la exposición ocupacional a citostáticos entre el colectivo hospitalario (enfermeras, farmacéuticos y personal médico) que manipulan estas sustancias de forma habitual y durante largos períodos de tiempo. Se han revisado las metodologías habitualmente empleadas para la detección de la exposición ocupacional a citostáticos, tanto de control ambiental como de control biológico. Si se tiene en cuenta que el punto diana de estas sustancias es en muchos casos el material genético, se puede entender que los ensayos de genotoxicidad pueden representar una herramienta de trabajo muy útil para el control biológico de poblaciones ocupacionalmente expuestas.

Se indican las potenciales fuentes de exposición ocupacional a citostáticos, los resultados obtenidos por los distintos ensayos de genotoxicidad habitualmente empleados para su detección, así como las posibilidades de estos indicadores frente a esta exposición, mostrando sus limitaciones y ventajas, la problemática de la realización de estudios de genotoxicidad en poblaciones laboralmente expuestas y la eficacia de las medidas

preventivas que suelen adoptarse para evitar la exposición.

## AGENTES CITOSTÁTICOS Y CÁNCER

Muchos agentes citostáticos empleados para el tratamiento del cáncer son, a su vez, conocidos mutágenos y carcinógenos, pudiendo producir de forma secundaria la aparición de tumores malignos.

En la Tabla I se presenta la valoración final que hace la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) de una serie de citostáticos teniendo en cuenta la información disponible sobre sus efectos tanto en el hombre como en animales, así como en ensayos de genotoxicidad a corto plazo. Como conclusión a los datos disponibles acerca del riesgo carcinogénico que cada sustancia plantea para los humanos, se clasifican según el grado de evidencia que existe respecto a su actividad carcinogénica. Se distinguen los siguientes grupos:

Grupo 1: El agente (o mezcla) es carcinogénico para el hombre, o las condiciones de la exposición conllevan exposiciones carcinogénicas para el hombre.

Grupo 2A: El agente (o mezcla) es probablemente carcinogénico para el hombre. Las condiciones de la exposición conllevan exposiciones probablemente carcinogénicas para el hombre.

Grupo 2B: El agente (o mezcla) es posiblemente carcinogénico para el hombre. Las condiciones de la exposición conllevan exposiciones posiblemente carcinogénicas para el hombre.

Grupo 3: El agente (mezcla o condición de exposición) no puede ser clasificado respecto a su carcinogenidad para el hombre.

Grupo 4: El agente (o mezcla) es probablemente no carcinogénico para el hombre.

La mayoría de agentes citostáticos clasificados por la IARC como carcinogénicos para el hombre pertenecen a la categoría de agentes alquilantes; se trata de compuestos que actúan formando puentes intracatenarios entre las dos cadenas del ADN por mecanismos de alquilación.

El busulfano se ha asociado a la aparición de leucemias agudas no linfocíticas (4). También en el caso de la ciclofosfamida, se ha observado un efecto leucemógeno con la aparición de este mismo tipo de leucemias. Además se han descrito casos de incrementos en la frecuencia de otros tipos de cánceres como puede ser el de vejiga (5).

El clorambucilo parece producir un incremento en la aparición de leucemias agudas no linfocíticas, aunque los estudios no son del todo concluyentes (6).

**TABLA I. Evaluación de la carcinogenidad de varios agentes citostáticos por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC), vols 1-63 (1995)**

Sustancia	Cas	Grado de evidencia de carcinogenidad en Humanos	Grado de evidencia de carcinogenidad en Animales	Evaluación final*
Azacitidina	320-67-2	No hay datos	Suficiente	2A
Azatioprina	446-86-6	Suficiente	Limitado	1
Bleomicina	11056-06-7	Inadecuado	Limitado	2B
Busulfano	55-98-1	Suficiente	Limitado	1
Carmustina	154-93-8	Limitado	Suficiente	2A
Ciclofosfamida	50-18-0	Suficiente	Suficiente	1
Cisplatino	15663-27-1	Inadecuado	Suficiente	2A
Clorambucilo	305-03-3	Suficiente	Suficiente	1
Clorometrina	51-75-2	Limitado	Suficiente	2A
Clorozotocin	54749-90-5	No hay datos	Suficiente	2A
Dacarbazina	4342-03-4	Inadecuado	Suficiente	2B
Dactinomicina	50-76-0	Inadecuado	Limitado	3
Daunorrubicina	20830-81-3	No hay datos	Suficiente	2B
Dietilestibestrol	56-53-1	Suficiente	Suficiente	1
Doxorrubicina	23214-92-8	Inadecuado	Suficiente	2A
Esteptozocina	18883-66-4	No hay datos	Suficiente	2B
Fluorouracilo	51-21-8	Inadecuado	Inadecuado	3
Ifosfamida	3778-73-2	No hay datos	Limitado	3
Lomustina	13010-47-4	Inadecuado	Suficiente	2A
Melfalano	148-82-3	Suficiente	Suficiente	1
Mercaptoperina	50-44-2	Inadecuado	Inadecuado	3
Metil lomustina	13909-09-6	Suficiente	Limitado	1
Metotrexato	59-05-2	Inadecuado	Inadecuado	3
Mitomicina	50-07-7	No hay datos	Suficiente	2B
Prednimustina	29069-24-7	No hay datos	Inadecuado	3
Prednisona	53-03-2	Inadecuado	Inadecuado	3
Procarbazina	366-70-1	Inadecuado	Suficiente	2A
Tiotepa	52-24-4	Suficiente	Suficiente	1
Treosulfano	299-75-2	Suficiente	No hay datos	1
Triclorometrina	817-09-4	No hay datos	Suficiente	2B
Uramustina	66-75-1	Inadecuado	Suficiente	2B
Vinblastina	143-67-9	Inadecuado	Inadecuado	3
Vincristina	2068-78-2	Inadecuado	Inadecuado	3

\* Evaluación final: 1: carcinogénico; 2A: probablemente carcinogénico; 2B: posiblemente carcinogénico; 3: no clasificable

ticas, aunque los estudios no son del todo concluyentes (6).

Estudios epidemiológicos realizados en pacientes con cáncer de ovario, mieloma múltiple o cáncer de pecho tratados con melfalano han mostrado un incremento muy importante de leucemias agudas no linfocíticas en los diez años posteriores a su tratamiento (7).

El tratamiento combinado con metil-lomustina (metil-CCNU), en una población de 3.633 pacientes con cáncer gastrointestinal, mostró que entre 2.067 pacientes tratados con esta sustancia se produjeron 14 de leucemia aguda no linfocítica (riesgo relativo 12,4); entre los 1.566 pacientes tratados con otras terapias únicamente se observó un caso (8).

También el treosulfano produce un aumento en la incidencia de la leucemia aguda no linfocítica, habiéndose hallado una correlación significativa entre dosis acumulada de treosulfano y riesgo de leucemia (9). Asimismo, han aparecido bastantes casos de leucemia tras el tratamiento con tiotepa, existiendo un estudio caso-control que muestra una fuerte asociación entre el riesgo de leucemia y tratamiento con esta sustancia (10).

En el grupo de los antimetabolitos, el citostático contemplado como cancerígeno para el hombre es la azatioprina. Dos grandes estudios epidemiológicos prospectivos, realizados en pacientes con trasplante de riñón y que recibieron esta sustancia como inmunosupresor, muestran como estos individuos tienen un mayor riesgo para el linfoma no Hodgkin, cáncer de piel, carcinomas hepatobiliares y tumores mesenquimáticos (11).

## FUENTES DE EXPOSICIÓN

El personal sanitario que manipula citostáticos puede resultar expuesto por cualquiera de las tres vías típicas de entrada de xenobióticos al organismo:

1. Inhalación del polvo o aerosoles.
2. Absorción dérmica de la sustancia en disolución o en polvo.
3. Ingestión accidental.

La forma en que se presentan las preparaciones que llegan al departamento de farmacia, la forma como se manipulan estas preparaciones, así como la manera en que se eliminan, son factores muy importantes para conocer en cada caso la potencial vía principal de exposición.

La ruta considerada tradicionalmente como más importante ha sido la inhalatoria; la generación de aerosoles, ya sea durante la preparación del citostático, al retirar la aguja de un vial, en la apertura de una ampolla, al llevar a cabo la expulsión del aire de una jeringa o al inutilizar agujas usadas son las formas más frecuentes de exposición por esta vía.

Sin embargo, cada vez adquiere una mayor importancia la vía dérmica. Muchos agentes citostáticos pueden ser absorbidos por la piel, por lo que es importante el tener en cuenta esta vía de cara a poder valorar la exposición real (12).

En el ámbito hospitalario, tradicionalmente se ha considerado que las tareas que implican una potencial exposición a los agentes citostáticos son los derivadas de su manipulación directa. Se pueden distinguir dos partes principales:

- Preparación del citostático.
- Administración al paciente.

Sin embargo, existen otras actividades que también pueden derivar en una exposición ocupacional. Se ha observado como la orina de pacientes tratados con cisplatino contiene elevadas concentraciones de esta sustancia (13), del orden de 7.000 veces superiores a las obtenidas en individuos ocupacionalmente expuestos (14). Esto implica que la orina de pacientes en tratamiento de quimioterapia debe ser considerada como una disolución de la droga activa.

También la manipulación de los residuos, el contacto con excrementos, el lavado de pacientes, limpieza de las camas y habitaciones de estos pacientes, así como en caso de accidentes puntuales (salpicaduras y derrames) pueden ser consideradas actividades con un potencial riesgo de exposición (13).

Un aspecto fundamental para evitar la propagación de contaminación al ambiente laboral es la limpieza, tanto de las salas en las que se manipulan estas sustancias como de las superficies u objetos que se hayan podido contaminar, ya sea directamente por el agente citostático, por contacto con guantes contaminados, etc. Esta contaminación de superficies favorece la exposición por vía dérmica e ingestión. Sessink *et al.* (13) detectaron contaminación ambiental por ciclofosfamida en salas de administración al inicio de la jornada de trabajo, cuando al final de la jornada anterior no se habían detectado concentraciones ambientales. Este hecho sugiere que las salas de administración no se limpian de forma eficiente y que la contaminación se ha diseminado. Por otro lado, la contaminación de superficies, además de incrementar la exposición en el personal que manipula estas sustancias, también provoca la exposición de personal no directamente involucrado en la preparación o administración de estas sustancias.

## EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN OCUPACIONAL A CITOSTÁTICOS

### Control ambiental

El estudio de las concentraciones ambientales de citostáticos en áreas de preparación, valorando fluorouracilo desprendido durante su manipulación en una cabina de flujo laminar horizontal durante un período de trabajo de cinco minutos, mostró concentraciones de hasta 14 µg, corres-

X. Solans

pondientes a 0,07 µg por litro de aire muestreado (15). Se demuestra como la manipulación de citostáticos en cabinas de flujo horizontal, que preserva la esterilidad del producto que se manipula, puede derivar en una contaminación del ambiente de trabajo.

Otro estudio, realizado también en una sala de preparación de citostáticos, con un predominio en la manipulación de fluorouracilo y ciclofosfamida y donde no existían cabinas de flujo laminar, detectó concentraciones ambientales en un intervalo de 0,00012-0,082 µg/m³ de fluorouracilo (lím. detec. —límite de detección— de 0,065 ng/m³) y 0,37 µg/m³ de ciclofosfamida (lím. detec. 120 ng/m³) (16). Hay que destacar el hecho de hallar fluorouracilo no sólo en el interior del área de preparación, sino también fuera de ella, en estancias anexas.

En cambio, mediciones ambientales llevadas a cabo en áreas de preparación de citostáticos donde existían cabinas de seguridad biológica en funcionamiento continuo y aplicación de manuales de seguridad para la preparación de citostáticos y donde se manipularon hasta 25 g de fluorouracilo, no hallan concentraciones de esta sustancia en el ambiente (17). Sin embargo, es importante señalar que el límite de detección de la técnica empleada en este estudio (0,2 ng/m³) es superior al obtenido en el estudio anterior.

La determinación ambiental de ciclofosfamida también muestra resultados por debajo del límite de detección (0,05 µg/m³) en muestras obtenidas dentro y fuera de tres tipos de cabinas de flujo laminar vertical (18).

Sessink *et al.* (13) evaluaron no sólo la contaminación ambiental, sino también la existente sobre superficies y objetos en salas de preparación (con cabina de seguridad biológica), de administración de citostáticos y otras dependencias cercanas. No se detectan concentraciones ambientales de ciclofosfamida, fluorouracilo ni metotrexato; sin embargo, sí se observa contaminación por estos compuestos en diversas superficies, tanto en el área de preparación (incluida la cabina de flujo laminar) como de administración, así como en otras áreas del hospital. El análisis de los guantes utilizados durante la preparación de los citostáticos y durante la limpieza de las cabinas también muestra contaminación.

La evaluación ambiental realizada en un hospital en el que se tomaron 73 muestras (34 en farmacia y 39 en clínica) detectó ciclofosfamida únicamente en tres de las muestras de farmacia: dos obtenidas en el interior de la cabina de seguridad biológica y una obtenida a la altura de la zona respiratoria del operario (19) (los límites de detección

de las muestras individuales oscilaban en el intervalo 0,06-0,30 µg/m³). Por otro lado, el análisis de distintas superficies, con un total de 76 muestras obtenidas (34 de farmacia y 42 de clínica), mostró como en casi el 18% de las muestras de farmacia y el 14% de las de clínica existían niveles detectables de ciclofosfamida (los límites de detección oscilaban entre 0,003 y 0,025 µg/cm²).

### Control biológico

#### Sustancias o metabolitos en fluidos biológicos

Los métodos analíticos son muy sensibles para el control biológico de muestras obtenidas a partir de pacientes en tratamiento de quimioterapia; sin embargo, son más limitados para la detección de exposiciones ocupacionales.

Hirst *et al.* (20) realizaron un seguimiento de la exposición a ciclofosfamida durante 57 días en dos enfermeras que no utilizaban ningún tipo de protección. Las dosis preparadas cada día variaban entre 1 y 5,2 g. De las 30 muestras de orina recogidas por la tarde, en siete se detectaron concentraciones de ciclofosfamida, y de las 57 obtenidas por la mañana, únicamente en una se detectó ciclofosfamida, en cantidades que variaban entre 0,35 y 9,08 µg (lím. detec. 250-300 ng).

Sin embargo, los valores de platino urinario obtenidos en diez individuos expuestos (ocho enfermeras y dos farmacéuticos) que preparaban citostáticos en cabina de flujo laminar horizontal, a partir de muestras obtenidas media hora y tres horas después de la manipulación de citostáticos, tras cinco días de trabajo, no difieren significativamente de los obtenidos en la población control, compuesta por nueve individuos no expuestos (14).

Tampoco Friederich *et al.* (21), en muestras de sangre de enfermeras expuestas a metotrexato, recogidas al final de la jornada laboral y después de 14-16 horas de la manipulación de las mismas, detectaron esta sustancia (lím. detec. 2 nmol/l). Además, el análisis de muestras de orina de 24 horas obtenidas en enfermeras que manipulaban cisplatino, no mostró una concentración de este citostático por encima del límite de detección (2 µg/l). La explicación inicial a estos resultados podría ser las pequeñas cantidades de citostáticos manipuladas. Sin embargo, un estudio posterior, realizado en enfermeras manipulando sin medidas de protección cantidades más elevadas de varios citostáticos durante un corto período de tiempo siguió mostrando concentraciones urinarias por debajo del límite de detección. Asimismo, Clonfro-

*et al.* (22) tampoco detectaron cisplatino en orinas obtenidas al final del turno de trabajo (lím. detec. 10 µg/l) en un grupo de ocho enfermeras que manipulaban este citostático en cantidades que variaban entre 40 y 400 mg.

En cambio, el análisis de muestras de orina de 24 horas recogidas tras tres días de trabajo en 20 individuos que manipulaban ciclofosfamida (en cantidades entre 100 y 1.000 mg, con una media de 350 mg) mostró una concentración de esta sustancia por encima del límite de detección (0,5 µg/orina de 24 horas) en cinco de las orinas, correspondientes a individuos fumadores (23). Se observa que existe una relación entre la intensidad de la exposición (frecuencia en la manipulación de ciclofosfamida durante la semana) y concentración de ciclofosfamida en orina; de éstos cinco positivos, cuatro habían manipulado diez o más veces ciclofosfamida durante la semana.

También con orina de 24 horas, un estudio de excreción urinaria de ciclofosfamida e ifosfamida en un colectivo de 25 enfermeras y técnicos de farmacia, pertenecientes a cuatro departamentos distintos de un hospital, detectó estas sustancias en ocho individuos en unas cantidades excretadas que variaban entre 0,01 y 0,5 µg (media de 0,1 µg) (13). Resulta muy interesante el hecho que, de estos ocho individuos, únicamente dos manipulaban de forma activa estas sustancias; los otros seis no estaban directamente involucrados en la preparación y administración de citostáticos. Además, se observa como el tiempo transcurrido hasta que estas sustancias son excretadas varía entre los distintos individuos, con un intervalo de excreción entre 2 y 24 horas después de la exposición.

Ensslin *et al.* (24) estudiaron la concentración en orina de ciclofosfamida e ifosfamida en 21 enfermeras y personal de farmacia de ocho hospitales, con una exposición media de 23 meses (con un intervalo de dos meses-seis años), que manipulaban habitualmente estos agentes de forma exclusiva en cabinas de seguridad de flujo laminar vertical y con guantes. Las muestras de orina de 24 horas se analizaron en cromatografía de gases con captura de electrones (lím. detec. 2,5 µg/orina 24 horas). En 12 de las 31 muestras estudiadas se detectó ciclofosfamida, en concentraciones de 3,5-38 µg/orina de 24 horas (media 11,4 µg/orina de 24 horas) en muestras obtenidas 1-2 días después de la exposición; se encontró ifosfamida en 4 de las 21 muestras obtenidas, en concentraciones entre 5-12,7 µg/orina 24 horas (media 9 µg/orina 24 horas); no se observa ninguna relación entre la concentración hallada en orina y la dosis o número de preparaciones realizadas el día de obtención de las muestras urinarias.

El análisis de ciclofosfamida en muestras de orina de 24 horas obtenidas a partir de 11 individuos expuestos mostró esta sustancia en 8 de las muestras (lím. detec. 0,25 ng/ml) en concentraciones que variaban entre 0,1 y 2,9 µg/orina 24 horas (25). Asimismo, Ensslin *et al.* (26), estudiando los niveles de platino urinario en 21 enfermeras y personal de farmacia expuestos a carboplatino y cisplatino, hallaron platino en orina en nueve casos (lím. detec. 4 ng/l orina). Es importante resaltar que dos de estos individuos mostraron concentraciones importantes en su orina, comparado con los niveles del grupo control.

La excreción de tioéteres también se ha utilizado como indicador inespecífico de la exposición a contaminantes químicos. Se han hallado incrementos en la excreción de tioéteres en orina en colectivos de trabajadores expuestos a agentes genotóxicos.

El estudio comparativo de muestras de orina obtenidas en dos momentos distintos de la jornada laboral, tras cinco días de trabajo y después de tres días de no exposición respectivamente, en una población de enfermeras expuestas sobre todo a ciclofosfamida, vincristina y citosina, reveló diferencias significativas en la excreción de tioéteres urinarios (27). Estos resultados fueron confirmados posteriormente por Bayhan *et al.* (28) y Sarto *et al.* (29) en poblaciones de enfermeras que manipulaban los citostáticos sin las medidas preventivas adecuadas, obteniendo un incremento en la excreción de tioéteres entre la población expuesta respecto a la población control; además, se señala la existencia de un sinergismo entre la exposición a citostáticos y el hábito tabáquico, que podría acelerar la formación de metabolitos electrofílicos altamente reactivos con el material genético.

Sin embargo, un estudio posterior de excreción de tioéteres en orina realizado en enfermeras que manipulaban los citostáticos en cabina de seguridad biológica y con guantes no mostró diferencias entre la población expuesta y la de referencia (30), ni entre orinas obtenidas tras varios días de trabajo con citostáticos y después de dos días de reposo.

#### Mutagenicidad urinaria

Después que Falck *et al.* (31) pusieran de manifiesto, mediante el ensayo de fluctuación, la existencia de actividad mutagénica en orinas obtenidas en un colectivo de enfermeras que manipulaban citostáticos, aparecieron muchos estudios de mutagenicidad urinaria en poblaciones expuestas a estas sustancias.

En 1981, el estudio realizado por Staiano *et al.* (32) no detectó incrementos de la mutagenicidad urinaria en una población de ocho farmacéuticos encargados de la preparación y administración de los citostáticos, trabajando mayoritariamente en cabina de flujo laminar vertical. Sin embargo, el análisis de orinas de 24 horas obtenidas durante ocho días consecutivos entre el personal de farmacia que prepara citostáticos (entre 12 y 90 preparaciones diarias) en cabinas de flujo laminar horizontal, sí mostró un incremento de la actividad mutagénica en orina, con un pico de excreción a los 5-6 días de trabajo y un descenso a niveles negativos tras dos días de no exposición (33, 34); no se pudo correlacionar el número de preparaciones con la actividad mutagénica. Además se observa como, trabajando en las mismas condiciones, el empleo de guantes o de mascarilla quirúrgica no reducían el nivel de mutágenos excretados. En cambio, la manipulación de los citostáticos en una cabina de flujo laminar vertical y con guantes de látex sí produjo, en un trabajo realizado sobre cuatro individuos de esa misma población, la drástica desaparición de actividad mutagénica en su orina.

Los resultados obtenidos en los distintos estudios realizados pueden parecer contradictorios (Tabla II), hasta el punto que distintos autores, tras la obtención de resultados negativos en sus estudios (14, 21, 35-40) cuestionaron la posibilidad de detectar la exposición a bajas concentraciones de citostáticos utilizando como indicador la mutagenicidad urinaria.

Sin embargo, el gran uso que se ha hecho de la mutagenicidad urinaria ha permitido observar las dificultades metodológicas de este ensayo. En primer lugar, es necesario conocer el momento óptimo de obtención de las muestras de orina, ya que la cinética de excreción de las sustancias puede variar de pocas horas a varios días (21, 24). Utilizando muestras puntuales de orina, los compuestos de excreción lenta (por ejemplo, adriamicina) pueden perderse, en cambio con orina de 24 horas son diluidos. Los compuestos de excreción lenta podrían obtenerse en la orina de la mañana; los citostáticos con cinéticas de excreción rápida se obtendrían en orinas puntuales del mismo día de la exposición (21, 38).

Además, los tiempos de excreción de una misma sustancia pueden variar para distintos individuos. Sessink *et al.* (13) observan que desde el inicio de la exposición a ciclofosfamida e ifosfamida hasta el momento de la excreción por la orina de estas sustancias transcurren entre 2 y 24 horas. Este hecho se puede explicar por los distintos tiempos de exposición entre los individuos y por dife-

rencias interindividuales en la biotransformación y/o excreción de las sustancias. Asimismo, las distintas velocidades de excreción también podrían indicar distintas vías de absorción del contaminante. Hirst *et al.* (20), tras la aplicación por vía dérmica de ciclofosfamida, detectan cantidades apreciables de esta sustancia en orina a las 18-24 horas; sin embargo, en enfermeras expuestas de forma ocupacional (mayoritariamente exposición por inhalación), la excreción de esta sustancia se produce entre 1-5 horas tras la exposición. No hay que perder de vista el hecho que el grupo de individuos expuestos, en la mayoría de ocasiones, no manipulan un único citostático a lo largo de su jornada laboral, sino que suelen estar expuestos distintos compuestos y cada uno de éstos puede tener un distinto grado de absorción y excreción.

Por todos estos motivos, se ha propuesto que la obtención de muestras de orina de 24 horas recogidas tras varios días consecutivos de exposición es la forma más efectiva de capturar las distintas sustancias y sus metabolitos (23, 24, 33, 34).

Por otro lado, también se ha observado la influencia que tiene el hábito de fumar sobre la exposición a estas sustancias químicas. Bos *et al.* (12), investigando los efectos combinados que se pueden producir en la excreción de mutágenos entre fumar y exposición a citostáticos, hallan diferencias significativas en cuanto a mutagenicidad urinaria únicamente al comparar el grupo expuesto fumador con el grupo de referencia también fumador, lo que sugiere un efecto sinérgico entre la exposición a citostáticos y el tabaco. Sin embargo, no puede descartarse que esta relación entre el tabaco y la exposición a citostáticos no sea realmente un efecto de potenciación, sino causado, al menos parcialmente, por diferencias en la higiene en el trabajo entre los expuestos fumadores y no fumadores.

Además los ensayos de mutagenicidad en orina están sujetos a la obtención, mediante el tratamiento que se realiza en la orina, de los compuestos mutagénicos excretados; si este proceso no es eficiente, los mutágenos se pueden perder. Se ha comprobado como el cisplatino no es retido por la resina XAD-2, generalmente empleada en estos ensayos para el concentrado de los mutágenos urinarios (14, 21, 41). Esto implica que la exposición a cisplatino no puede ser detectada mediante el Test de Ames, con el método de concentración de Yamasaki y Ames (42).

Teniendo en cuenta todo lo comentado, la obtención de falsos negativos, aparte de indicar una baja sensibilidad del método, puede ser debida a:

**TABLA II. Aplicación del ensayo de mutagenicidad urinaria para la detección de la exposición ocupacional a citostáticos en población hospitalaria**

Expuestos	Población	Controles	Ensayo	Cepas empleadas	S-9	Resultados	Referencia bibliográfica
7 enfermeras	25 administrativos		Fluctuación	WP2uvrA/TA100	+	+ expuestos/controles	(31)
8 farmacéuticos			Ames		-	- expuestos/controles	(32)
5 técnicos 1 farmacéutico	3 farmacéuticos		Ames	TA98/TA100/ TA1535	+	+ expuestos cabina horiz./ controles - expuestos cabina vert./ controles	(33)
29 enfermeras 3 sin especificar	29 secretarias		Ames	TA100/TA1538	+	+ expuestos fumadores/ controles fumadores - expuestos no fumadores/ controles no fumadores	(12)
6 técnicos farmacia	3 sin especificar		Ames	TA1538/TA98/ TA1535/TA100	+	+ expuestos/controles	(34)
5 enfermeras con protección	12 enfermeras		Fluctuación	WP2uvrA	+	+ expuestos sin protec./ expuestos con protec. + expuestos sin protec./ controles - expuestos con protec./ controles	(46)
5 enfermeras sin protección							
2 enfermeras	1 sin especificar		Ames	TA98/TA100/ TA1535	+	- expuestos/controles	(35)
2 farmacéuticos 8 enfermeras	9 administrativos		Fluctuación	WP2uvrA/TA98/ TA100	+	- expuestos/controles	(14)
21 enfermeras	21 administrativos		Ames	TA98/TA100	+	- expuestos/controles	(36)
14 enfermeras 12 farmacéuticos	15 enfermeras 23 farmacéuticos		Ames	TA98/TA100	+	- expuestos/controles	(37)
30 enfermeras	30 administrativos		Ames	TA98	+	- expuestos/controles	(38)
11 enfermeras	11 administrativos		Ames	TA98/TA100/ TA1535	+	+ expuestos/controles	(38)
24 enfermeras			Ames	TA98/TA100/ TA1535	+	- expuestos/controles	(21)
10 enfermeras	10 enfermeras		Ames	TA98/TA100/ TA1535	+	+ expuestos fumadores/ controles fumadores + expuestos no fumadores/ controles no fumadores	(47)
47 enfermeras y farmacéuticos	52 sin especificar		Fluctuación	TA1535/TA100	+	- expuestos/controles	(40)
29 sin especificar	35 personal cardiología 17 administrativos		Ames	TA97/TA98/ TA100/TA102	+	- expuestos/controles	(39)
7 enfermeras	11 sin especificar		Ames	TA100	+	+ expuestos/controles	(22)
10 enfermeras	10 enfermeras		Ames	TA98/TA100/ TA102	+	- expuestos/controles	(48)
60 enfermeras	60 enfermeras		Ames	WP2uvrA/TA98	+	+ expuestos/controles	(30)
63 enfermeras y médicos			Ames	TA98/102	+	+ 3 individuos	(49)

X. Solans

- La no excreción de sustancias mutagénicas.
- Pérdida de actividad mutagénica durante recogida, procesado o almacenamiento de las muestras.
- Un fallo cualitativo, cuantitativo o de procedimiento de la técnica del ensayo para detectar sustancias mutágenas realmente presentes en la orina.

Por último, este ensayo presenta el problema de la toxicidad que algunas muestras de orina pueden producir sobre la bacteria indicadora (39, 43, 44). Esta toxicidad puede provocar la aparición de falsos negativos y potencias mutagénicas menores en orinas verdaderamente positivas. Las cifras que cuantifican este efecto tóxico varían entre el 20-40% de orinas analizadas (45).

#### Mutación génica

En la revisión bibliográfica realizada únicamente han aparecido dos trabajos que valoren la exposición ocupacional a citostáticos mediante el ensayo de mutación en células somáticas.

En 1984, Chrysostomou *et al.* (50) estudiaron un grupo de 24 individuos expuestos a estas sustancias, manipuladas en cabina de flujo vertical y con guantes. A pesar de esto, hallaron un incremento significativo de las mutaciones comparado con el grupo control. Sin embargo, indican que, aparejados por edades, la frecuencia de mutaciones en la mayoría de individuos del grupo expuesto fue similar a la de su control.

El estudio de linfocitos T en un grupo de 15 enfermeras que manipulaban citostáticos de forma habitual, utilizando el método específico de ensayo autoradiográfico, no mostró incrementos en la frecuencia de células T tioguanina resistentes comparado con el grupo control compuesto por personal sanitario (51) aunque se indica que esta manipulación se realizaba con muchas precauciones.

#### Técnicas citogenéticas

Las técnicas citogenéticas han sido muy utilizadas para evaluar la frecuencia de anomalías cromosómicas y/o el número de intercambios de cromátidas hermanas en linfocitos de sangre periférica en poblaciones ocupacionalmente expuestas a citostáticos. Al contrario que la mutagenicidad urinaria, que detecta exposiciones recientes, los métodos citogenéticos permiten detectar, en linfocitos de sangre periférica, lesiones acumuladas durante largo tiempo y no reparadas.

#### Aberraciones cromosómicas

El primer estudio en que se utilizan las anomalías cromosómicas como indicador de exposición laboral a agentes citostáticos es el de Waksvik *et al.* (52). Observaron un incremento de gaps cromáticos en un grupo de enfermeras que preparaban citostáticos, con un tiempo medio de exposición total de 2.150 horas (en un intervalo de tiempo de 4-9 años). Posteriormente se ha descrito un incremento significativo de aberraciones cromosómicas en un grupo de enfermeras que manipularon estas sustancias durante 3-4 horas diarias durante una media de 2,5 años (53). Considerando los distintos tipos de aberraciones, se ha observado un incremento significativo en la aparición de roturas cromosómicas, provocado por un elevado número de acéntricos, no hallándose una correlación entre el tiempo de exposición y la frecuencia de roturas cromosómicas.

En la Tabla III se muestran los distintos estudios de aberraciones cromosómicas realizados valorando la exposición a citostáticos.

Entre ellos es interesante reseñar el realizado por Milkovic-Kraus *et al.* (54). Se observan diferencias significativas entre el grupo expuesto y el no expuesto en cuanto a la frecuencia de aparición de acéntricos así como diferencias significativas entre el personal expuesto manipulando citostáticos en cabina de seguridad y el que lo manipula sin cabina de seguridad, mostrando un incremento en la frecuencia de acéntricos y dicéntricos (55).

Las cabinas de seguridad biológica se han definido como la forma más efectiva de prevención de la exposición del personal encargado de preparar citostáticos; sin embargo, a pesar de manipular los citostáticos exclusivamente en cabina de seguridad biológica, distintos estudios han detectado exposición en personal que manipulaba estas sustancias (13). También Ensslin *et al.* (24) hallaron ciclofosfamida en la orina de 12 de los 31 individuos expuestos que manipulaban esta sustancia exclusivamente en cabina de seguridad biológica.

Las dos causas más importantes susceptibles de provocar esta situación pueden ser:

- Que los compuestos manipulados en el interior de la cabina de seguridad biológica sean diseminados a las superficies exteriores por traslado de material contaminado de la cabina al exterior o a través del contacto con objetos fuera de la cabina por guantes contaminados (probablemente).
- Que la efectividad en la protección se altere si existe un paso frecuente de individuos, fuertes

**TABLA III. Aplicación del ensayo de aberraciones cromosómicas para la detección de la exposición ocupacional a citostáticos en población hospitalaria**

Expuestos	Población	N.º células analiz. por individuo	Tipo Ab cromosómicas analizadas	Resultados	Referencia bibliográfica
	Controles				
10 enfermeras	10 administrativos	100	Gaps/roturas/intercambios	+ expuestos/controles (gaps cromatídicos)	(52)
4 médicos 5 enfermeras	10 empl. hosp.	100	Lesiones acromáticas/roturas/translocaciones/dicéntricos/anillos	- expuestos/controles	(56)
11 enfermeras	11 administrativos 5 trabaj. laboratorio	500	Roturas/acéntricos/gaps/dicéntricos/anillos	+ expuestos/controles (ab. totales ± gaps y acéntricos)	(53)
16 enfermeras	24 enfermeras	100	Gaps/roturas/intercambios/acéntricos/dicéntricos/translocaciones/anillos	- expuestos/controles	(47)
22 enfermeras 4 farmacéuticos	19 pers. hospital	100	Aberraciones totales	- expuestos/controles	(40)
12 enfermeras	10 administrativos	± 60	Gaps/roturas/dicéntricos/translocaciones	- expuestos/controles	(57)
12 enfermeras	12 enfermeras 12 administrativos	100	Roturas/intercambios/gaps	+ enfermeras control/administrativos (rot. cromosómicas) - enferm. expuestas/enfermeras control - Enferm. expuestas/administrativos	(29)
10 enfermeras	10 enfermeras	300	Ab. cromosómicas/ab. cromatídicas/gaps	- expuestos/control	(48)
8 enfermeras con protección 8 enfermeras sin protección	8 enfermeras	1.000	Acéntricos/dicéntricos/roturas cromatídicas	+ enf. exp. sin protec./controles (acéntricos y dicéntricos) + enf. exp. sin protec./enf. exp. con protec. (acéntricos y dicéntricos)	(55)
42 enfermeras	42 enfermeras	200	Acéntricos/roturas/dicéntricos/anillos/translocaciones	+ expuestos/controles (acéntricos y dicéntricos)	(54)
106 individuos	93 administrativos	100	Roturas/intercambios	+ expuestos/controles (aberraciones totales)	(58)
17 enfermeras técnicos farmacia	35 técnicos farmacia	100	% aberraciones por célula/roturas por célula	- expuestos/controles + exp. fumadores/controles fumadores	(25)
11 enfermeras técnicos farmacia	23 enfermeras	100	% aberraciones por célula/roturas por célula	- expuestos/controles + exp. fumadores/controles fumadores	(25)
6 farmacéuticos	6 enfermeras	100	% aberraciones por célula	- expuestos/controles	(59)

corrientes de aire o por una sobrecarga de la superficie de la cabina que rompa el flujo laminar.

#### Intercambio de cromátidas hermanas

El estudio de un grupo de 20 enfermeras pertenecientes a tres unidades de oncología, encargadas de la preparación de los citostáticos (siendo los más empleados ciclofosfamida, 5-fluorouracilo y metotrexato) y con una exposición prácticamente diaria, reveló diferencias significativas entre el grupo expuesto y el grupo control perteneciente a un colectivo de administrativos. Sin embargo, las diferencias halladas entre el grupo expuesto y un colectivo de personal sanitario del mismo hospital (enfermeras) no involucrado en la manipulación de citostáticos no fueron significativas (60, 61). Es un problema conocido el de la elección del grupo control en el medio hospitalario. El personal sanitario puede estar potencialmente expuesto a distintos agentes genotóxicos, tales como radiaciones ionizantes o agentes de esterilización. Es difícil tener la seguridad de obtener una población control entre el colectivo de médicos, farmacéuticos o enfermeras totalmente libre de exposición a agentes genotóxicos (29, 37, 60, 61).

Posteriormente, Waksvik *et al.* (52) también hallaron un incremento significativo en la frecuencia de intercambio de cromátidas hermanas en un grupo de enfermeras encargadas de la preparación de los citostáticos (con un tiempo promedio estimado de manipulación de citostáticos de 2.150 horas). La comparación de este grupo con un grupo con una exposición menor (1.078 horas estimadas de manipulación de citostáticos) también mostró diferencias significativas en la frecuencia de intercambios de cromátidas hermanas; sin embargo, no se detectaron diferencias entre este colectivo menos expuesto y el grupo no expuesto compuesto por personal de oficina.

Sin embargo, estudiando los resultados obtenidos en los distintos estudios de intercambio de cromátidas hermanas (Tabla IV) se puede apreciar como existen pocos que hallan conseguido detectar esta exposición. Se puede comprobar como desde 1982, no aparece ningún estudio con resultado positivo hasta 1991, en que el análisis de las muestras de sangre obtenidas a partir 42 enfermeras pertenecientes a distintas unidades de oncología, con una exposición a citostáticos que abarca toda su vida laboral y trabajando sin medidas de protección comparado con un grupo de referencia compuesto por enfermeras sin contacto alguno con citostáticos, mostró un incremento significativo en la frecuencia de intercambios de

cromátidas hermanas (54). También en ese año, Thiringer *et al.* (30) hallan diferencias significativas entre el grupo expuesto (que manipula citostáticos en cabina de seguridad) y el control, aunque sus resultados no son tan concluyentes.

Además, los ensayos citogenéticos (y el resto de ensayos de genotoxicidad) tienen el problema asociado de la existencia de distintos agentes, físicos, químicos o biológicos, que pueden actuar como factores de confusión del ensayo (Tabla V). Es conocido que la exposición a radiaciones ionizantes produce un incremento en la frecuencia de aberraciones cromosómicas en linfocitos circulantes; enfermedades víricas, como hepatitis, herpes o gripe, se han asociado también con incrementos en la frecuencia de intercambios de cromátidas hermanas (62). Algunos medicamentos, como los anticonceptivos orales, también se sospecha que pueden producir incrementos en la frecuencia de intercambios (63), así como ciertas vacunas también han mostrado causar incrementos de anomalías cromosómicas (64) o de intercambios de cromátidas hermanas (65).

#### EXPOSICIÓN A CITOSTÁTICOS. ¿RIESGO POTENCIAL O REAL?

Distintos estudios han mostrado como el personal ocupacionalmente implicado en la manipulación de citostáticos puede, en algunos casos, llegar a absorber estas sustancias y detectarse esta exposición en distintos ensayos de genotoxicidad. De todas formas, únicamente en un caso se ha hallado una relación entre la concentración del agente citostático detectado en orina y la frecuencia en la manipulación de esta sustancia. En cuanto a la mutagenicidad urinaria, en ningún caso se ha hallado una relación directa entre número de dosis de antineoplásico preparadas y la actividad mutagénica. Las variaciones de la actividad mutagénica entre los distintos individuos estudiados puede ser debida a diferencias individuales en cuanto a metabolismo, distribución y excreción de las sustancias (34). Sin embargo, el motivo más importante para estas variaciones parecen ser los hábitos de trabajo y las técnicas de manipulación de cada individuo (15). Así, Nguyen *et al.* (34) hallan que el individuo con una mayor exposición a citostáticos es el que tiene una menor actividad mutagénica urinaria del grupo estudiado; pero, a su vez, es el individuo con una mayor experiencia en la manipulación de estas sustancias.

Asimismo, la frecuencia observada de aberraciones cromosómicas tampoco es dependiente

**TABLA IV. Aplicación del ensayo de intercambio de cromátidas hermanas para la detección de la exposición ocupacional a citostáticos en población hospitalaria**

Expuestos	Población	N.º células analiz. por individuo	Resultados	Referencia bibliográfica
	Controles			
20 enfermeras	10 enfermeras 10 administrativos	30	+ expuestos/administrativos - enfermeras expuestas/enfermeras control	(60)
10 enfermeras	10 administrativos	30	+ expuestos/control	(52)
20 enfermeras	10 enfermeras 10 administrativos	30	+ expuestos/administrativos - enfermeras expuestas/enfermeras control	(61)
4 médicos 5 enfermeras	10 empleados	30	- expuestos/control	(56)
10 enfermeras	12 enfermeras	30	- expuestos/control	(46)
21 enfermeras	21 administrativos	25	- expuestos/control	(36)
16 enfermeras	22 enfermeras	30	- expuestos/control	(47)
18 enfermeras	18 enfermeras	30	- expuestos/control	(66)
31 enfermeras 4 farmacéuticos	18 enfermeras 4 sin especificar	50	- expuestos/control	(40)
30 enfermeras	30 administrativos	30	- expuestos/control	(38)
12 enfermeras	12 enfermeras 12 administrativos	30-50	- expuestos/administrativos - enfermeras expuestas/enfermeras control	(29)
10 enfermeras	10 enfermeras	25	- expuestos/control	(48)
8 enfer. con protec. 8 enfer. sin protec.	8 enfermeras	50	- enfermeras expuestas sin protección/control - enfer. exp. sin protección/enfer. exp. con protección	(55)
42 enfermeras	42 enfermeras	50	+ expuestos/control	(54)
54 enfermeras	54 enfermeras	20	+ expuestos/control	(30)
6 farmacéuticas	6 enfermeras	50	- expuestos/control	(59)

del período de exposición. Esto refleja diferencias interindividuales que es de esperar sean incluso mayores en el caso de la exposición a concentraciones menores (55). Las críticas a los ensayos citogenéticos en poblaciones expuestas, a menudo, hacen hincapié en esta elevada variabilidad, que sería una razón para abandonar esta técnica en favor de sistemas experimentales con una menor variabilidad individual. Sin embargo, hay que tener en cuenta que esta elevada variación entre individuos frente a los mutágenos refleja la situación real en el hombre y, a pesar de esta variabilidad, es posible detectar clastogenicidad con una población lo suficientemente grande (67).

Los métodos citogenéticos parecen indicar que la exposición ocupacional a citostáticos puede causar un incremento de las aberraciones cromosó-

micas (53). El tipo de lesiones encontrado con mayor frecuencia son gaps cromosómicos (52), dicéntricos (55) y roturas cromosómicas debidas sobre todo al elevado número de fragmentos acéntricos (53, 55). Es posible que estas roturas cromosómicas y células aberrantes halladas en linfocitos se hayan acumulado durante un largo período de tiempo. Esta acumulación puede desprenderse de la larga vida media de los linfocitos de sangre periférica, estimada en 3-4 años. Esta hipótesis está corroborada por la observación que las enfermeras que no manipularon citostáticos en los dos años anteriores al inicio del estudio, tienen un menor número de roturas cromosómicas (53). El incremento en cuanto a dicéntricos y acéntricos no se hallan correlacionados con el tiempo de exposición (55).

**TABLA V. Principales factores de confusión en los ensayos de genotoxicidad para el estudio de poblaciones ocupacionalmente expuestas**

Tioéteres	Tabaco
Mutagenicidad urinaria	Tabaco Algunos fármacos
Aberraciones cromosómicas	Tabaco Radiaciones ionizantes Ciertas vacunas Alcohol
Intercambio de cromáticas hermanas	Tabaco Alcohol Enfermedades víricas Ciertas vacunas Anticonceptivos orales Tratamientos hormonales

Una posible explicación a los resultados negativos obtenidos en muchos trabajos podría ser una problemática ligada al estudio de poblaciones laboralmente expuestas: el número de individuos a analizar suele ser pequeño, lo que dificulta, en muchos casos, la obtención de resultados concluyentes por una escasa potencia estadística.

Existen dos puntos muy importantes cuando se trata de manipular sustancias con un potencial peligro para la salud: la información y la formación del personal implicado. Una información y una formación adecuadas del personal expuesto son consideradas como unas medidas clave para asegurar una manipulación segura de los citostáticos, y en algún estudio se ha comprobado una falta de ambos (46).

El efecto producido por el conocimiento de los potenciales peligros derivados de la manipulación de estas sustancias se pone de manifiesto en el trabajo de Waksvik *et al.* (52). En un primer estudio realizado sobre una población hospitalaria hallaron diferencias significativas en la frecuencia de intercambios de cromátidas hermanas entre el grupo expuesto y el no expuesto. Un estudio posterior realizado seis meses después en el mismo hospital pero con otro colectivo, mostró resultados negativos. Este hecho se explica de la siguiente forma: el resultado positivo obtenido en el grupo inicial era conocido por las enfermeras del hospital y es posible que esta información haya conducido a adoptar mayores precauciones en la manipulación de los citostáticos. Esta teoría fue confirmada al cabo de unos meses al repetir el estudio en seis individuos que habían participado en

el estudio inicial (con resultados positivos) y observar que la frecuencia de intercambios de cromátidas hermanas no se incrementó esta vez respecto al grupo control. También Grummt *et al.* (58) hallan una frecuencia de aberraciones cromosómicas significativamente menor en un grupo de enfermeras que habían sido informadas acerca del posible riesgo de su trabajo, y que administraron citostáticos con cuidado y tomando precauciones.

A pesar de todo, no deja de llamar la atención las «discrepancias» en cuanto a los resultados obtenidos en los distintos ensayos de genotoxicidad para una, en teoría, misma exposición; sin embargo, no hay que olvidar que en toda exposición existen una serie de variables que pueden conducir a la obtención de resultados «inconsistentes» entre distintos estudios:

- Cistostáticos manipulados: en la mayor parte de los casos, no se manipula un único citostático, sino que durante la jornada laboral se preparan o administran distintas sustancias, que pueden variar de un día a otro, y con potenciales efectos genotóxicos distintos frente a los diferentes ensayos.

- Cantidad manipuladas: la comparación de las cantidades de los diferentes citostáticos manipulados diariamente por el personal muestra importantes diferencias incluso entre los distintos individuos dentro de una misma población hospitalaria.

- Tiempo de exposición: los tiempos de exposición pueden ser muy variables, con importantes diferencias incluso entre los distintos individuos dentro de un mismo hospital.

- Medidas preventivas adoptadas: que van a implicar que exista una mayor o menor probabilidad de exposición.

- Procedimientos de trabajo: la puesta a punto de procedimientos de trabajo para la manipulación de estas sustancias para cada una de las tareas a realizar permiten el disminuir el riesgo de exposición.

- Metodología empleada para el análisis: dentro de una misma metodología pueden realizarse variaciones que pueden provocar diferencias en cuanto a la sensibilidad del ensayo frente a la exposición a evaluar.

- Información/formación: una buena información acerca de los riesgos que entraña la manipulación de estas sustancias y la formación adecuada permiten reducir el riesgo de exposición.

Todos estos puntos reflejan la dificultad que entraña el documentar la exposición, lo que provoca que la comparación de los distintos estudios realizados, tanto con resultados positivos como

negativos, sea cuanto menos difícil y, a la vez, se obtengan distintas conclusiones en cuanto a la validez del indicador utilizado, dificultando el poder comparar y decidir qué ensayo puede ser el más adecuado o sensible frente a esta exposición.

## PERSPECTIVAS DE LOS ENSAYOS DE GENOTOXICIDAD

Debido a unas mejores condiciones de trabajo en la manipulación de citostáticos que implican exposiciones muy bajas, la sensibilidad de los ensayos es un factor muy importante, determinando el conseguir detectar o no una exposición. Esto provoca que se desarrollen, a medida que avanzan los conocimientos científicos sobre el modo de actuación de estas sustancias y sus potenciales efectos a nivel molecular, nuevos indicadores que sí sean capaces de valorar la exposición a muy bajas concentraciones.

Entre estos indicadores cabe destacar los aductos de ADN. Consiste en la detección de las uniones covalentes que se producen entre el agente genotóxico y el ADN celular. Estas uniones, si no son reparadas correctamente por la célula, pueden llegar a provocar mutaciones (cambios en la información del material genético), que podrían ser los desencadenantes de la iniciación de un proceso que podría desembocar en un cáncer. Dentro de esta categoría, han aparecido distintas metodologías, tanto específicas (métodos inmunológicos) como inespecíficas (marcaje con  $^{32}\text{P}$ ).

Otros indicadores han aprovechado técnicas de biología molecular; hay que tener en cuenta que el análisis a nivel molecular de muestras de ADN humano ha experimentado un importante avance con el empleo de técnicas de recombinación genética. Podemos resaltar la técnica RFLP (*restricted fragment length polymorphism* —fragmento de restricción de longitud polimórfica—) para la detección de lesiones que han afectado a grandes fragmentos de ADN, y la técnica PCR (*polymerase chain reaction* —reacción en cadena de la polimerasa—) que permite la amplificación de fragmentos de ADN a fin de poder detectar mutaciones puntuales en genes específicos, básicamente para la identificación de oncogenes.

Otro tipo de ensayos a los que cada vez se da mayor importancia son los que permiten detectar, por un lado, lesiones susceptibles de provocar roturas en el ADN (método de elución alcalina), y por otro, roturas, ya sea de una o las dos cadenas de ADN. Estas metodologías ya han sido empleadas para el control biológico de la exposición a

agentes citostáticos (68). El estudio de 91 enfermeras ocupacionalmente expuestas a citostáticos, pertenecientes a cuatro hospitales alemanes, mostró como en diez de ellas (que no utilizaban las medidas de prevención que habían sido establecidas) se producía un incremento del 50% respecto a la población control no expuesta en los niveles de roturas del ADN. Estos niveles descendían tras la aplicación de medidas preventivas.

## CONCLUSIONES

En principio, desde el punto de vista de la prevención laboral, parece lógico pensar que el esfuerzo no debe ir encaminado a una valoración ambiental y/o biológica de la exposición, sino a evitar la exposición para los trabajadores encargados de manipular estas sustancias. En la mayoría de ocasiones se observa que con la aplicación de unas correctas medidas preventivas, puesta en marcha de procedimientos normalizados de trabajo y una correcta formación e información, el riesgo genotóxico para el personal ocupacionalmente expuesto a citostáticos es el mismo que para el personal no expuesto.

Sin embargo, distintos trabajos han mostrado que, en ciertas circunstancias, puede producirse la absorción de estas sustancias por parte de los trabajadores. Esto puede ser debido a fallos en los equipos, deficiencias en las medidas de protección adoptadas, una relajación de las actitudes seguras frente a la manipulación de estas sustancias o, simplemente, por una incorrecta limpieza de las superficies o áreas de trabajo. Frente a la posibilidad que aparezca alguno de estos problemas o, simplemente, para comprobar la eficacia de las medidas adoptadas, el evaluar la exposición puede ofrecer información sobre las condiciones reales de trabajo.

La manipulación de citostáticos supone una exposición potencial a un grupo de sustancias; frente a este hecho, el control ambiental y el control biológico de las sustancias o de sus metabolitos en orina presentan el problema de pérdida de información al evaluar únicamente una de las sustancias manipuladas. Los ensayos de genotoxicidad, por su inespecificidad, tienen la ventaja de integrar la exposición total, independientemente de los citostáticos manipulados en cada caso. Estos ensayos han permitido detectar la exposición ocupacional a estas sustancias en el 50% de los estudios realizados mediante los ensayos de mutagenicidad urinaria y de aberraciones cromosómicas y en el 31% de los realizados mediante el ensayo

de intercambio de cromátidas hermanas. Sin embargo, hay que señalar que el grado de sensibilidad que ofrecen no es suficiente como para asegurar, en el caso de obtención de resultados negativos, que realmente no ha existido exposición.

El desarrollo de distintas técnicas para la detección de aductos de ADN, así como la aparición de nuevos ensayos, empleando técnicas de biología molecular, probablemente permitan obtener una sensibilidad suficiente para detectar incluso la exposición a muy bajas concentraciones de agentes genotóxicos.

## BIBLIOGRAFÍA

- HARRIS C C. The carcinogenicity of anticancer drugs: a hazard in man. *Cancer*. 1976; 37: 1014-1023.
- SEINO Y, NAGAO M, YAHAGI T, HOSHI A, KAWACHI T, SIGIMURA T. Mutagenicity of several classes of antitumor agents to *Salmonella typhimurium* TA98, TA100 and TA92. *Cancer Res*. 1978; 38: 2148-2156.
- BENEDICT W F, BAKER M S, HAROUN L, CHOI E, AMES B N. Mutagenicity of cancer chemotherapeutic agents in the *Salmonella*/microsome test. *Cancer Res*. 1977; 37: 2203-2213.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. 1,4-Butanediol dimethanesulphonate (Myleran). En: *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Supp. 7. Overall Evaluations of Carcinogenicity An Updating of IARC Monographs*. Lyon: IARC, 1987; 137-139.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Cyclophosphamide. En: *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Supp. 7. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs*. Lyon: IARC, 1987, 182-184.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Chlorambucil. En: *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 26. Some antineoplastic and immunosuppressive agents*. Lyon: IARC, 1981; 115-136.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Melphalan. En: *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Supp. 7. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs*. Lyon: IARC, 1987; 239-241.
- BOICE J. D, GREEN M H, KILLEN JR J J, ELLENBERG S S, REEHN R J, MCFADDEDM E, CHEN T T, FRAUMENI J F. Leukemia and preleukemia after adjuvant treatment of gastrointestinal cancer with semustine (methyl-CCNU). *N Eng J Med*. 1983; 309: 1079-1084.
- PEDERSEN-BJERGAARD J, NISSEN N I, SORENSES H M. Acute nonlymphocytic leukemia in patients with ovarian carcinoma following long-term treatment with treosulfan. *Cancer*. 1980; 45: 194.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Thiothepa. En: *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Vol 50. Pharmaceutical drugs*. Lyon: IARC, 1990; 123-141.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Azathioprine. En: *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 26. Some antineoplastic and immunosuppressive agents*. Lyon: IARC, 1981; 47-78.
- BOS R P, LEENAARS A O, THEUWS J L G, HENDERSON P TH. Mutagenicity of urine from nurses handling cytostatic drugs, influence of smoking. *Int Arch Occup Environ Health*. 1982; 50: 359-369.
- SESSINK P J M, BOER K A, SCHEEFHALS A P H, ANZION R B M, BOS R P. Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. *Int Arch Occup Environ Health*. 1992; 64: 105-112.
- VENITT S, CROFTON-SLEIGH C, HUNT J, SPEECHLEY V, BRIGGS K. Monitoring exposure of nursing and pharmacy personnel to cytotoxic drugs: urinary mutation assays and urinary platinum as markers of absorption. *The Lancet*. 1984; 74-76.
- KLEINBERG M L, QUINN M J. Airborne drug levels in a la-minar-flow hood. *Am J Hosp Pharm*. 1981; 38: 1301-1303.
- DEWERK A, WADDEN R A, CHIOU W L. Exposure of hospital workers to airborne antineoplastic agents. *Am J Hosp Pharm*. 1983; 40: 597-601.
- MCDIARMID M A, EGAN T, FURIO M, BONACCI M, WATTS S R. Sampling for airborne fluorouracil in a hospital drug preparation area. *Am J Hosp Pharm*. 1986; 43: 1942-1945.
- PPY L, SORSA M, HEKALA E. Ambient monitoring of cyclophosphamide in manufacture and hospitals. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1988; 49: 314-317.
- MCDEVITT J J, LEES P S J, MCDIARMID M A. Exposure of hospital pharmacists and nurses to antineoplastic agents. *J Occup Med*. 1993; 35 (1): 57-60.
- HIRST M, MILLS D G, TSE S, LEVIN L. Occupational exposure to cyclophosphamide. *Lancet*. 1984; 1: 186-188.
- FRIEDERICH U, MOLKO F, HOFMANN V, SCOSSA D, HANN D, WURGLER F E, SENN H J. Limitations of the *Salmonella*/Mammalian microsome assay (Ames Test) to determine occupational exposure to cytostatic drugs. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1986; 22 (5): 567-575.
- CLONFERO E, GRANELLA M, GORI G P, VENIER P, LEVIS A G, MORANDI P, BARTOLUCCI G B, SAIA B. Escrezione urinaria di mutageni e cisplatin nel personale infermieristico dei reparti de oncología médica esposto a farmaci citostatici. *Med Lav*. 1989; 80 (5): 412-419.
- EVELO C T A, BOS R P, PETERS J G P, HENDERSON P TH. Urinary cyclophosphamide assay as a method for biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide. *Int Arch Occup Environ Health*. 1986; 58: 151-155.
- ENSSLIN A S, STOLL Y, PETHRAN A, PFALLER A, ROMMELT H, FRUHMANN G. Biological monitoring of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of hospital personnel occupationally exposed to cytostatic drugs. *Occup Environ Med*. 1994; 51: 229-233.
- SESSINK P J M, CERNA M, ROSSNER P, PASTORKOVA A, BAVAROVA H, FRANKOVA K, ANZION R B M, BOS R P. Urinary cyclophosphamide excretion and chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes after occupational exposure to antineoplastic agents. *Mutation Res*. 1994; 309: 193-199.

26. ENSSLIN A S, PETHRAN A, SCHIERL R, FRUHMANN G. Urinary platinum in hospital personnel occupationally exposed to platinum-containing antineoplastic drugs. *Int Arch Occup Environ Health.* 1994; 65: 339-342.
27. JAGUN O, RYAN M, WALDRON H A. Urinary thioether excretion in nurses handling cytotoxic drugs. *Lancet.* 1982; 443-444.
28. BAYHAN A, BURGAZ S, KARAKAYA A E. Urinary thioether excretion in nurses at an oncologic department. *J Clin Pharm Therap.* 1987; 12: 303-306.
29. SARTO F, TREVISAN A, TOMANIN R, CANOVA A, FIORENTINO M. Chromosomal aberrations, sister chromatid exchanges and urinary thioethers in nurses handling antineoplastic drugs. *Am J Ind Med.* 1990; 18: 689-695.
30. THIRINGER G, GRANUNG G, HOLMÉN A, HÖGSTEDT B, JÄRVHOLM B, JÖNSSON D, PERSSON L, WAHLSTRÖM J, WESTIN J. Comparison of methods for the biomonitoring of nurses handling antitumor drugs. *Scand J Work Environ Health.* 1991; 17: 133-138.
31. FALCK K, GROHN P, SORSA M, VAINIO H, HEINONEN E, HOLSTI L R. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet.* 1979; 1: 1250-1251.
32. STAIANO N, GALLELLI J F, ADAMSON R H, THORGEIRSSON S S. Lack of mutagenic activity in urine from hospital pharmacists admixing antitumour drugs. *The Lancet.* 1981; 1: 615-616.
33. ANDERSON R W, PUCKETT W H, DANA W J, NGUYEN T V, THEISS J C, MATNEY T S. Risk of handling injectable antineoplastic agents. *Am J Hosp Pharm.* 1982; 39: 1881-1887.
34. NGUYEN T V, THEISS J C, MATNEY T S. Exposure of pharmacy personnel to mutagenic antineoplastic drugs. *Cancer Res.* 1982; 42: 4792-4796.
35. GIBSON J F, GOMPERTZ D, HEDWORTH-WHITTY R B. Mutagenicity of urine from nurses handling cytotoxic drugs. *The Lancet.* 1984; 1: 100-101.
36. BARALE R, SOZZI G, TONIOLI P, BORGHI O, REALI D, LOPRIENO N, DELLA PORTA G. Sister-chromatid exchanges in lymphocytes and mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Mutation Res.* 1985; 157: 235-240.
37. EVERSON R B, RATCLIFFE J M, FLACK P M, HOMFFMAN D M, WATANABE A S. Detection of low levels of urinary mutagen excretion by chemotherapy workers which was not related to occupational drug exposures. *Cancer Res.* 1985; 45: 6487-6497.
38. BENHAMOU S, CALLAIS F, SANCHO-GARNIER H, YVES S, COURTOIS A, FESTY B. Mutagenicity in urine from nurses handling cytostatic agents. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1986; 22: 1489-1493.
39. POYEN D, DEMÉO M P, BOTTA A, GOVERNÉT J, DUMÉNIL G. Handling of cytostatic drugs and urine mutagenesis. *Int Arch Occup Environ Health.* 1988; 61: 183-188.
40. SORSA M, PYY L, SALOMAA S, NYLUND L, YAGER J W. Biological and environmental monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in industry and hospitals. *Mutation Res.* 1988; 204: 465-479.
41. TUFFNELL P G, GANNON M T, DONG A, DEBOER G, ERlichman C. Limitations of urinary mutagen assays for monitoring occupational exposures to antineoplastic drugs. *Am J Hosp Pharm.* 1986; 43: 344-348.
42. YAMASAKY E, AMES B N. Concentration of mutagens from urine with the non polar resin XAD-2: cigarette smokers have mutagenic urine. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1977; 74: 3535-3559.
43. RECIO L, ENOCH H G, HANNAN M A, HILL R H. Application of urine mutagenicity to monitor coal liquefaction workers. *Mutation Res.* 1984; 136: 201-207.
44. DEMÉO M P, DUMÉNIL G, BOTTA A H, LAGET M, ZABALUOEFFAND V, MATHIAS A. Urine mutagenicity of steel workers exposed to coke oven emissions. *Carcinogenesis.* 1987; 8 (3): 363-367.
45. HUICI A. Contribución de técnicas químicas, microbiológicas y citogenéticas a la prevención del cáncer de origen laboral. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona, 1992 (tesis doctoral).
46. KOLMODIN-HEDMAN B, HARTVIG P, SORSA M, FALCK K. Occupational handling cytostatic drugs. *Arch Toxicol.* 1983; 54: 25-33.
47. STUCKER I, HIRSCH A, DOLOY T, BASTIE-SIGEAC I, HEMON D. Urine mutagenicity, chromosomal abnormalities and sister chromatid exchanges in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *Int Arch Occup Environ Health.* 1986; 57: 195-205.
48. KREPINSKY A, BRYANT D W, DAVISON L, YOUNG B, HEDDLE J, MCCALLA D R, DOUGLAS G, MICHALKO K. Comparison of three assays for genetic effects of antineoplastic drugs on cancer patients and their nurses. *Environ Mol Mutagen.* 1990; 15: 83-92.
49. DEMÉO M P, MÉROMO S, DEBAILLE A D, BOTTA A, LAGET M, GUIRAUD H, DUMÉNIL G. Monitoring exposure of hospital personnel handling cytostatic drugs and contaminated materials. *Int Arch Occup Environ Health.* 1995; 66: 363-368.
50. CHRYSOSTOMOU A, SESHADRI R, MORLEY A. Mutation frequency in nurses and pharmacists working with cytotoxic drugs. *Aust N Z Med.* 1984; 14: 831-834.
51. ALBERTINI R J, SULLIVAN L M, BERMAN J K, GREENE C J, STEWART J A, SILVEIRA J M, O'NEILL J P. Mutagenicity monitoring in humans by autoradiographic assay for mutant T lymphocytes. *Mutation Res.* 1988; 204: 481-492.
52. WAKSVIK H, KLEPP O, BRØGGER A. Chromosome analysis of nurses handling cytostatic agents. *Cancer Treat Rep.* 1981; 65 (7-8): 607-610.
53. NIKULA E, KIVINITTIL K, LEISTI J, TASKINEN P J. Chromosome aberrations in lymphocytes of nurses handling cytostatic agents. *Scand J Work Environ Health.* 1984; 10: 71-74.
54. MILKOVIC-KRAUS S, HORVAT D. Chromosomal abnormalities among nurses occupationally exposed to antineoplastic drugs. *Am J Ind Med.* 1991; 19: 771-774.
55. OESTREICHER U, STEPHAN G, GLATZEL M. Chromosome and SCE analysis in peripheral lymphocytes of persons occupationally exposed to cytostatic drugs handled with and without use of safety covers. *Mutation Res.* 1990; 242: 271-277.
56. STILLER A, OBE G, BOLL I, PRIBILLA W. No elevation of the frequencies of chromosomal alterations as a consequence of handling cytostatic drugs. *Mutation Res.* 1983; 121: 253-259.
57. BENHAMOU S, POT-DEPTRUN J, SANCHO-GARNIER H, CHOUROULINKOV I. Sister chromatid exchanges and chromosomal aberrations in lymphocytes of nurses handling cytostatic agents. *Int J Cancer.* 1988; 41: 350-353.
58. GRUMMT T, GRUMMT H J, SCHOTT G. Chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of nurses and physicians handling antineoplastic drugs. *Mutation Res.* 1993; 302: 19-24.
59. ROTH S, NORPPA H, JÄRVENTAUTS H, KYRÖNEN P, AHOHEN M, LEHTOMÄKI J, SAINIO H, SORSA M. Analysis of chromosomal aberrations, sister-chromatid exchanges and micronuclei in peripheral lymphocytes of pharmacists before and after working with cytostatic drugs. *Mutation Res.* 1994; 325: 157-162.
60. NORPPA H, SORSA M, VAINIO H, GROHN P, HEINONEN E, HOLSTI L, NORDMAN E. Increased sister chromatid exchange frequencies in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *Scand J Work Environ Health.* 1980; 6: 299-301.
61. SORSA M, NORPPA H, VAINIO H. Induction of sister chromatid exchanges among nurses handling cytostatic drugs. In: B A Bridges, B E Butterworth, I B Weinstein (eds). *Banbury Report 13 «Indicators of genotoxic exposure».* Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor University, 1982; 341-350.
62. KURVINK K, BLOOMFIELD C D, CERVENKA J. Sister chromatid exchange in patients with viral disease. *Exp Cell Res.* 1978; 113: 450.
63. MUTHY P B K, PREMA K. Sister-chromatid exchanges in oral contraceptives users. *Mutation Res.* 1979; 68: 149-152.
64. KUCEROVA M, POLIVKOVA Z, MATOUSEK V. Chromosomal aberrations and SCE in lymphocytes of children revaccinated against smallpox. *Mutation Res.* 1980; 71: 263-267.
65. KNUUTILA S, MAKI-PAAKKANEN J, KAHKONEN M, HOKKANEN E. An increased frequency of chromosomal changes in cultured blood lymphocytes of 12 subjects vaccinated against smallpox. *Hum Genet.* 1978; 41: 89-96.
66. JORDAN D, PATIL B S R, JOCHIMSEN P R, LACHEMBRUCH P A, CORDER M P. Sister chromatid exchange analysis in nurses handling antineoplastic drugs. *Cancer Invest.* 1986; 4 (2): 101-107.
67. GEBHART E, LOSING J, WOPFNER F. Chromosome studies on lymphocytes of patients under cytostatic therapy. *Hum Genet.* 1980; 55: 53-63.
68. FUCHS J, HENGSTLER J G, JUNG D, HILTL G, KOENIETZKO J, OESCH F. DNA damage in nurses handling antineoplastic agents. *Mutation Res.* 1995; 342: 17-23.

**I Congreso Nacional de la Sociedad de Endoscopia Ginecológica Española (SEGE)**

Valencia, 2-3 julio 1998

**Información:**  
I Congreso Nacional de la SEGE OTAC  
C/ Matemático Marzal, 1  
46007 Valencia  
Tel.: 902 11 62 15  
E-mail: gilaberte@meditex.es

**III Curso Internacional de Ortopedia Infantil**

Barcelona, 10-12 de junio de 1998

**Información:**  
Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica  
Hospital de Traumatología Vall d'Hebron (2.ª planta)  
Paseo Vall d'Hebron, 119-129  
08035 Barcelona  
Tel.: (93) 489 34 80  
Fax: (93) 489 34 12  
E-mail: anavarro@cs.vhebron.es

**Escuela de verano para fisioterapeutas**

2 al 19 de julio de 1998

**Información:**  
ISFYYES  
Pau Claris, 162  
Barcelona  
Tel.: (93) 487 49 98  
Fax: (93) 487 59 09



III JORNADAS TEÓRICA-PRÁCTICAS  
PARA TERAPEUTAS OCUPACIONALES

USO DE ORTESIS CON MATERIAL  
TERMOPLÁSTICO

«APLICACIONES EN PATOLOGÍA DE LA MANO»

Sevilla, 19 y 20 de junio de 1998

PROGRAMA

Viernes, 19 de junio

- 8,30 Entrega de documentación
- 9,00 Inauguración
  - D. José Luis Cabello Flores  
Director General de Fundación MAPFRE Medicina
  - Dr. Antonio Carabias Aguilar  
Jefe del Servicio de Rehabilitación. Centro FREMAP-  
Sevilla
- 9,15 Repaso de los principios básicos de la inmovilización: finalidad, objetivos, categorías y función de las férulas
- 9,45 Conceptos de Física Aplicada
  1. Fuerzas presentes en cada tipo de férula
  2. Planos de movimiento e influencia de la gravedad
  3. Ventajas mecánicas de las férulas
- 11,00 Desayuno
- 11,30 Patrones de mano según el método de Colette-Gable
- 12,30 Prácticas Ortesis para lesiones óseas
  - Fractura de Colles
  - Tratamiento de «Positivo» en férulas de cuero
- 13,30 Prácticas con vendaje funcional
- 14,00 Almuerzo de trabajo
- 15,30 Prácticas Ortesis en lesiones tendinosas
  - Férula del túnel carpiano
- 16,30 Prácticas Ortesis en lesiones articulares y partes blandas
  - Ortesis postural dinámica de MCF en extensión de «Lame Levame»
- 17,30 Descanso
- 17,45 Prácticas de Ortesis en la mano espástica
  - Ventajas músculo intrínsecos de la mano

Sábado, 20 de junio

- 9,00 Principios teóricos de las férulas dinámicas
  - Ángulos de potencia y elasticidad de las férulas
  - Tracciones aplicadas por los accesorios dinámicos
  - Resistencia ejercida por acción de la tracción
- 11,00 Desayuno
- 11,30 Prácticas con férula de Kleineet
- 12,30 Prácticas de Ortesis en lesiones nerviosas
  - Parálisis radial: ventajas con ortesis de estabilización de muñeca
  - Parálisis n. mediano
  - Parálisis n. cubital
- 13,30 Vino español de despedida

INFORMACIÓN E  
INSCRIPCIONES

CENTRO DE PREVENCIÓN Y REHABILITACIÓN  
FREMAP  
Sra. Maribel Jiménez  
Avda. de Jerez, s/n  
41012 SEVILLA  
Tels.: (95) 424 91 82 - 424 91 88  
Fax: (95) 424 92 96

Cistoadenoma mucinoso gigante de ovario  
e hidronefrosis derecha

*Benign giant ovarian mucinous cystadenoma  
and right hydronephrosis*

Clínica Santa Elena  
Madrid

Carvajal Balaguera J. J.<sup>1</sup>  
Mallagray Casas S.<sup>2</sup>  
Dancausa Monge A.<sup>3</sup>

RESUMEN

Se presenta el caso de un cistoadenoma mucinoso gigante de ovario acompañado de hidronefrosis derecha, en una paciente de 24 años de edad, que debutó con distensión abdominal, estreñimiento pertinaz y molestias urinarias. La ecografía y la TAC abdominal no identificaron el origen del tumor. Tras realizar una laparoscopía diagnóstica se hizo una ovariectomía izquierda. El tumor pesó 5 kg. Los síntomas digestivos y urinarios desaparecieron tras la cirugía. Un año después, la paciente permanece asintomática y libre de recurrencia.

Se discute la histogénesis, frecuencia, características clínicas, diagnóstico y tratamiento de esta neoplasia.

**Palabras clave:** *Tumor benigno de ovario, tumor mucinoso de ovario, cistoadenoma mucinoso de ovario.*

Carvajal Balaguera J J, Mallagray Casas S, Dancausa Monge A  
Cistoadenoma mucinoso gigante de ovario  
e hidronefrosis derecha  
*Mapfre Medicina, 1998; 9: 143-147*

Correspondencia:

Josué Carvajal  
C/ Téllez, 30  
28007 Madrid

ABSTRACT

We report a case of benign giant ovarian mucinous cystadenoma and right hydronephrosis in a 24-years-old woman that weighed 5 kg and whose presenting symptoms were abdominal distension, stubborn constipation and urinary symptoms. Transabdominal sonography and computed tomography scan did not identify tumor type or origin. We performed a diagnosis laparoscopy, laparotomy and a left oophorectomy. Abdominal symptoms and defects in urinary function disappeared completely after surgery. One year after surgery the patient remains well without evidence of residual or recurrent disease.

The histogenesis, frequency, clinical characteristics, diagnosis and treatment of this neoplasia are discussed.

**Key words:** *Benign ovarian tumors, ovarian mucinous tumors, ovarian mucinous cystadenoma.*

Carvajal Balaguera J J, Mallagray Casas S, Dancausa Monge A  
Benign giant ovarian mucinous cystadenoma and  
right hydronephrosis  
*Mapfre Medicina, 1998; 9: 143-147*

**Fecha de recepción:** 15 de abril 1997

<sup>1</sup> Especialista en Cirugía General y del Aparato Digestivo. Doctor en Medicina y Cirugía

<sup>2</sup> Ex-jefe del Servicio de Cirugía General. Hospital Central Cruz Roja Española. Madrid

<sup>3</sup> Jefe del Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

## INTRODUCCIÓN

Del 15 al 20% de todas las neoplasias primarias del aparato genital femenino o de la mujer se originan en el ovario y el riesgo de padecer una tumoración de ovario durante la vida es del 1,4%. Son más frecuentes en los países industrializados que en los subdesarrollados, con una tasa de 10 a 12 casos y de un caso por 100.000 mujeres, respectivamente (1).

Los tumores del ovario plantean problemas de difícil diagnóstico. En este órgano pueden desarrollarse tumores muy distintos entre sí. Posiblemente no existe otro órgano que pueda producir tanta variedad histológica de neoplasias.

Alrededor del 80% de los tumores de ovario son benignos y aparecen generalmente en mujeres jóvenes, con edades comprendidas entre los 20 y 45 años. Los tumores malignos son más frecuentes en mujeres de mayor edad, entre los 45 y 65 años (2).

En una distribución porcentual de las diversas estirpes histológicas de los tumores de ovario, se encuentra que del 65-70% son de origen epitelial, del 15-20% germinal, del 5-10% estromal y menos del 2% son de origen mesenquimal (2).

La gran mayoría (80%) (2) de los tumores epiteliales (celómicos) son benignos. Pueden ser serosos, mucinosos y endometrioides. Se denomina cistoadenoma seroso, **cistoadenoma mucinoso**, cistoadenoma seromucinoso, papiloma superficial, quiste endometrioide, cistoadenofibroma, tumor de Brenner y tumor adenomatoide (3).

Con ocasión de haber tratado a una paciente portadora de un **cistoadenoma mucinoso** de excepcional tamaño acompañado de hidronefrosis derecha, hemos creído de interés su publicación.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

Paciente de 24 años de edad, con antecedentes de menarqua a los 14 años, ciclos regulares de 28 x 3-4 días, discreta tensión premenstrual, nulípara y sin ningún antecedente patológico personal o familiar de interés, acudió por presentar aumento del volumen abdominal y sensación de pesadez en mesogastrio de seis meses de evolución, que en los últimos dos meses se acompañaba de poliuria, polaquiuria, estreñimiento peritaz y aumento de 3 kilos de peso, sin cambios en el apetito. A la exploración física se encontró una paciente en buen estado general con una coloración normal de piel y mucosas. No se observaron

adenopatías, estigmas hepáticos o varices. La auscultación cardiopulmonar era normal y los pulsos periféricos estaban permeables. En el abdomen llamaba la atención el gran diámetro y en el que se palpaba con dificultad una tumoración de bordes mal definidos que ocupaba casi todo el abdomen. El tacto rectal era normal.

Los estudios analíticos de coagulación, hemograma, recuento de glóbulos blancos, VSG, glucemia, urea, creatinina, ionograma, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, proteínas totales, proteinograma, amilasa, lipasa pancreática, perfil hepático y sedimento urinario, eran normales. Los indicadores de hepatitis A, B y C fueron negativos. Perfil hormonal (estrógenos, progestágenos, testosterona, androstenodiona, LH y FSH): normal. Nivel sérico de marcadores tumorales (antígeno carcinoembriónico, alfa-fetoproteínas y gondotrofina coriónica humana): normal. Líquido de paracentesis compatible con transudado, Ziehl-Neelsen negativo y sin celularidad maligna. Radiografía de tórax y ECG normal. Estudio gastrointestinal con contraste: sin alteraciones. Ecografía ginecológica: útero y anexo derecho normal. No se apreciaba con claridad el anexo izquierdo.

En la TAC (tomografía axial computarizada) de abdomen (Figura 1) se objetivó una hidronefrosis derecha y una gran masa mixta, de predominio quístico, que ocupaba la mayor parte de la cavidad abdominal, desde mesogastrio hasta pelvis menor, sin delimitarse claramente su órgano dependencia, por lo que se decidió realizar una laparoscopia diagnóstica, encontrándose una gran tumoración, multilobulada, lisa, blanco-brillante, libre de adherencias, proveniente del ovario izquierdo que ocupaba casi la totalidad del abdo-



Figura 1. TAC de abdomen. Imagen de masa poliquística que ocupa casi todo el abdomen (\*).

men. El anexo contralateral y el útero eran de aspecto normal y no había evidencia de diseminación locoregional ni a distancia, por lo que se hizo una ovariectomía izquierda por vía convencional 15 días después. La evolución postoperatoria de las dos intervenciones transcurrió con normalidad y la paciente se encuentra libre de síntomas y recurrencia 12 meses después. El estudio histológico de la pieza quirúrgica fue informada como cistoadenoma mucinoso gigante de ovario de 29 x 26 cm de diámetro y 5 kilos de peso, sin incluir el peso de 10 litros del líquido de sendas paracentesis preoperatorias (Figura 2).

## DISCUSIÓN

El epitelio que reviste la superficie del ovario o epitelio germinal, procede del celoma. El mismo origen tiene el epitelio que reviste el conducto de Müller, que da lugar al epitelio tubárico, endocervical y endometrial.

El epitelio superficial del ovario, por transformación metaplásica o neoplásica, puede originar tumores cuyo epitelio recuerda al que reviste el endocervix, llamados cistoadenomas o cistoadenocarcinomas mucinosos, o producir tumores que recuerdan el endometrio, llamados endometrioides, o al endosalpinx, denominados cistoadenomas o cistoadenocarcinomas serosos. A veces, los tres tipos de epitelio se encuentran en un mismo tumor (4). Incluso en ocasiones, se les encuentra asociados a otros tumores benignos de estirpe histológica distinta: fibromas, leiomiomas y tumores de células de Sertoli-Leydig (5).

La etiopatogenia de estos tumores permanece oscura. Sin embargo, algunos estudios sugieren que múltiples factores pueden estar implicados, desde factores hormonales a factores ambientales (6).

La incidencia del **cistoadenoma mucinoso de ovario** (CAMO) es semejante a la variedad serosa y se sitúa entre el 17-24% de todas las tumoraciones malignas y benignas del ovario (3, 7). Puede aparecer en cualquier edad, pero la edad de máxima incidencia oscila entre los 30 y 50 años (3).

El CAMO es generalmente unilateral (95-98%), de dimensiones variables, que varían entre escasos centímetros de diámetro hasta grandes volúmenes, como nuestro caso. Muchos de los tumores más grandes que se observan pertenecen a este grupo.

Macroscópicamente, el CAMO tiene aspecto lobulado, superficie lisa y color blanco grisáceo. Como la pared del quiste es muy delgada, cuando hay hemorragia en su interior toma el color azulado, rojo oscuro o negro. Al corte se aprecia un contenido líquido que habitualmente es espeso y viscoso. En ocasiones, el líquido es claro y fluido. El interior contiene una serie de tabiques que forman múltiples cavidades. A veces sólo existe una gran cavidad, otras, por el contrario, existen múltiples cavidades que toma el aspecto de «esponja» o semeja en algunas zonas un tumor sólido. En algunas ocasiones (5-10%) la superficie interna está revestida de formaciones papilares, constituyendo la variedad CAMO papilar (2).

Microscópicamente, las paredes están recubiertas de un epitelio cilíndrico alto, productor de moco y alineado en una sola hilera. Las células contienen abundante citoplasma y los núcleos se sitúan en la base recordando el epitelio que reviste el endocervix. En algunas áreas el epitelio que reviste estos tumores recuerda el revestimiento intestinal. La pared externa y los tabiques contienen tejido conjuntivo que en unas zonas es muy denso y en otras es laxo (2).

Excepcionalmente (2-5%), el CAMO puede romperse y su contenido pasar a la cavidad abdominal. En estas circunstancias se producen implantes de células epiteliales que secretan una sustancia mucosa de aspecto gelatinoso, que puede llegar a ocupar toda la cavidad abdominal, constituyendo el seudomixoma peritoneal (8).

El CAMO suele ser asintomático y, generalmente, el diagnóstico se hace en una exploración habitual. Cuando se hace sintomático, las manifestaciones clínicas se derivan del volumen (como el caso que referimos) y de las complicaciones (torsión, rotura, hemorragia) (9).

El síntoma más frecuente es el aumento del diámetro del abdomen. Este aumento del volumen produce sensación de pesadez o presión y rara vez dolor (7). Pueden aparecer síntomas urinarios derivados de la compresión vesicoureteral (poliuria, retención, hidronefrosis), como así ocurrió en nuestra enferma; síntomas derivados de la compresión del retorno venoso, como edema de miembros inferiores, varices y hemorroides o también, pueden aparecer trastornos intestinales (estreñimiento, oclusión) (10).

El accidente de torsión es relativamente frecuente, ya que se observa en el 20% de los casos. Suele ocurrir en tumores de mediano tamaño, originando isquemia y necrosis del tumor. El síntoma cardinal es el dolor abdominal agudo o subagudo y puede ceder espontáneamente cuando la torsión se corrige (11).

En cuanto al diagnóstico, la palpación abdominal y el tacto vaginal son orientativos. No obstante, en pacientes obesas, la tumoración puede estar disimulada por el panículo adiposo.

Los análisis de laboratorio de rutina suelen estar normales, como en nuestra paciente. Sin embargo, no es infrecuente encontrar signos de anemia ferropriva (10) o hemolítica (3).

La ecografía constituye una de las pruebas más importantes en el diagnóstico de los tumores del ovario (12).

La TAC es la exploración de elección tras la ecografía ginecológica, ya que permite valorar las características morfológicas, la definición de los bordes y las relaciones con estructuras vecinas de la tumoración ovárica (13).

El perfil hormonal descarta una neoplasia de tipo funcional. Si bien el CAMO es considerado como un tumor no funcionante, en ocasiones pueden producir estrógenos y andrógenos. Esta acción hormonal se ha relacionado con la presencia de células luteinizadas en el estroma del tumor. Cuando el estroma funcionante es de tipo estrogénico se producen hemorragias o feminización en niñas o hemorragias en postmenopásicas. Si la producción hormonal es de tipo androgénico pueden originar desfeminización y virilización (3).

Los niveles en sangre de gonadotrofina corionica humana (GCH), alfa-fetoproteína (AFP), antígeno carcinoembriónico (ACE) y dehidrogenasa láctica (DHL) son de utilidad para descartar una tumoración de origen germinal. Sin embargo, otras neoplasias no trofoblásticas pueden producir estas sustancias: melanoma, neoplasias gástricas y pulmonares pueden producir GCH; carcinoma colorectal, ACE y carcinoma hepatocelular, AFP, por lo que la presencia de valores altos de estos mar-

cadores tumorales en una mujer joven y en ausencia de embarazo, justifica cualquier esfuerzo para excluir una tumoración de origen germinal o de otra estirpe histológica (14, 15).

Las pruebas radiológicas contrastadas, la resonancia nuclear magnética, la endoscopia digestiva y la laparoscopia pueden estar indicadas en casos complejos, como en nuestra paciente.

El cariotipo puede ser de utilidad, pues se han encontrado aberraciones cromosómicas del tipo trisomía en el cromosoma 12 ligada a tumores benignos de ovario, entre ellos el cistadenoma mucinoso (16).

Entre los diagnósticos diferenciales destaca: miomatosis uterina, hidatidosis, tumor digestivo o mesentérico, endometriosis, tumor retroperitoneal y embarazo ectópico.

El tratamiento es quirúrgico. En la mujer joven es suficiente la ovariectomía o anexectomía unilateral, mientras que en la mujer menopáusica es aconsejable un tratamiento más radical.

La posibilidad de transformación maligna oscila entre el 5-15% (3, 17), excluyendo las formas «bordeline», cuya incidencia se sitúa alrededor del 10% de los CAMO (2). Generalmente, la degeneración maligna es hacia el cistoadenocarcinoma mucinoso. Sin embargo, en ocasiones puede dar origen a otra tumoración maligna distinta: carcinoma anaplásico, sarcomas, carcinoma neuroendocrino, tumor carcinoide (18-21).

La tasa de supervivencia tras la exéresis de las formas benignas se acerca al 100% de los casos, del 70% en las de baja malignidad y del 35% en las claramente malignas (2).

## CONCLUSIÓN

El ovario puede dar origen a una amplia gama de neoplasias debido a la gran diversidad de tejidos que contiene. Los tumores epiteliales son los más frecuentes y entre ellos los cistadenomas. Si bien estos tumores pueden alcanzar un gran tamaño, en la actualidad constituyen un hecho excepcional debido a los controles clínicos periódicos y a los adelantos en las pruebas diagnósticas.

## BIBLIOGRAFÍA

- WOODRUFF J D. Enfermedades de los ovarios. En: C Benson. *Diagnóstico y tratamiento ginecológico*. México D F: Manual Moderno, S.A., 1986; 303-345.

- ROBINS S L, COTRAN R S, KUMAR V. *Patología Estructural y Funcional*. Madrid: Interamericana-Mc Graw-Hill, 1990; 1183-1238.
- GONZÁLEZ MERLO J. *Ginecología*. Barcelona: Masson-Salvat Medicina, 1992; 496-546.
- McCLUGGAGE W J, SHAH V, NOTT C, CLEMENTS B, WILSON B, HILL C M. Cystadenoma of spermatic cord resembling ovarian serous epithelial tumour of low malignant potential: immunohistochemical study suggesting Mullerian differentiation. *Histopathology* 1996; 28 (1): 77-80.
- LIFSCHEITZ-MERCER B, DGANI R, JACOB N, FOGL M, CZERNOBILSKY B. Ovarian mucinous cystadenoma with leiomyomatous mural nodule. *Int J Gynecol Pathol* 1990; 9: 80-85.
- SKOPELITOIJ A, HADJIYANNIKIS M. Hepatobiliary cystadenoma with mesothelial stroma (CMS) in association with unilateral mucinous cystadenoma of ovary (MCO): case report review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 1996; 17 (3): 234-240.
- ZANINI P, CAVALCA A J, BENATTI E, DREI B. Cistoadenoma benigno gigante dell'ovaio. Considerazione su di un caso clinico. *Minerva Ginecol* 1996; 48 (5): 215-219.
- SÁNCHEZ L A, FRANCO R, FERRERO O L, PÉREZ M J, PUEYO V, SOLANO D, DE LA VILLA F M. Pseudomixoma peritoneal secundario a cistoadenoma mucinoso de ovario. *An Med Interna* 1996; 13 (6): 285-287.
- BRUNO C J, MARIANI E, LO SCHIAVO R, ZANETTA S, CREPALDI E, MASSAIA G. Un caso di cistoadenoma sieroso gigante dell'ovaio. *Minerva Chir* 1988; 43: 1095-1097.
- KALINSKY E, BELLAICHE G, CHOUAT L, HABIB E, LEY G, SLAMA J L. Anémie ferriprive et syndrome occlusif secondaire à un cystadenome mucinellx ovarien envennant l'intestin grele. *Presse Med* 1996; 25 (28): 1304.
- HARADA Y, SATOH R, USHIRO K, JOBO T, KURAMOTO H, NISHIJIMA M. Torsion of the pedicle of ovarian tumor in a 98 years old patient. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1996; 48 (4): 296-298.
- REHN M, LOHMANN K, REMPEN A. Transvaginal ultrasonography of pelvic masses: evaluation of B-mode technique and Doppler ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175 (1): 97-104.
- JONES D R, VASILAKIS A, PILLAI L, TIMBERLAKE G A. Giant, benign, mucinous cystoadenoma of the ovary: case study and literature review. *Am Surg* 1992; 58: 400-403.
- BRAUNSTEIN G D, VAITUKAITIS J L, CARBONE P A, ROSS G T. Ectopic production of human chorionic gonadotrophin by neoplasms. *Am Intern Med* 1973; 78: 39-45.
- KNIGHT J A, WU J T, MIYA J. Comparison of biochemical markers between benign and malignant ovarian cyst. *Clin Physiol Biochem* 1986; 4: 130-135.
- PEJOVIC T, HEIM S, MANDAHIL N, ELMFORSS B, FLODERUS U M, FURGYIK S. Trisomy 12 is a consistent chromosomal aberration in benign ovarian tumors. *Brain* 1990; 2 (1): 48-52.
- TEH M, LEE Y S. An immunohistochemical study of p53 protein in ovarian mucinous neoplasms. *Pathology* 1996; 28 (3): 217-219.
- BUZZI A, PEZZICA E, CRESCINI C. Tumori ovarici mucinosi con foci di carcinoma anaplastico. *Minerva Ginecol* 1996; 48 (4): 163-166.
- PRAT J, SCULLY R E. Sarcomas in ovarian mucinous tumors. A report of two cases. *Cancer* 1979; 44: 1327-1331.
- JONES K, DIAZ J A, DONNER L R. Neuroendocrine carcinoma arising in a ovarian mucinous cystadenoma. *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15 (2): 167-170.
- CAPALDO G R, KUNSCHNER A J, AMIN R M. Multiple primary neoplasms. Ovarian carcinoid tumor, non-invasive cystadenoma of low malignant potential tumor of left ovary, and adenocarcinoma of the colon. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 120 (4): 393-396.

## IV Curso monográfico de Doctorado y V de Traumatología Prehospitalaria Encuentros de Actualización Traumatológica: El polifracturado a examen

Sevilla, 15-17 de junio de 1998

### Información:

SAYCO  
C/ Turia, 19  
41011 Sevilla  
Tels.: (95) 428 06 88 - 428 48 11  
Fax: (95) 428 11 37

## Conferencia Panregional de la Federación Internacional de Hospitales

São Paulo (Brasil), 17-19 junio 1998

### Información:

Mello Faro  
Av. São Luis, 165  
01046-001 São Paulo, SP, Brazil  
Tel.: +55 11 258 50 44  
Fax: +55 11 231 13 43  
E-mail: melofaro@sanet.com.br

## Síndrome de Haglund

Médico especialista en Radiodiagnóstico  
Clínica Puerta de Hierro  
Madrid

Morán Blanco L. M.

### CASO CLÍNICO

Mujer de 52 años, jugadora habitual de golf, que consulta por dolor e hinchazón en ambos talones, más marcado en el izquierdo y que se exacerba con el ejercicio.

Resonancia magnética —secuencia STIR, sagital—. Llamando la atención:

1. Un aumento de grosor e hipere señal de las fibras del tendón de Aquiles a nivel de su inserción en el calcáneo.

2. Un aumento de señal anormal de la bolsa sinovial retrocalcánea, la cual se sitúa entre la porción posterosuperior del calcáneo y la inserción en éste del tendón de Aquiles.

3. Una hipere señal de la bolsa sinovial superficial a la inserción del tendón de Aquiles.

La asociación de estos tres hallazgos: tendinosis insercional del Aquiles, bursitis retrocalcánea y bursitis superficial al tendón de Aquiles es conocida como síndrome de Haglund (1-4).

Este síndrome se ha descrito en jugadores de hockey y de golf asociado al calzado usado para estos deportes (1) y también en personas con una tuberosidad posterosuperior del calcáneo prominente (2).

### BIBLIOGRAFÍA

1. RESNICK D. *Bone and Joint Imaging*. Filadelfia: Saunders Company, 1995; 3254-3255.
2. RUBEN KIER. Magnetic Resonance Imaging of Plantar Fasciitis and other causes of heel pain. En: J Beltrán (ed). *MRI Clinics of North America: The Ankle and Foot*. Filadelfia: Saunders Company, 1994; vol 2, n.º 1, 97-107.
3. FISCHER E. Weichteildiagnostik an den peripheren Extremitäten mittels weichschwärztechnik. Teil II Erkrankungen der Achillessehne und ihrer angrenzende Gewebe. *Radiologe*. 1974; 14: 457.
4. PAVLOV H, HENEGHAN M A, HERSH A, et al. The Haglund Syndrome: Initial and differential diagnosis. *Radiology*. 1982; 144: 83.



## XXV SYMPOSIUM INTERNACIONAL DE TRAUMATOLOGÍA-ORTOPEDIA FREMAP

# EVOLUCIÓN DE LA TRAUMATOLOGÍA Y ORTOPEDIA EN LOS ÚLTIMOS 25 AÑOS. ¡UN CUARTO DE SIGLO!

Madrid, 3, 4 y 5 de diciembre de 1998

### PROGRAMA PRELIMINAR

- ✓ Un Cuarto de Siglo en la Orteosíntesis
- ✓ Un Cuarto de Siglo en la Cirugía de Columna:
  - Disco
  - Pedículo
- ✓ Un Cuarto de Siglo en la Cirugía Articular
  - Artroscopia versus Cirugía Abierta
- ✓ Un Cuarto de Siglo en la Cirugía Sustitutiva Articular
  - Prótesis
- ✓ Un Cuarto de Siglo en la evolución del tratamiento de los Servicios de Urgencias y Traumatología
- ✓ La Traumatología del Siglo que viene

### INFORMACIÓN

CENTRO DE PREVENCIÓN Y REHABILITACIÓN

FREMAP

Sra. Maribel Montero  
Ctra. Pozuelo a Majadahonda, s/n  
28220 Majadahonda (Madrid)  
Tels.: (91) 626 56 44 - 626 55 00  
Fax: (91) 639 26 07



### II JORNADA MAPFRE SOBRE MEDICINA Y SEGURIDAD VIAL

Tema monográfico:  
**ACCIDENTES DE TRÁFICO: EL DÍA DESPUÉS**

Sede social de MAPFRE Mutualidad,  
edificio Majadahonda II,  
28 de mayo de 1998  
Ctra. Pozuelo a Majadahonda, km. 3,8

- 1.ª MESA: AFECTACIÓN MÉDICA Y PSICOLÓGICA
- 2.ª MESA: REPERCUSIÓN SOCIO-ECONÓMICA
- 3.ª MESA: AFECTADOS Y SOLUCIONES

**SECRETARIA:**  
Sra. Sol Conde  
(Fundación MAPFRE Medicina)  
Tel.: (91) 626 58 52  
Fax: (91) 626 58 25

### X PREMIO DE LA SOCIEDAD CATALANA DE SEGURIDAD Y MEDICINA DEL TRABAJO

Información:

SOCIETAT CATALANA DE SEGURETAT I MEDICINA DEL TREBALL  
Tapineria, 10 pral. - 08002 Barcelona  
Telf.: (93) 310 11 44 - Fax: (93) 310 52 30  
E-mail: scsmt@arrakis.es



## XX Jornadas Médicas FREMAP Dolor crónico y los diversos profesionales implicados en su asistencia

Fueron celebradas los días 12 y 13 de marzo de 1998 en el Centro de Rehabilitación FREMAP (Majadahonda). La organización corrió a cargo de los Servicios de Medicina Interna y Anestesiología (Reanimación), así como la Fundación MAPFRE Medicina.

Tal y como recordaría durante la inauguración el Presidente de las Jornadas, Dr. de la Gala, nos encontramos ya ante la vigésima edición de aquella iniciativa que comenzó abriendo el uso de los corticoides, cuando por entonces éste era un tema controvertido. Los últimos tres años han estado dedicadas al dolor, según palabras del Director Médico de FREMAP, Dr. Guillén, «la más humana de las cosas y para la cual todavía no tenemos un medio con que objetivarla».

El primer gran bloque temático giraba en torno al dolor nociceptivo, es decir, el generado por los pequeños sensores que nos alertan de que en la periferia algo está ocurriendo que puede causarnos daño. Se ha convertido en un verdadero reto para todos los especialistas, entre otras cosas, porque es el que marca los ítems más elevados en las escalas de sufrimiento.

La importancia del papel que juega el simpático en el origen y mantenimiento del dolor pudo comprobarse a través de los casos presentados. Dolor neuropático periférico, como el que se produce en el amputado (miembro fantasma), dolor central tipo neuralgia del trigémino, dolor mixto por neuralgia postherpética y, finalmente, un dolor simpáticamente mantenido como es la distrofia simpática refleja. Antes de entrar en el tratamiento de las distintas patologías, se

comentaron pruebas electrofisiológicas como electromiograma y potenciales evocados como elementos diagnósticos.

A propósito del dolor neuropático que se produce cuando hay algún daño en el sistema nervioso, el temario se centraría en la electroterapia, termoterapia, magnetoterapia, laserterapia o hidroterapia. También tuvieron su tiempo para ser comentadas las manipulaciones vertebrales (corsés y collarines), mesoterapia, el mito o la realidad de la acupuntura y electroacupuntura, reflexoterapia, la evaluación tras reestreno y esfuerzo o la atención y cuidados del paciente al que se le ha aplicado analgesia locoregional.

La mesa dedicada al dolor psicógeno o producido cuando hay una alteración en el área afectivo emocional, comenzaría con una exposición a propósito de las somatizaciones en la Medicina primaria. Después se centraría en el problema de la veracidad de la percepción dolorosa y también en el abordaje de la queja dolorosa en pacientes toxicomanos y/o HIV+. Para concluir, serían comentados los diferentes tratamientos psicológicos en el dolor.

### Teletermografía

Entre los invitados a estas Jornadas Médicas FREMAP se encontraba el Prof. Dr. José Luis

Madrid Arias. Pionero sobre estos temas en España, fue quien hace años exportó de Estados Unidos el concepto de dolor. Luego crearía la primera Unidad del Dolor, escuela por la que después han pasado la inmensa mayoría de los grandes especialistas españoles actuales.

El Dr. Arias expuso este método de gran importancia, quizás no tanto desde el punto de vista diagnóstico (aunque nos puede aproximar mucho), pero sí desde el evolutivo y funcional. El medir diferencias de temperatura corporales viene desde antaño. Ya Hipócrates ideó un sistema consistente en colocar una masa de arcilla y allí donde se secaba antes significaba que había mayor temperatura. De esta forma esgrimió el concepto de asimetría térmica.

Normalmente existen diferencias de temperatura entre uno y otro lado del cuerpo. Cuando la disparidad es mayor de medio grado ya es significativo. Con termografía se mide la temperatura superficial que puede ser una señal indirecta de lo que está ocurriendo en profundidad, pues lo que sucede en los vasos superficiales va a dar en la zona de referencia un patrón térmico no visible a simple vista pero sí cuantificable.

Tras mostrar diferentes imágenes de las aplicaciones de la termografía y explicar con detalle la forma de ponerla en práctica, el Dr. Madrid concluyó su intervención destacando como principales utilidades de la termografía la de documentar, llegar a un tratamiento, confirmar diagnósticos, ayudar al seguimiento y complementar otras técnicas. Sus tres mayores ventajas radican en que constituye una técnica no invasiva, indolora y de bajo costo.

Dr. Álvaro Cabello

## Plan Europeo de Actuación sobre Alcohol



MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO  
DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA  
SUBDIRECCIÓN DE EPIDEMIOLOGÍA,  
PROMOCIÓN Y EDUCACIÓN PARA LA SALUD

vo de drogas. De hecho, se creó una unidad combinada sobre Alcohol, Drogas y Tabaco en la Oficina Regional para Europa de la OMS, como el objetivo de desarrollar estos puntos clave, contenidos en la carta de Ottawa.

Durante la primera fase de implantación del Plan se han realizado las siguientes actuaciones:

- Con objeto de fomentar la colaboración internacional, los Ministerios de Salud de los distintos estados miembros a instancias de la oficina regional de la OMS, designaron representantes nacionales para dicho Plan.

- Se ha presentado la traducción del Plan Europeo de Actuación sobre Alcohol a 15 idiomas. La traducción a la lengua española fue publicada en la *Revista Española de Salud Pública* del Ministerio de Sanidad y Consumo.

- Se ha asistido a las siguientes reuniones:

- Viena, noviembre 1994: Primera Reunión de representantes nacionales.

- Florencia, febrero 1995: Encuentro internacional sobre aspectos culturales, económicos

El consumo de alcohol es un problema de importantes proporciones para la salud pública de la Región Europea en su conjunto. En España, como en el resto de los países de nuestro entorno, se ha producido en los últimos años un incremento importante de la sensibilidad general por ese tema, observándose una revitalización de los planteamientos e instrumentos que tratan de modificar este fenómeno.

En relación con el alcohol, los Estados Miembros de la Región Europea de la OMS, mantenemos dos compromisos comunes. El primero está relacionado con la política de salud para Europa, tal como está expresada en los objetivos de «Salud para Todos», específicamente en el objetivo 17, que propone una reducción del 25% en el consumo de alcohol entre 1980 y el año 2000. Y el segundo es un compromiso con el Plan Europeo de Actuación sobre el Consumo de Alcohol.

Como miembros de la Región Europea de la Organización Mundial de la Salud, nos sentimos comprometidos con dicho Plan, que fue adoptado en 1992 por el Comité Regional para Europa de la OMS. Este Plan concebido como un conjunto positivo de directrices para los estados miembros, pretende crear un movimiento europeo que respalde las actuaciones realizadas en los ámbitos local, nacional e internacional y reduzca los riesgos para la salud y los problemas sociales que ocasiona el consumo de alcohol.

En términos estratégicos, el Plan de Actuación sobre Alcohol se puso en marcha al mismo tiempo que el Segundo Plan de Actuación para una Europa Libre de Tabaco y el programa de actividades en los países de Europa Central y Oriental para la prevención del consumo abusi-

**No existe un límite estricto en relación al nivel de consumo de alcohol a partir del cual éste empieza a ser perjudicial para la salud**

y de salud ligados al consumo de alcohol en los países del sur de Europa.

— Berna, junio 1995: Segundo encuentro de representantes nacionales.

— París, diciembre 1995: Conferencia europea sobre Salud, Sociedad y Alcohol, con la que finalizaba la primera fase de implantación del Plan Europeo. Los objetivos principales de dicha Conferencia fueron: estimular el desarrollo de políticas de salud pública globales y efectivas, que ayuden a reducir los daños producidos por el alcohol; alcanzar acuerdos en los principios y estrategias adecuadas para tales políticas; y emitir una declaración (Carta Europea sobre el Alcohol), respaldada por los representantes gubernamentales.

Asistieron representantes de 46 de los 49 Estados Miembros de la Región Europea de la Organización Mundial de la Salud, observadores procedentes de otras regiones de la Organización Mundial de la Salud (Canadá), varias organizaciones intergubernamentales, no gubernamentales y otras organizaciones, observadores y expertos. La celebración de dicha Conferencia, y los acuerdos allí alcanzados, constituyen un hecho histórico sin precedentes, y que sin lugar a dudas marcarán un punto de inflexión en el desarrollo de políticas de salud relacionadas con el alcohol en el ámbito de la Región Europea. Entre otros muchos méritos, hay que destacar el que la Conferencia congregó a representantes ministeriales de los distintos Estados Miembros, técnicos responsables del desarrollo de políticas de salud en este campo, investigadores, y representantes de distintos organismos implicados en última instancia en el desarrollo de intervencio-

**Alcohol: cuanto menos mejor. Este es el mensaje que los profesionales sanitarios debemos transmitir tanto a nuestros pacientes como a la población en general**

nes en este área, favoreciendo el intercambio de experiencias y opiniones entre los asistentes.

En dicha Conferencia fue adoptada por los representantes gubernamentales de los Estados Miembros, la **Carta Europea sobre Alcohol**, que se estructura en dos apartados: el primero hace referencia a principios éticos y metas (a alcanzar), y en el segundo se propone diez estrategias para la acción sobre el alcohol. En ellas se resumen los aspectos más relevantes en la «lucha» contra el consumo de alcohol y los problemas relacionados con su consumo.

Dado que el castellano no es una lengua oficial de la OMS, se tradujo dicho texto a nuestra lengua, con objeto de evitar traducciones e interpretaciones «inadecuadas».

Además de ser publicada en diversas revistas y de difundirla en el ámbito sanitario, hemos colaborado con los gobiernos de Italia, Grecia y Portugal, en su edición conjunta.

Paralelamente a la Conferencia, y coordinado por el Comité Francés de Educación para la Salud, se preparó una exposición de material educativo audiovisual procedente de los distintos Países Miembros. Para este evento el Ministerio de Sanidad y Consumo elaboró un catálogo sobre campañas de prevención del consumo de alcohol en España.

#### El anagrama

El anagrama que se presenta en la Carta fue adoptado por la Organización Mundial de la Salud en materia de alcohol. El diseño corresponde a Sven Lund de Dinamarca.

#### El mensaje: Cuanto menos mejor

La Organización Mundial de la Salud ha señalado que el mensaje en relación al alcohol es: *alcohol — less is better*, que quizás podríamos traducir por alcohol: cuanto menos mejor. Con ello se intenta reflejar la idea de que no existe un límite estricto en relación al nivel de consumo de alcohol a partir del cual éste empieza a ser perjudicial para la salud, pero que en cualquier circunstancia cuanto menos cantidad de alcohol se consuma mejor. En nuestra opinión este es el mensaje que los profesionales sanitarios debemos transmitir tanto a nuestros pacientes como a la población en general.

Con posterioridad a la Conferencia de París, y durante la segunda fase de implantación del Plan, hemos participado en el tercer Encuentro de Representantes Nacionales celebrado en Roma el pasado mes de abril, y en estos momentos se está trabajando en la preparación del cuarto encuentro de Representantes Nacionales para finales de 1998.



MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO  
DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA  
SUBDIRECCIÓN DE EPIDEMIOLOGÍA,  
PROMOCIÓN Y EDUCACIÓN PARA LA SALUD

## Carta Europea Sobre el Alcohol

### Conferencia Europea sobre Salud, Sociedad y Alcohol



#### Principios éticos y metas

Como fomento del Plan de Acción Europeo sobre Alcohol, la Conferencia de París insta a todos los Estados Miembros a elaborar políticas globales sobre el alcohol y llevar a cabo programas que trasladen a la acción, dependiendo en cada caso de las diferentes culturas y entornos sociales, legales y económicos, los siguientes principios éticos y metas con el entendimiento que este documento no otorga derechos legales.

Todas las personas tienen derecho a que su familia, comunidad y vida laboral estén protegidas de accidentes, violencia u otras consecuencias negativas asociadas al consumo de alcohol.

Todas las personas tienen derecho a recibir una educación e información válida e imparcial desde la infancia acerca de las consecuencias del consumo de alcohol sobre su salud, la familia y la sociedad.

Todos los niños y adolescentes tienen derecho a crecer en un medio ambiente protegido de las consecuencias negativas asociadas al consumo de alcohol y, en la medida de lo posible, de la promoción de bebidas alcohólicas.

Todas las personas que consuman alcohol de forma peli-

grosa o dañina y los miembros de su familia tienen derecho a tratamiento y asistencia.

Todas las personas que no quieren beber alcohol o que no pueden hacerlo por motivos de salud o de otro tipo, tienen derecho a ser protegidos frente a las presiones para consumir alcohol y a recibir apoyo en su decisión de no beber alcohol.

#### Diez estrategias para la Acción sobre el Alcohol

La investigación y los ejemplos de éxito en diversos países demuestran que pueden lograrse considerables beneficios sanitarios y económicos en la Región Europea, si las siguientes diez estrategias de promoción de la salud para la acción sobre el alcohol se llevan a cabo, haciendo efectivos los principios éticos y metas enumerados anteriormente, en consonancia con las diferentes culturas y entornos sociales, legales y económicos de cada Estado Miembro.

1 Informar sobre las consecuencias del consumo de alcohol en la salud, la familia y la sociedad, y sobre qué medidas son eficaces para prevenir o minimizar el daño, creando amplios programas educativos que comienzan desde la primera infancia.

2 Promover entornos públicos, privados y laborales protegidos de accidentes, violencias y otras consecuencias negativas derivadas del consumo de alcohol.

3 Establecer y hacer cumplir leyes que disuadan eficazmente de conducir bajo los efectos del alcohol.

4 Promover la salud controlando la disponibilidad, por ejemplo para la gente joven, e influyendo en el precio de las bebidas alcohólicas, por ejemplo mediante impuestos.

5 Aplicar controles estrictos, reconociendo las limitaciones y prohibiciones existentes en algunos países, sobre la publicidad directa e indirecta de bebidas alcohólicas y garantizar que no haya formas de publicidad específicamente dirigidas a los jóvenes, por ejemplo asociando el alcohol a acontecimientos deportivos.

6 Asegurar el acceso a servicios de tratamiento y rehabilitación eficaces, que cuenten con personal adecuadamente formado, para las personas con un consumo de alcohol peligroso o dañino y para los miembros de sus familias.

7 Fomentar el conocimiento de las responsabilidades éticas y legales de las personas implicadas en la comercializa-



ción o el servicio de bebidas alcohólicas, asegurar el control estricto de la seguridad de los productos, y llevar a cabo medidas apropiadas contra su producción y venta ilícita.

**8** Potenciar la capacidad de la sociedad para dar respuesta a los problemas relacionados con el alcohol mediante la formación de profesionales de diferentes sectores como la sanidad, el bienestar social, la educación y el judicial, además de fortalecer el desarrollo y liderazgo de la comunidad.

**9** Apoyar a las organizaciones no gubernamentales y los movimientos de auto-ayuda que promuevan estilos de vida saludables y en concreto los destinados a prevenir o reducir los daños asociados al alcohol.

**10** Formular programas amplios sobre el alcohol en los Estados Miembros, teniendo en cuenta la presente Carta Europea sobre el Alcohol. Especificar objetivos claros e indicadores de resultados, controlar los progresos y asegurar una actualización periódica de los programas basada en la evaluación.

Todos los derechos sobre este documento pertenecen a la Oficina Regional de la OMS para Europa. Sin embargo, el documento puede ser revisado, resumido, reproducido o traducido aunque no para su venta ni para su utilización con fines comerciales.

## Actividades docentes del Institut Valencià d'Estudis en Salut Pública (IVESP) - 1998

### UNIDAD DE COMUNICACIÓN SOCIAL Y MARKETING

Marketing social para la promoción de la salud

29 junio al 3 julio

### UNIDAD DE EPIDEMIOLOGÍA

Análisis de Supervivencia

Análisis de series de datos temporales: Metodología y aplicaciones en Epidemiología y Salud Pública

Ensayos Clínicos

Seminario: Metodología Cochrane sobre revisiones sistemáticas

1 al 5 junio

22 al 26 junio

8 al 12 junio

15-16 octubre

### UNIDAD DE FORMACIÓN

Máster de capacitación específica para médicos forenses

Máster en Farmacoterapia

Máster en Salud Pública y Gestión Sanitaria

Seminario: Vacunaciones y Vacunología

### UNIDAD DE GESTIÓN DE SERVICIOS SANITARIOS

Actualización en Gestión Sanitaria

Seminario: Adecuación de la atención médica: marco conceptual y métodos

Seminario: Cambio Organizacional y calidad

Seminario internacional: La reforma de los servicios de salud. Experiencias y tendencias en otros países

Seminario: Liderazgo y Comunicación

Seminario: Técnicas de mejora de la eficiencia productiva

Seminario: Utilización del CMBD para la identificación de potenciales problemas de calidad

Seminario: Valoración de pruebas diagnósticas

### UNIDAD DE PROGRAMAS Y PROYECTOS INTERNACIONALES

Seminarios de la Unión Europea

### UNIDAD DE PROMOCIÓN DE LA SALUD

Diploma de promoción de la salud viembre

Diploma de salud bucodental en atención primaria

Curso de desarrollo de programas de prevención del SIDA en la comunidad

Curso Grupo de Ayuda Mutua (2.º nivel)

Seminario Evaluación en Promoción de la Salud

Seminario de Investigación-Acción en promoción de la Salud

### UNIDAD DE PUERICULTURA

Diploma de Puericultura para Enfermería

Diploma de Puericultura para Maestros

### UNIDAD DE SALUD LABORAL

Máster de Prevención y Riesgos Laborales

Curso Regular para la Formación de Enfermeras y Enfermeros de Empresa en la Comunidad Valenciana

Diplomatura de Ergonomía y Psicosociología Aplicada

Diploma de Higiene Industrial

Diploma de Seguridad en el Trabajo

26 octubre a 27 no-

11 junio a 4 julio

2 ediciones, oct/dic.

21 sep. a 7 oct.

15 a 17 junio

23 y 24 octubre

27 y 28 noviembre

9 al 12 junio

2 y 3 octubre

18 al 25 noviembre

A determinar

29 a 30 septiembre

(1.ª ed.) oct. 97-mayo 98

(2.ª ed.) oct. 98-mayo 99

Noviembre 1998

Noviembre 1997, 1998

DOGv n.º 3.139

Nov. 1998 a junio 1999

Nov. 1998 a junio 1999

Nov. 1908 a junio 1999

**Información:** C/ Juan de Garay, 21 - 46017 Valencia  
Telf. (96) 386 93 69 - Fax (96) 386 93 70



# Novedades

### HEMATOLOGÍA.

Citología, Fisiología y Patología de Hematies y Leucocitos.

García, Rubio y Carrasco.

400 páginas

En este volumen se establecen de una forma sistemática y precisa las bases científicas, técnicas y prácticas de esta importante disciplina.

ISBN: 84-283-2317-8 2.290 Ptas.

### MICROBIOLOGÍA. Bacteriología. Características.

Granados y Villaverde. 352 pág.

Obra profusamente ilustrada que por su estructura didáctica facilita notablemente el aprendizaje de esta materia. Recomendada para estudiantes de F.P. y Técnicos Especialistas de Laboratorio.

ISBN: 84-283-2346-1 2.860 Ptas.

### HIGIENE DEL MEDIO HOSPITALARIO.

Infecciones hospitalarias.

García y Vicente. 368 páginas

Esta obra está estructurada en varios bloques que abordan generosamente los aspectos relacionados con las infecciones nosocomiales.

ISBN: 84-283-2288-0 2.400 Ptas.

### TÉCNICAS DE DESCONTAMINACIÓN. Limpieza-Desinfección. Esterilización.

García y Vicente. 272 páginas

Obra profusamente ilustrada que por su estructura didáctica facilita notablemente el aprendizaje de esta materia. Recomendada para estudiantes de F.P. y Técnicos Especialistas de Laboratorio

ISBN: 84-283-2345-3 2.910 Ptas.

### TÉCNICAS BÁSICAS DE ENFERMERÍA.

Llorens y Blanch. 232 páginas

Facilita al lector un soporte técnico y pedagógico básico dentro de las enseñanzas de las técnicas de enfermería.

ISBN: 84-283-2419-0 2.290 Ptas.

### TECNOLOGÍA RADIODIAGNÓSTICA.

Movilización y cuidados del paciente.

González, Pérez y García.

272 páginas.

Obra de gran ayuda para el estudiante que se inicia en el amplio campo de la Técnica Radiográfica y también al profesional.

ISBN: 84-283-2294-5 2.520 Ptas.

### TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA.

J. González/Vara/Vázquez.

328 páginas

La obra está basada en su totalidad en ejemplos gráficos seleccionados de casos reales y experimentados. Temática perfectamente planificada.

ISBN: 84-283-1930-8 3.260 Ptas.

### ENFERMERÍA GERIÁTRICA. Cuidados de personas ancianas.

O. Hostel. 664 páginas

Este libro es una fuente excelente de información para estudiantes de enfermería, enfermeras/as profesionales y para todos aquellos que desean comprender las necesidades mayores.

ISBN: 84-283-2439-5 5.900 Ptas.

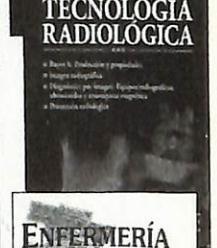
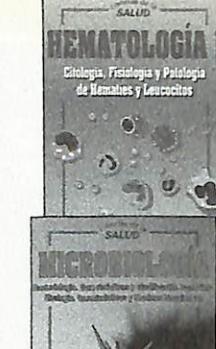
### DICCIONARIO DE TÉRMINOS MÉDICOS.

Helicon Publishing Ltd.

336 páginas.

Contiene una amplia relación de entradas descritas de forma breve, concreta y sencilla, al alcance de todos. Aborda con claridad las cuestiones éticas y legales asociadas a la medicina.

ISBN: 84-283-2432-8 3.500 Ptas.



Recortar el boletín de pedido y enviar a la revista MAPFRE MEDICINA, Ctra. de Pozuelo a Majadahonda, s/n. 28220 Majadahonda (Madrid). También pueden hacer sus pedidos por teléfono al número (91) 626 57 04 - Fax: (91) 626 58 25. (Los libros los recibirán directamente de ITP Paraninfo)

### BOLETÍN DE PEDIDO

Nombre y apellidos

Calle

Ciudad

Distrito postal

Provincia

Fecha

Les ruego me envíen los títulos que a continuación señalo:

- ISBN: 84-283-2417-4
- ISBN: 84-283-2317-8
- ISBN: 84-283-2346-1
- ISBN: 84-283-2408-5
- ISBN: 84-283-2345-3
- ISBN: 84-283-2288-0
- ISBN: 84-283-2419-0
- ISBN: 84-283-2294-5
- ISBN: 84-283-2222-8
- ISBN: 84-283-2264-3
- ISBN: 84-283-1930-8
- ISBN: 84-283-2267-8
- ISBN: 84-283-2439-5
- ISBN: 84-283-2432-8

Firma:

Para su pago:  
 Remito giro postal de \_\_\_\_\_ ptas.  
 Adjunto cheque de \_\_\_\_\_ ptas.

Envío a reembolso con gastos a mi cargo

Efectúen cargo en tarjeta de crédito:

VISA

AMERICAN EXPRESS

Número \_\_\_\_\_

Titular \_\_\_\_\_

Fecha de cad

# MAPFRE MEDICINA

## Boletín de Suscripción

La FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA distribuirá su Revista a todas aquellas personas o entidades que soliciten recibirla, para lo cual deberán cumplimentar el boletín de suscripción adjunto y remitirlo a:

**Revista MAPFRE MEDICINA**  
Ctra. de Pozuelo a Majadahonda, s/n  
28220 MAJADAHONDA (Madrid)

### A/A. Secretaría de Redacción

Nombre: .....	Fecha: .....
Apellidos: .....	
Dirección: .....	
Población: .....	Provincia: .....
C.P.: .....	Teléfono: .....

Centro de Trabajo: .....	
Cargo: .....	
Dirección: .....	
Población: .....	Provincia: .....
C.P.: .....	Teléfono: .....

- Nueva Suscripción  
 Cambio de domicilio



FUNDACION MAPFRE MEDICINA



# FUNDACION MAPFRE MEDICINA

Becas de Investigación

Cursos

Reuniones Científicas

Becas de Formación

Libros

Revistas

## Base de Datos Bibliográfica

Traumatología

Rehabilitación

Medicina Clínica y del Trabajo

Medicina Cardiovascular

Gestión Sanitaria

Integración de Minusválidos

Tercera Edad

*¡¡Bienvenidos a nuestro Web!!  
¿Qué podemos hacer por usted?*

## FUNDACION MAPFRE MEDICINA

Carretera de Pozuelo a Majadahonda, s/n  
28220 Majadahonda (Madrid) - ESPAÑA

Teléfono: (+34 1) 626 57 04

Fax: (+34 1) 626 58 25

Correo electrónico:

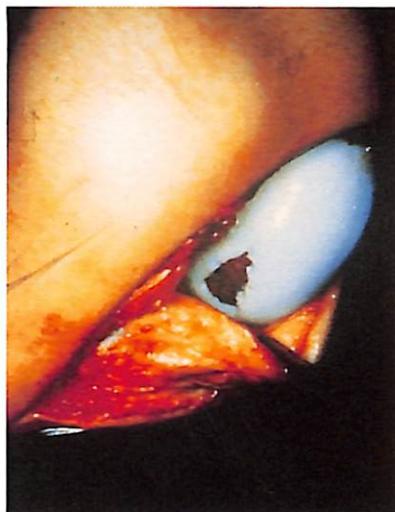
[infomm@mapfremedicina.es](mailto:infomm@mapfremedicina.es)

<http://www.mapfremedicina.es>

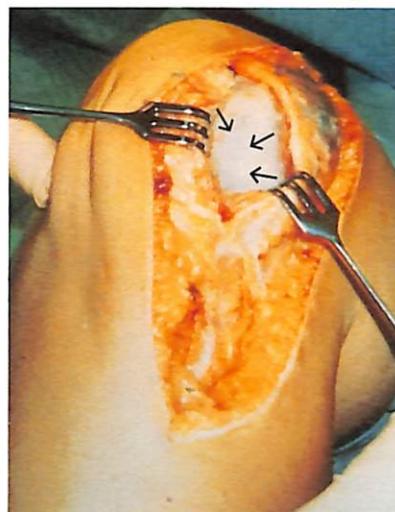
# genzyme tissue repair

## Tecnología CARTICEL

Tratamiento de las lesiones traumáticas del cartílago en la rodilla



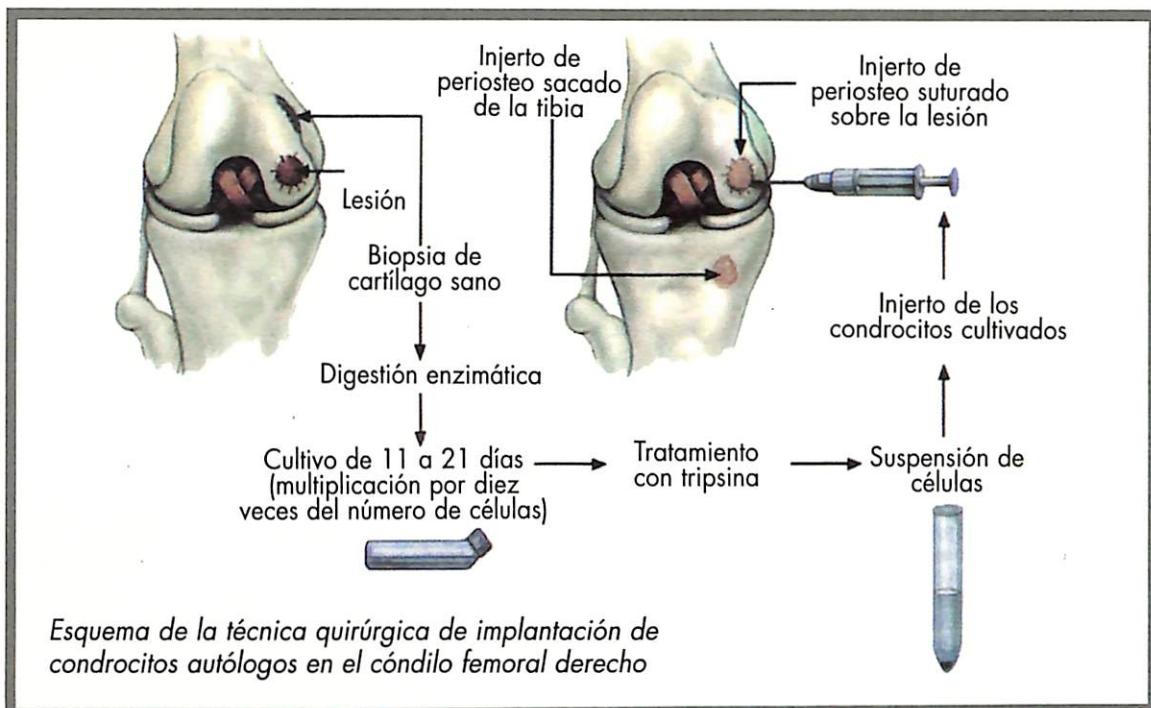
1



2

Resultados de la implantación de condrocitos en una joven de 22 años. La fotografía n.º 1 muestra una lesión condilea (1,1 por 4 cm) sobre el cóndilo medial femoral antes de la implantación de los condrocitos. La fotografía n.º 2 muestra el resultado obtenido con la implantación de condrocitos después de 46 meses. El lugar del injerto está indicado con las flechas. Una nueva intervención fue necesaria después de 46 meses, por causa de traumatismo rotuliano sin ninguna relación con la implantación de condrocitos.

## Reconstrucción del cartílago hialino con condrocitos autólogos cultivados: Tecnología CARTICEL



Genzyme Tissue Repair  
Avda. Comunidad de Madrid, 35 bis  
Edificio Burgo Sol - Of. 47  
28230 Las Rozas (Madrid)  
Tel.: 91 / 637 21 13 - 637 32 19  
Fax: 91 / 637 52 23  
Móvil: 908 31 15 31

Genzyme Tissue Repair  
Gooimeer, 3-30  
1411 DC Naarden  
The Netherlands  
Tel.: (31) 35 699 1200  
Fax: (31) 35 694 3214

Genzyme Tissue Repair, USA  
64, Sidney Street  
Cambridge MA 02139  
Tel: (1) 617 494 8484  
Fax: (1) 617 494 6561