

# Trauma

ISSN: 1888-6116

Vol 23 n° 2 Abril/Junio 2012

FUNDACIÓN MAPFRE

## ÍNDICE | CONTENTS

70

Estudio observacional para evaluar en el tiempo el sangrado por los drenajes de una cohorte prospectiva de pacientes intervenidos de fractura peritrocantérica de fémur

A prospective observational study to evaluate the blood loss in a cohort of patients with peritrochanteric femoral fracture

AGUILERA ROIG X, ÁLVAREZ GÓMEZ C, DE CASO RODRÍGUEZ J, ET AL.

77

Simulación del comportamiento mecánico de la fijación del fascículo posterolateral con tornillo biocompatible en reparaciones de ligamento cruzado anterior

Mechanical behavior simulation of the posterolateral fascicle fixation by means of a biocompatible screw for anterior cruciate ligament repairs

JORGE RELLÁN J, GUERRERO ROSALES MA, VIGIL CASTIELLO FJ, ET AL.

84

Autoconocimiento, cumplimentación y comorbilidad en el paciente con artrosis de rodilla: estudio SCOPIA

Self-knowledge, treatment adherence and comorbidity in knee-osteoarthritis. SCOPIA study

LACLÉRIGA GIMÉNEZ AF, BENITO-RUIZ P

91

Concentración de células mononucleares como predictor de la población de células madre mesenquimales en aspirado de médula ósea. Estudio comparativo entre cresta ilíaca, metáfisis distal de fémur y metáfisis proximal de tibia

Mononuclear cell concentration as predictive tool of mesenchymal stem cells on bone marrow aspiration. A comparative study between iliac crest, distal femur metaphysis and proximal tibial metaphysis

NARBONA FJ, VAQUERO MARTÍN J, FERNÁNDEZ SANTOS ME

97

Influencia del grado de lesión neurológica sobre la eficacia de la terapia celular en un modelo de traumatismo craneoencefálico grave

Influence of the level of neurological deficit on the efficacy of cell therapy in a model of severe traumatic brain injury

BONILLA C, ZURITA M, OTERO L, ET AL.

106

Neurogénesis endógena tras el daño cerebral traumático y su modulación mediante terapia celular

Endogenous neurogenesis after traumatic brain injury and its modulation by cell therapy

BONILLA C, ZURITA M, OTERO L, ET AL.

114

Daño cerebral traumático: fallo de la vía intravenosa para la administración de células madre estromales de médula ósea como tratamiento de las secuelas neurológicas crónicas

Traumatic brain injury: failure of the intravenous route for the administration of bone marrow stromal stem cells as treatment of chronic neurological sequelae

BONILLA C, OTERO L, VELA A, ET AL.

123

La Clasificación Internacional de Funcionamiento (CIF) en la elaboración de un protocolo de evaluación del daño cerebral

The International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) for the development of an assessment protocol in brain injury patients

TERRADILLOS E, SOLESIO-JOFRE E, BENITO M, ET AL.

130

Epónimos (6)

FORRIOL F

# Estudio observacional para evaluar en el tiempo el sangrado por los drenajes de una cohorte prospectiva de pacientes intervenidos de fractura pertrocanterica de fémur

## A prospective observational study to evaluate the blood loss in a cohort of patients with pertrochanteric femoral fracture

Aguilera Roig X<sup>1</sup>, Álvarez Gómez C<sup>1</sup>, De Caso Rodríguez J<sup>1</sup>, Pulido García MC<sup>1</sup>, Trigo Lahoz L<sup>1</sup>, Puig Reixach MT<sup>2</sup>, Martínez Zapata MJ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. <sup>2</sup> Servicio de Epidemiología y Salud Pública-Centro Cochrane Iberoamericano. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. IIBSant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona. CIBERESP España.

Esta investigación ha sido financiada por FUNDACIÓN MAPFRE

### Resumen

**Objetivo:** Evaluar la cantidad del sangrado por los drenajes en las fracturas pertrocantericas de fémur en el tiempo, durante el postoperatorio inmediato, para saber el momento más apropiado para retirarlos.

**Pacientes y métodos:** Estudio descriptivo, longitudinal y unicéntrico de una cohorte prospectiva de pacientes consecutivos intervenidos de fractura pertrocanterica de fémur, tratada con una osteosíntesis con tornillo y placa deslizante. Se incluyeron 100 pacientes, con edad media de 86 (DE: 8) años; el 74% fueron mujeres. En 96 casos se colocó un drenaje profundo y en 17 superficial. La variable principal fue el sangrado postoperatorio de los drenajes que se recogieron horariamente durante las tres primeras horas del postoperatorio, a las 24 y 48 horas antes de retirarlos.

**Resultados:** El sangrado medio intraoperatorio fue de 278,1 (DE: 148,2) mL y el sangrado total medio postoperatorio de 76,2 (DE: 83,4) mL. El 74% de los pacientes sangraron durante las primeras 24 horas y el 52% lo hicieron hasta las 48 horas. Requirieron transfusión sanguínea perioperatoria 68 pacientes.

**Conclusión:** El sangrado postoperatorio de los pacientes con fractura pertrocanterica de fémur es bajo. Tan solo unos pocos pacientes se beneficiarían del uso de drenajes, por lo que cabría evaluar el riesgo-beneficio de no utilizarlos.

### Palabras clave:

Fractura pertrocanterica, fémur, drenaje, sangrado.

### Abstract

**Objective:** To evaluate the blood loss intraoperatively and through the drainages during the postoperative procedure of pertrochanteric femoral fractures, in order to know when is appropriated time to take them out.

**Patients and methods:** A descriptive, longitudinal and unicenter study of a prospective and consecutive cohort of patients with pertrochanteric femoral fracture treated with a Dynamic Hip Screw. 100 patients were included, with a mean age 86 (DE: 8) years old; 74% were women. Deep drainages were inserted in 96 and superficial drainages in 17 cases. The principal outcome was the blood loss collected through the drainages during the first three hours of the postoperative, at 24 hours and at 48 hours.

**Results:** The mean intraoperative blood loss was 278.1 (SD: 148.2) mL, and the mean blood loss through the drainages during the postoperative period was 76.2 (SD: 83.4) mL. Within the first postoperative 24 hours, 74% of the patients had blood losses whereas 52% did so within 48 hours. Sixty eight patients required blood transfusion.

**Conclusion:** The main postoperative blood loss in the pertrochanteric fracture is small. A few patients can take benefit of drainages, therefore if we not use them, it would be advisable to perform a risk-benefit analysis.

### Key words:

Pertrochanteric fracture, femur, drainage, blood loss.

### Correspondencia

X. Aguilera Roig  
Sant Antoni M<sup>a</sup> Claret, 167. 08025 Barcelona  
e-mail: xaguilera@santpau.cat



## A propósito de la medicina de urgencia

F. Forriol

Las cifras de accidentes en el mundo son escalofriantes y muchas de las muertes se pueden evitar. Sin embargo, la cuestión no es solo evitar los accidentes; la ONU quiere llegar más lejos y conocer qué ocurre después de un accidente para mejorar las acciones en la recogida y tratamiento de los heridos, así como en la recuperación de las personas que han sufrido un siniestro. Según el Center for Disease Control and Prevention [1], más de 9 personas mueren cada minuto por lesiones a consecuencia de accidentes o de actos violentos; esto cifra en 5,8 millones de personas, de toda edad y condición, las que mueren cada año como resultado de actos violentos o por lesiones de cualquier tipo de accidente. Los accidentes de tráfico son responsables de 1,3 millones de muertes y de entre 20 y 50 millones de lesiones cada año. Más aún, casi el 50% de estas muertes y lesiones se producen en peatones o personas que conducen motocicletas o bicicletas, con un coste estimado de los tratamientos en más 500.000 millones de dólares. El estudio *Global Burden of Disease* ha pronosticado que las muertes anuales por accidentes aumentarán desde los 5 millones en 1990 hasta los 8,5 millones en 2020, y que los accidentes de tráfico serán la tercera causa de incapacidad, ajustada a los años de vida, después del infarto de miocardio y la depresión [2].

La Asamblea General de la ONU ha declarado la década comprendida entre 2011 y 2020 como *Decade of Action for Road Safety*, y se ha propuesto como objetivos reducir el número de accidentes en todo el mundo en 2020, desarrollando estrategias de seguridad en las carreteras, trazando objetivos para reducir las fatalidades, consiguiendo unas carreteras más seguras, mejorando el manejo de datos, monitorizando el progreso de los indicadores clínicos, y aumentando la inversión para la seguridad vial y sus infraestructuras.

La ONU recomienda a los países más avanzados, en un primer momento, mejorar la habilidad para tratar a los accidentados. Para ello se requiere el apoyo de los Gobiernos y desarrollar un sistema sanitario que considere la medicina de urgencias como un aprendizaje y una enseñanza, introduciendo, poco a poco, guías basadas en la evidencia y protocolos de eficacia demostrada, con un registro nacional de accidentes que recoja los datos de forma actualizada y fidedigna y que siga la evolución de todos los accidentados. Pero, además, la ONU recomienda diseñar un modelo donde los cirujanos, médicos de urgencias, intensivistas y otros especialis-

tas, así como todo el personal implicado, tengan la oportunidad de entrenarse y mantener su competencia. Esto obliga a concentrar buenos servicios de urgencias en menos hospitales pero mejor gestionados, creando un entendimiento continuo entre los especialistas del trauma con la administración y los gestores.

Desde algunos colectivos se está demandando la especialización en medicina de urgencias dentro de la formación de los médicos. Este tema fue abordado en el marco de la presentación de la campaña «En urgencias, la seguridad del paciente está en nuestras manos» [3], que FUNDACIÓN MAPFRE ha desarrollado en colaboración con SEMES (Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias), que cuenta con el apoyo de los ministerios de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y de Defensa. Junto con una mejor formación de los profesionales de la emergencia médica, es preciso instaurar una cultura de la seguridad en las emergencias con el fin de evitar los eventos adversos, que tienen una incidencia destacable. El estudio EVADUR (*Eventos adversos ligados a la asistencia en los servicios de urgencias españoles*) [4] revela que un 70% de los eventos adversos en urgencias serían evitables, principalmente con formación, lo que redundaría en una mejor seguridad del paciente y en menores estancias y pruebas en servicios de urgencias, con el consiguiente ahorro y mejor eficiencia.

FUNDACIÓN MAPFRE está implicada desde hace años en la atención a la persona accidentada y su recuperación. Por esta razón no puede menos que felicitarse por esta iniciativa, que apoya a la medicina de urgencias, primera en tratar al accidentado, y a la seguridad del paciente. ■

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murray CJL, Lopez AJ. Alternative projections of mortality and morbidity by cause 1990-2020. *Global Burden of Disease Study*. *Lancet* 1997; 349:1498-500.
2. Joseph A, Pearce A. The future of trauma care. *Injury, Int J care Injured* 2012; 43:539-41.
3. [www.conmayorcuidado.com](http://www.conmayorcuidado.com)
4. Tomás S, Chanovas M, Roqueta F, Alcaraz J, Toranzo T, Grupo de Trabajo EVADUR-SEMES. *Emergencias* 2010; 22:415-428.



## Introducción

En España cada año se tratan unas 33.000 fracturas de fémur, siendo más frecuentes en mujeres (78%) debido a una mayor prevalencia de osteoporosis. Las fracturas del fémur proximal afectan a 517 casos por 100.000 ancianos/año (270 casos/100.000 varones y 695/100.000 mujeres); de estas, el 50% son fracturas pertrocantericas. La tasa de mortalidad tras la fractura es del 20% durante el primer año y representa un gasto económico anual superior a 150 millones de euros [1]. En muchos casos, los pacientes sufren un deterioro funcional importante, de forma que solo un 45% recupera su situación funcional y hasta un 30% puede quedar encamado de forma permanente [2].

El sangrado en este tipo de fracturas puede comprometer la evolución postquirúrgica del paciente, agravado por el estado médico previo a la fractura, ya que en muchos casos los pacientes son de edad avanzada, presentan múltiples enfermedades y reciben diversos tratamientos farmacológicos. El uso de los drenajes como sistema para la evacuación de la sangre o fluidos articulares o periarticulares en el postoperatorio en la cirugía de las fracturas pertrocantericas de cadera es controvertido. La finalidad de los drenajes es evitar la formación de hematomas para que de esta forma evolucione la herida quirúrgica a la cicatrización. No obstante, el mismo drenaje puede favorecer el continuo sangrado de la herida por la misma presión de succión que realiza [3]. Además, algunos autores relacionan el tiempo de permanencia de los drenajes con un aumento del riesgo de infección [4]. Por otro lado, el riesgo de no colocar drenajes en la herida quirúrgica puede provocar la aparición de hematomas o seromas que pueden infectarse, con complicaciones o consecuencias que pueden ser devastadoras para el paciente. Retirar los drenajes en el momento apropiado reduce el tiempo de incomodidad para el paciente, pudiéndose iniciar la recuperación funcional con menos molestias y evitar problemas de infección a través de los mismos. En definitiva, se consigue mejorar la calidad asistencial del paciente y se disminuyen las cargas de trabajo del personal asistencial. El objetivo del estudio es observar la cantidad del sangrado por los drenajes en el tiempo durante el postoperatorio inmediato con objeto de conocer el momento más apropiado para retirarlos.

## Pacientes y métodos

Efectuamos un estudio prospectivo y observacional en el Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau, de Barcelona, desarrollado desde julio hasta diciembre de 2011. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del centro.

Se incluyeron pacientes consecutivos, ingresados a través del Servicio de Urgencias, de ambos sexos, de 18 o más años de edad, con el diagnóstico de fractura pertrocanterica de fémur tributaria de tratamiento para osteosíntesis con tornillo y placa deslizante (Dynamic Hip Screw, DHS, Suiza), que aceptaron participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado; se excluyeron los pacientes con origen o sospecha de fractura patológica.

## Técnica quirúrgica

Tras la administración de la anestesia, se colocó al paciente en la mesa de tracción en posición de decúbito supino y se procedió a la reducción de la fractura, bajo control de escopia. Se realizó una incisión cutánea en la cara lateral del muslo, disecando por planos, hasta llegar al hueso, realizando una hemostasia cuidadosa de los vasos sangrantes. Se insertó el tornillo deslizante dentro de la cabeza femoral utilizando agujas guía y brocas. Según las mediciones, se escogió la longitud del tornillo, se brocó y roscó a través de la aguja guía. A continuación, se aplicó la placa de 2, 3, 4 o 5 orificios, según el criterio del cirujano, a la cortical externa del fémur. Tras adaptarla y atornillarla, se realizó la compresión del foco de fractura con el tornillo específico a través del tornillo deslizante. Se efectuaron las comprobaciones finales con la escopia y se procedió a la sutura de los planos profundos con material reabsorbible y, finalmente, de la piel con grapas metálicas.

Se insertaron uno o dos drenajes postoperatorios del número 8, según el criterio del cirujano, uno superficial (subcutáneo) y otro profundo (subfascia lata) (Drenofast®, IHT Iberospitex, España). Al término de la intervención, las pérdidas hemáticas intraoperatorias se cuantificaron mediante la medición directa de la sangre perdida y el pesaje de las gasas.

La variable principal del estudio fue la cantidad total de pérdida sanguínea postoperatoria (mL) recogida por el sistema de drenaje, que se cuantificó horariamente durante las tres primeras horas del postoperatorio, a las 24 y a las 48 horas antes de retirar el drenaje.

Al ingreso se recogieron datos como la fecha de nacimiento, sexo, índice de masa corporal (IMC), tipo de fractura (según la clasificación de la AO), antecedentes patológicos y quirúrgicos, medicación habitual, concentración de hemoglobina (g/dl) pre y postransfusional, así como la del ingreso del paciente y la preoperatoria, transfusión preoperatoria y número de unidades de concentrados de hematíes administrados. También anotamos los días de estancia hospitalaria, los pacientes que precisaron transfusión sanguínea, el número de concentrados de hematíes administrados



y la concentración de hemoglobina (g/dl) pre y postransfusional, así como la postoperatoria a las 2, 12 y 24 horas, y cinco días, y complicaciones postquirúrgicas.

Para la implementación del estudio, la indicación de transfusión de los pacientes se rigió por la guía que dispone el centro participante, que fue Hb <8 g/dl, Hb <8,5 g/dl, si cardiopatía o >70 años, Hb >8,5 - 9 g/dl, si no toleraban la sedestación o cuando había clínica de frecuencia cardíaca >120 latidos/min o una tensión arterial sistólica <20%.

Se incluyeron 100 pacientes que ingresaron con fractura pertrocantérica tributaria de tratamiento con DHS. El 74% de los participantes fueron mujeres. La edad media fue de 86 (DE: 8) años. Los pacientes no presentaron ni sobrepeso ni obesidad, siendo la media del índice de masa corporal (IMC) de 24,8 (DE: 4,5), sin diferencias significativas entre hombres y mujeres ( $p=0,870$ ). Entre los principales antecedentes patológicos de los pacientes incluidos en el estudio cabe destacar, entre ellos, la hipertensión arterial (68,8%), seguida de la enfermedad pulmonar (21,1%) y la diabetes (20,4%) (Tabla 1). Cincuenta y dos pacientes tenían antecedentes quirúrgicos, siendo los más frecuentes la cirugía gastrointestinal (18 pacientes), la ortopédica y traumatológica (15 pacientes), la ginecológica (9 pacientes), la ocular (3 pacientes) y la nefro-urológica (3 pacientes). A su ingreso hospitalario, 33 pacientes estaban tratándose bien con acenocumarol (11 pacientes), bien con ácido acetilsalicílico 100 mg (17 pacientes) o 300 mg (2 pacien-

tes) o bien con clopidogrel (4 pacientes). No hubo diferencias significativas en el sangrado intra y postoperatorio entre estos y el grupo de pacientes que no llevaban dicha medicación.

En la tabla 1 se muestra el tipo de fractura que motivó su ingreso y posterior intervención quirúrgica, siendo la más frecuente la que afecta al trocánter menor con desplazamiento. No hubo diferencias entre hombres y mujeres en la incidencia del tipo de fractura, excepto en la fractura pertrocantérica con el trazo sin contacto con la cortical interna (31-A1.3), en el que el 100% de los pacientes fueron mujeres ( $p=0,033$ ).

Respecto al tipo de anestesia, en un 10% de los casos se realizó anestesia general; en un 89% se utilizó anestesia loco-regional raquídea, y de ellos, en un 5% se realizó un bloqueo periférico. El tiempo medio de la intervención quirúrgica fue de 62 (DE: 18) minutos. En el 96% de los casos se dejó un drenaje profundo y en el 17% un drenaje superficial. El tiempo medio en que se mantuvieron los drenajes fue de 42 (DE: 9) (rango: 14 – 52) horas.

Con la hipótesis de que el sangrado por los drenajes se produciría mayoritariamente durante las primeras 12 horas del postoperatorio, y asumiendo un coeficiente de variación para dicho valor del 70% y una desviación típica de 8,4, se estimó que el número total de casos evaluables debería ser al menos de 84 pacientes para tener una precisión de dicho valor de al menos el 1,8%. Considerando un

**Tabla 1. Antecedentes patológicos y tipos de fracturas**

	N (%)
<b>Antecedentes patológicos</b>	
Hipertensión arterial	66 (68,8)
Diabetes	19 (20,4)
Enfermedad pulmonar	19 (21,1)
AC X FA crónica	14 (15,6)
Insuficiencia renal crónica	9 (10,2)
Infarto agudo de miocardio	9 (9,8)
Enfermedad hematológica	7 (8,0)
Hepatopatía crónica	5 (5,7)
Úlcus digestivo	4 (4,6)
<b>Tipos de fracturas</b>	
Fractura pertrocantérea sin desplazamiento (31-A1.1)	22 (22)
Fractura pertrocantérea desplazada que, al reducirse, mantiene contacto de la cortical interna (31-A1.2)	16 (16)
Trazo sin contacto cortical interno (31-A1.3)	12 (12)
Afectación trocánter menor sin desplazamiento (31-A2.1)	11 (11)
Afectación trocánter menor con desplazamiento (31-A2.2)	30 (30)
Basicervical (31-B2.1)	1 (1)

**Tabla 2.** Sangrado acumulado de los pacientes durante y tras la intervención quirúrgica (mL)

	n	Media	DE.	Mínimo	Máximo
Sangrado intraoperatorio	94	278,1	148,23	16	746
Sangrado postoperatorio					
Drenaje profundo					
1 h	90	5,4	8,8	0	40
2 h	88	11,7	14,59	0	60
3 h	77	17,7	21,7	0	110
24 h	90	51,2	47,3	0	300
48 h	67	78,0	72,8	0	380
TOTAL	88	70,9	64,9	0	380
Drenaje superficial					
1 h	15	8,3	14,1	0	40
2 h	15	17,3	23,7	0	80
3 h	15	32,0	32,9	0	110
24 h	17	39,0	30,4	0	100
48 h	15	78,2	48,5	10	180
TOTAL	17	81,3	53,2	10	180

**Tabla 3.** Hemoglobina de los pacientes intervenidos de fractura pertrocanterea de fémur (g/dl)

	n	Media	DE.	Mínimo	Máximo
Al ingreso	100	11,8	1,5	8,5	15,4
Preoperatoria	88	11,1	1,3	8,0	15,0
Postoperatoria					
2 h	77	10,4	1,3	8,0	15,3
12 h	38	9,7	0,9	7,9	11,7
24 h	74	9,5	1,3	7,5	13,8
48 h	62	9,5	1,2	6,3	13,2
5 días	66	11,5	10,5	7,4	95,0

16% de pérdidas, el número final de pacientes necesarios para el estudio fue de 100. Según la naturaleza de las variables, se calculó el porcentaje y el número de casos (variables categóricas), la media con su desviación típica (DE) (variables cuantitativas) o la mediana, el valor mínimo y el valor máximo (variables no normales u ordinales). Se realizó un análisis de Kaplan Meier del sangrado de los pacientes en el tiempo. El análisis estadístico se efectuó con el programa SPSS (V19.0).

## Resultados

La media del sangrado intraoperatorio fue de 278,1 (DE: 148,2) mL y la media del sangrado total a través de los drenajes (profundo y superficial) fue de 76,2 (DE: 83,4) mL (Tabla 2).

La hemoglobina preoperatoria de los pacientes fue de 11,1 (DE: 1,3) g/dl y la postoperatoria se mantuvo entre 10,4 y 11,5 g/dl (tabla 3).

En el figura 1 se muestra la distribución del sangrado acumulado según el tipo de drenaje (superficial y profundo) en la primera hora, segunda, tercera, a las 24 y a las 48 horas de todos los pacientes del estudio. En la figura 2 se han seleccionado solo aquellos pacientes a los cuáles no se les retiró el drenaje hasta las 48 horas y se muestra de nuevo la distribución del sangrado acumulado en la primera hora, segunda, tercera, a las 24 horas y a las 48 horas. En el figura 3 se muestra el sangrado en el tiempo mediante una gráfica de supervivencia. El 74% de los pacientes sangraron durante las primeras 24 horas y el 52% lo hicieron hasta las 48 horas. Solo cinco pacientes



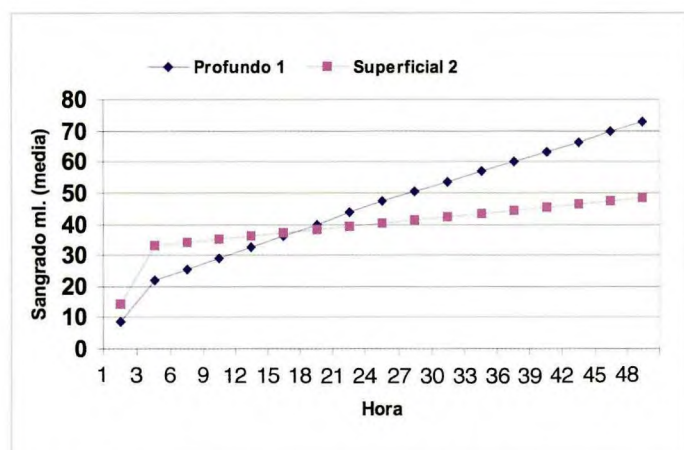


Fig. 1. Distribución del sangrado acumulado de todos los pacientes del estudio.

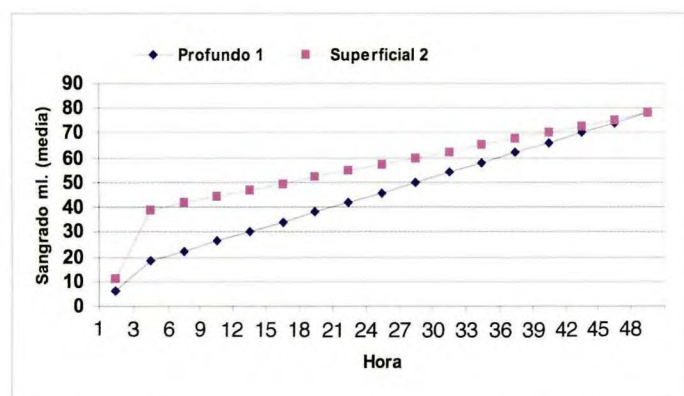


Fig. 2. Distribución del sangrado acumulado de los pacientes que mantuvieron el drenaje hasta las 48 horas

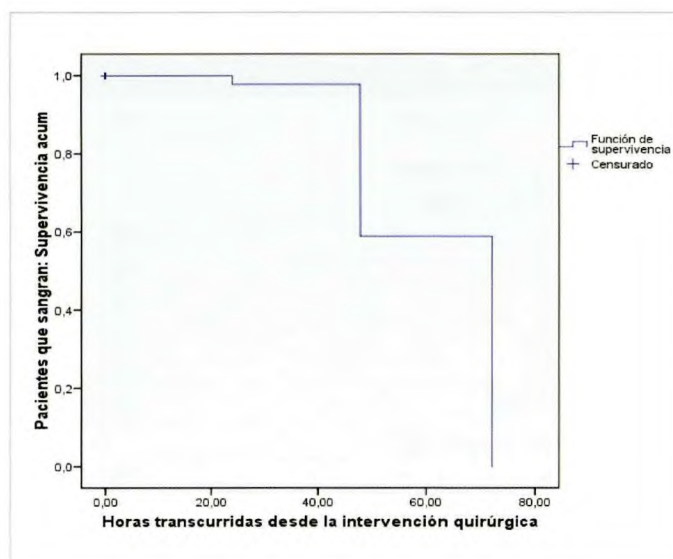


Fig. 3. Sangrado postoperatorio por los drenajes en el tiempo.

tuvieron un sangrado total superior a 100 mL (rango: 120 - 290 mL) entre las 24 y 48 horas.

El total de pacientes transfundidos fue de 68 y el número total de transfusiones ascendió a 96. Durante los primeros cuatro días del postoperatorio se administró el 88% de las transfusiones. La hemoglobina pretransfusional fue la requerida según los protocolos de transfusión (tabla 4). El número de unidades de hematíes transfundidos fue generalmente de dos. Solo hubo un caso de reacción postransfusional.

El promedio de días de estancia de los pacientes se situó en 14 (rango: 5 - 45) días. En 24 pacientes surgió algún ti-

Tabla 4. Transfusiones de los pacientes intervenidos de fractura pertrocanterea de fémur

	Transfusión prequirúrgica*	Transfusión postquirúrgica
Pacientes transfundidos (total=68)	18	63
Pacientes con 1 transfusión	18	49
Pacientes con 2 transfusiones	0	12
Pacientes con 3 transfusiones	0	2
Total de transfusiones	18	78
Hb pretransfusional (g/dl) [media (DE)]	8,6 (0,5)	8,2 (0,7)
Hb postransfusional (g/dl) [media (DE)]	10,7 (0,8)	10,5 (1,0)
Nº concentrados de hematíes [mediana (IC95%)]	2 (1 a 2)	2 (1 a 2)
Reacción postransfusional [n (%)]	1/18 (5%)	0
Indicación de la primera transfusión	n=13	n=60
-Hb <8 g/dl	3 (23,1)	18 (30)
-Hb <8,5 g/dl y cardiopatía	6 (46,2)	29 (48,3)
-Hb 8,5-9 g/dl y clínica	2 (15,4)	3 (18,3)
-Otros	2 (15,4)	2 (3,3)

\*En dos casos la transfusión fue intraoperatoria. 13 pacientes fueron transfundidos también tras la intervención quirúrgica.



po de complicación postquirúrgica, renales en 15 pacientes, respiratorias en 8 y cardiovasculares en 5.

## I Discusión

La fractura pertrocántérica de cadera es una patología de creciente importancia en las personas de edad avanzada, tanto por las consecuencias que implica como por sus importantes costes sociales y económicos. En nuestro estudio la mayor parte de los pacientes que presentaron la fractura fueron mujeres de edad avanzada y con un índice de masa corporal bajo. Estos datos corroboran que, generalmente, este tipo de fracturas ocurre tras un traumatismo de baja energía y en relación directa con la osteoporosis. Destacamos el alto porcentaje de pacientes con antecedentes patológicos y quirúrgicos, que pueden condicionar la aparición de complicaciones en el postoperatorio. Los pacientes en tratamiento con anticoagulantes, previamente a la fractura, como en otros estudios no presentaron mayores pérdidas hemáticas [5][6].

La indicación quirúrgica como tratamiento para estas fracturas está aceptada; sin embargo, a pesar de los avances en las técnicas quirúrgicas, el control del sangrado pre y postoperatorio no está resuelto. Numerosos autores defienden el uso de drenajes como sistema de evacuación de la sangre sobrante para evitar la formación de hematomas [7], pero otros consideran que el empleo de los mismos condiciona un aumento de las pérdidas hemáticas inducido por el propio sistema de aspiración, provocando un aumento en el porcentaje de transfusiones y creando una puerta de entrada para la infección [8][9][10].

A pesar de que en la cirugía protésica de rodilla se ha publicado en qué momento se pueden retirar los drenajes con seguridad y con poco riesgo de persistencia en el sangrado [11], en las fracturas pertrocántéricas no está establecido. En nuestro estudio, tanto el sangrado obtenido por los drenajes (76,2 mL) como el cuantificado intraoperatoriamente (278 mL) coinciden con otros estudios [12][13]. La sangre recogida por los drenajes representa solo un 21% de las pérdidas totales hemáticas cuantificadas, que no explican la necesidad de transfusión de los pacientes. Aunque en nuestro estudio el porcentaje de los pacientes transfundidos se encuentra dentro de lo descrito en la literatura (20–80%), hemos de destacar que este fue importante (68%) [12–14]. En muchos casos, los factores que predispondrán a que un paciente deba ser transfundido vienen determinados no solo por las pérdidas hemáticas totales (intraoperatorias, postoperatorias y de los tejidos blandos), sino también por el

estado clínico del paciente, la cifra de hemoglobina preoperatoria y el protocolo de transfusión del centro.

La cifra media de la Hb preoperatoria de los pacientes de nuestro estudio fue de 11,1 g/dl (rango de 8 a 15 g/dl, DE 1,3). En cirugía ortopédica no urgente se recomienda optimizar la Hb preoperatoria a un mínimo de 13 g/dl [15] para evitar la transfusión sanguínea; no obstante, en los pacientes con fractura pertrocántérica de fémur la recomendación de cirugía urgente no hace posible esta optimización en la mayoría de los casos. En nuestro estudio, la cifra media de Hb pretransfusional prequirúrgica fue de 8,6 g/dl (0,5) y la postquirúrgica fue de 8,2 g/dl (0,7), cumpliendo con los criterios del protocolo de transfusión de nuestro centro.

Analizando los resultados del sangrado a través de los drenajes en relación con el tiempo de permanencia desde el final de la intervención quirúrgica, nos hemos planteado la posibilidad de retirar los mismos en el momento en que el débito deja de ser importante. Sin embargo, globalmente y exceptuando el sangrado de algunos pacientes, este no fue cuantioso y cabe plantear la retirada de los drenajes considerando solo el número de pacientes que siguen teniendo pérdidas hemáticas. Así, de acuerdo a nuestros resultados a partir de las primeras 24 horas, se podrían retirar los drenajes en los pacientes que presentan un sangrado mínimo. Incluso se puede plantear el no usarlos, aunque esta decisión es controvertida. Un metaanálisis [9] concluyó que no existen pruebas suficientes para apoyar el uso rutinario del drenaje cerrado por succión, asociando su uso a una mayor necesidad de transfusión. A partir de nuestra experiencia, podemos decir que las pérdidas hemáticas de los pacientes con fractura pertrocántérica de fémur por los drenajes son escasas. Dado que solo unos pocos pacientes se podrían beneficiar del uso de los drenajes, cabría plantearse un ensayo clínico evaluando el riesgo-beneficio de no utilizarlos. ■

## Agradecimientos

A Esther Canovas Martínez, del Centro Cochrane Iberoamericano (CCIB), que ha participado en la gestión de los datos; a Isabel Pujol Jiménez, del equipo de enfermería del Servicio de Cirugía y Traumatología (COT) del HSCSP, por su contribución en el diseño del estudio. También a los pacientes que han aceptado participar; al personal de enfermería y al resto de personal del servicio de COT. A las secretarías de los Servicios de COT y de Epidemiología Clínica-CCIB del HSCSP. A FUNDACIÓN MAPFRE por la financiación aportada ya que ha permitido la realización del estudio.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Serra JA, Garrido G, Vidán M, Marañón E, Brañas F, Ortiz J. Epidemiología de la fractura de cadera en ancianos en España. *An. Med. Interna (Madrid)* 2002; 19:9-19.
2. Monte R, Rabuñal R, Bal M, Guerrero J. Guía clínica para la atención de los pacientes con fractura de cadera. Servicio de Medicina Interna Complejo Hospitalario Xeral-Calde. Lugo; 2005
3. Roy N, Smith M, Anwar M, Elsworth C. Delayed release of drain in total knee replacement reduces blood loss. A prospective randomised study. *Act Orth Belg* 2006; 72:34-8.
4. Esler CN, Blakeway C, Fiddian NJ. The use of a closed-suction drain in total knee arthroplasty. A prospective, randomised study. *J Bone Joint Surg (Br)* 2003; 85-B:215-17.
5. Weaver T, Schuster RD. The effects of clopidogrel (Plavix) and other oral anticoagulants on early hip fracture surgery. *J Orthop Trauma* 2012.
6. Chechik O, Thein R, Fichman G, Haim A, Tov TB, Steinberg EL. The effect of clopidogrel and aspirin on blood loss in hip fracture surgery. *Injury* 2011; 42:1277-82.
7. Cobb JP. Why use drains? *J Bone Joint Surg (Br)* 1990; 72-B:993-5.
8. Parker MJ, Roberts CP, Hay D. Closed suction drainage for hip and knee arthroplasty. A meta-analysis. *J Bone Joint Surg (Am)* 2004; 86-A:1146-52.
9. Parker MJ, Livingstone V, Clifton R, McKee A. Drenaje cerrado por succión de heridas quirúrgicas después de la cirugía ortopédica (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
10. Neil MJ. Optimal timing of wound drain removal following total joint arthroplasty. *J Arthroplasty* 1995; 10:185-9.
11. Ares-Rodríguez O, Martínez AH, Fernández AH, Castellet E, Navarro Quilis A. Survival curve and factors related to drainage during the first 24 h after total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2008; 16:585-9.
12. Bajs ID, Cvjetko I, Vicić VK, Skodlar J. Blood transfusion in patients with pertrochanteric femoral fracture. *Acta Med Croatica* 2006; 60:7-10.
13. Faraj AA, Raghuvanshi M. The role of postoperative blood recovery for patients with femoral neck fracture. *Acta Orthop Belg* 2006; 72:11-4.
14. Dillon MF, Collins D, Rice J, Murphy PG, Nicholson P, Mac Elwaine J. Preoperative characteristics identify patients with hip fractures at risk of transfusion. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 439:201-6.
15. Salido JA, Marín LA, Gómez LA, Zorrilla P, Martínez C. Postoperative haemoglobin levels and the need for transfusion alter prosthetic hip and knee surgery: analysis of predictive factors. *J Bone Joint Surg (Am)* 2002; 84-A:216-20.

### Conflicto de intereses

Los autores hemos recibido ayuda económica de FUNDACIÓN MAPFRE para la realización de este trabajo. No hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial o de FUNDACIÓN MAPFRE.

# Simulación del comportamiento mecánico de la fijación del fascículo posterolateral con tornillo biocompatible en reparaciones de ligamento cruzado anterior

## Mechanical behavior simulation of the posterolateral fascicle fixation by means of a biocompatible screw for anterior cruciate ligament repairs

Jorge Rellán J <sup>1</sup>, Guerrero Rosales MA <sup>1</sup>, Vigil Castiello FJ <sup>1</sup>, Álvarez Iglesias B <sup>1</sup>, Maestro Fernández A <sup>2</sup>, Fernández Lombardía J <sup>2</sup>, Paz Aparicio A <sup>3</sup>, Rodríguez López L <sup>4</sup>, García González P <sup>4</sup>, Fernández Lombardía MI

<sup>1</sup> Fundación ITMA, Avilés. <sup>2</sup> FREMAP. Delegación Cantábrica. <sup>3</sup> Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. <sup>4</sup> Hospital de Cabueñes, Gijón. <sup>5</sup> Hospital San Agustín, Avilés.

Esta investigación ha sido financiada por FUNDACIÓN MAPFRE

### Resumen

**Objetivo:** Determinar, mediante simulación con elementos finitos (MEF), la adecuación de la fijación con tornillo biocompatible del fascículo posterolateral (PL) en las reparaciones de ligamento cruzado anterior (LCA) con técnica bifascicular y único túnel tibial.

**Material y método:** Se realizó un estudio mediante MEF de las tensiones sufridas del material de fijación (Endobutton® y Biosure HA®) y del componente óseo en reparaciones del LCA mediante la técnica bifascicular y único túnel tibial.

**Resultados:** Las fuerzas ejercidas sobre las fijaciones sobre el componente óseo están dentro de los límites admisibles por el hueso y por los materiales de fabricación de las fijaciones, tanto en la zona de anclaje como en fémur distal.

**Conclusión:** La fijación del fascículo PL con un tornillo biocompatible en la reconstrucción del LCA con técnica bifascicular y único túnel tibial asegura un comportamiento mecánico adecuado para cuando la rodilla del paciente va a ser intensivamente rehabilitada.

### Palabras clave:

Rodilla, ligamento cruzado anterior, tornillo interferencia, MEF.

### Abstract

**Objective:** To determine, through finite element simulation (FEM), the adaptation of the posterolateral (PL) fascicle fixation by means of a biocompatible screw for anterior cruciate ligament (ACL) repairs when using the bifascicular technique with a single tibial tunnel.

**Material and method:** It has been performed a finite element study in order to analyse the stress suffered by both material fixation (Endobutton® and Biosure HA®), and the bone component in ACL repairs using the bifascicular technique with a single tibial tunnel.

**Results:** The simulation carried out shows that the forces exerted over the fixations and the bone are within the allowable limits for the bone and the manufacture material of the fixing devices, both at the anchorage area and at distal femur.

**Conclusion:** The fixation of the PL fascicle by means of a biocompatible screw Biosure HA® in ACL repairs, when using the bifascicular technique with a single tibial tunnel, allows ensuring a proper mechanical behaviour when patient's knee is going to be intensively rehabilitated.

### Key words:

Knee, anterior cruciate ligament, interference screw, FEM.

### Correspondencia

M. A. Guerrero Rosales  
Fundación ITMA  
e-mail: armando@itma.es



## I Introducción

Las lesiones del ligamento cruzado anterior (LCA) son una de las cirugías más frecuentes en cirugía ortopédica, calculándose que en EE.UU. se realizan aproximadamente 100.000 reparaciones de LCA anuales. Cada vez es mayor el número de cirujanos que realizan técnicas bifasciculares, por sus aparentes ventajas en el control rotacional de la rodilla. Sin embargo, otros son reacios a utilizar estas técnicas por las complicaciones que pueden presentar debido a la presencia de más túneles óseos, con la consiguiente disminución de la reserva ósea. En 2009 se comercializó el tornillo Biosure HA®, biocompatible, con un diámetro adecuado a los requerimientos de la técnica, por lo que se decidió estudiar el comportamiento mecánico de su sistema de fijación con el fascículo lateral posterior (PL), en la técnica de reconstrucción bifascicular con un único túnel tibial, mediante el método de elementos finitos (MEF), tras la revisión de la documentación técnica consultada [1][2].

## I Material y método

Se efectuó una simulación numérica, mediante MEF, de la reparación de roturas del LCA con la técnica de reconstrucción bifascicular en combinación con un único túnel tibial. La técnica reconstruía el LCA con un sistema de suspensión tipo Endobutton® (Smith&Nephew) para el fascículo anteromedial (AM) y un tornillo biocompatible Biosure HA® (Smith&Nephew) para el fascículo lateral posterior (PL). Mediante dicha técnica se obtuvieron las tensiones a las que se ve sometido el fémur y los diferentes sistemas de fijación empleados en dicha técnica quirúrgica.

Los ensayos fueron efectuados sobre un tornillo de fijación y se tomaron las propiedades mecánicas óseas (huesos cortical y esponjoso), fijación tipo Endobutton®, tornillo de fijación Biosure HA® y fascículo semitendinoso reflejadas en la Tabla 1. Se consideró una ley de comportamiento lineal para todos los materiales, por lo que se analizaron las tensiones alcanzadas con objeto de ver la carga de cada zona de cada material respecto a su límite elástico. Los modelos geométricos y de MEF del material de fijación se construyeron empleando los programas Autodesk Inventor y ANSYS Workbench (ANSYS Engineering Analysis System, Rev. 12.0, ANSYS, Inc., Canonsburg, PA, EEUU), generándolos directamente, tras la toma de las medidas, el sistema de fijación tipo Endobutton®, o a partir de una digitalización 3D, caso del tornillo Biosure HA® (Figura 2). Este sistema de medición y digitalización 3D mediante escaneo sin contacto por luz blanca estructurada permitió, mediante una serie de patrones de franjas, captar la información necesaria para obtener los datos con los que realizar el mallado en 3D de la pieza. Una vez realizado el escaneo, se generó el modelo 3D a partir del perfil del tornillo obtenido en Autodesk Inventor, donde fue refinado para suprimir posibles inexactitudes en el proceso de medida y conseguir así unas dimensiones similares a la geometría del tornillo comercial (Figura 3).

Se utilizó la tercera generación del modelo de fémur estandarizado, obtenido por Pacific Research Lab Inc, mediante escáner de Tomografía Computerizada (CT-scaner) de un fémur izquierdo. Sobre dicho modelo se realizó una simulación quirúrgica de la técnica bifascicular con un único túnel tibial, colocando los portales en dicho modelo en

**Tabla 1.** Propiedades de los materiales

		Hueso cortical (ortótropo)	Hueso esponjoso	Fijación Endobutton® Ti-6Al-4V	Tornillo 75 % PLLA + 25 % HA	Tendón
Módulo de elasticidad, E [GPa]	E <sub>a</sub>	21.9	0.309	115	7.132	1.604
	E <sub>b</sub>	14.6				
	E <sub>c</sub>	11.6				
Módulo de cortadura, G [GPa]	G <sub>ab</sub>	6.99		G = 2(1+ν) E		
	G <sub>ac</sub>	6.29				
	G <sub>bc</sub>	5.29				
Coeficiente de Poisson, ν	ν <sub>ab</sub>	0.205	0.29	0.27	0.325	0.27
	ν <sub>ac</sub>	0.109				
	ν <sub>bc</sub>	0.302				
Límite elástico, σ <sub>ys</sub> [MPa]		120 - 160	9	790	120	—

(a: eje longitudinal del hueso, b: dirección circunferencial, c: dirección radial).



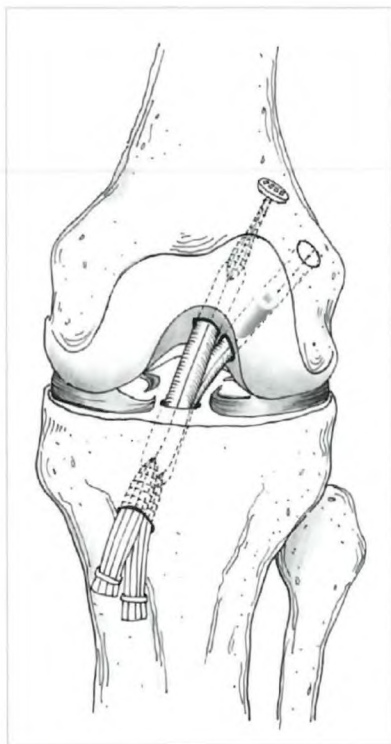


Fig. 1. Técnica de reconstrucción analizada.

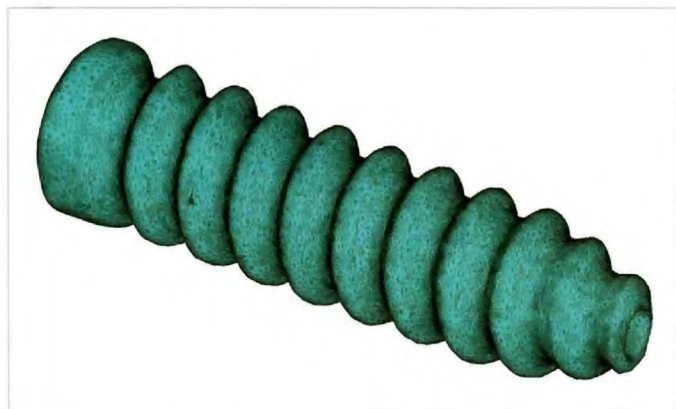


Fig. 2. Fijación Biosure HA® para el fascículo PL. Digitalización 3D.

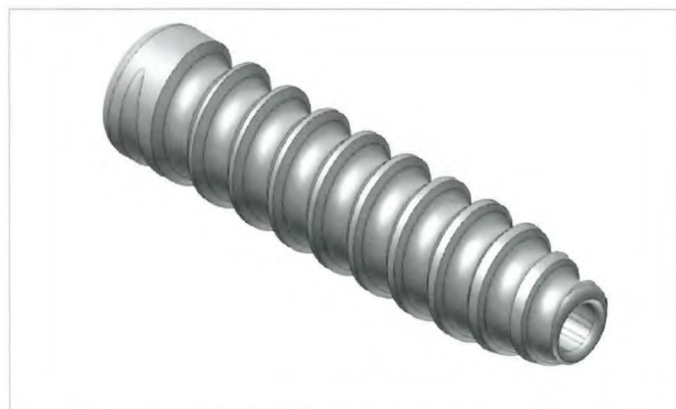


Fig. 3. Fijación Biosure HA® para el fascículo PL. Modelo final. Vista 1.

sus lugares habituales, realizando un primer túnel con un diámetro de 7 mm, para la ubicación de la plastia en su parte más intraarticular, y de 4.5 mm en la parte más cortical para la colocación del Endobutton® (Figura 4); y un segundo túnel de 6 mm de diámetro en todo su trayecto, y colocando los sistemas de suspensión Endobutton® y Biosure HA® en los fascículos correspondientes, AM y PL respectivamente (Figura 5).

En la técnica de reconstrucción bifascicular con un único túnel tibial fue necesario determinar el porcentaje de carga

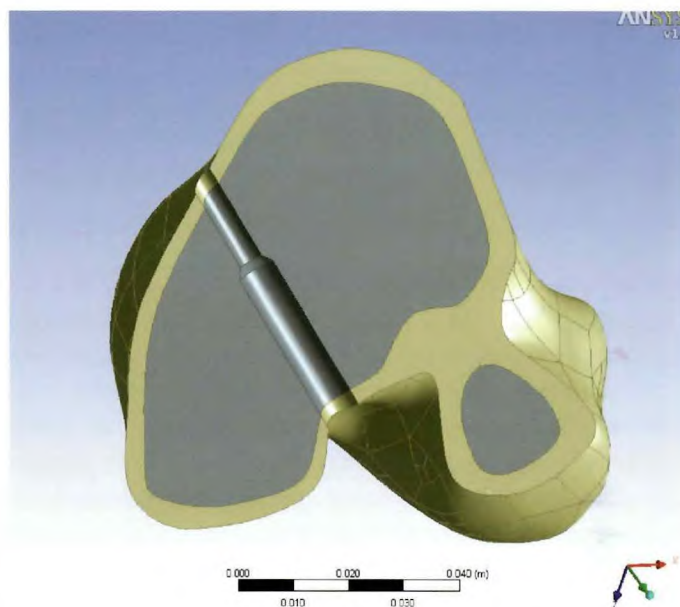


Fig. 4. Corte transversal del túnel para Endobutton®, con una sección de 7 mm en zona inicial y de 4.5 en la zona final del mismo.

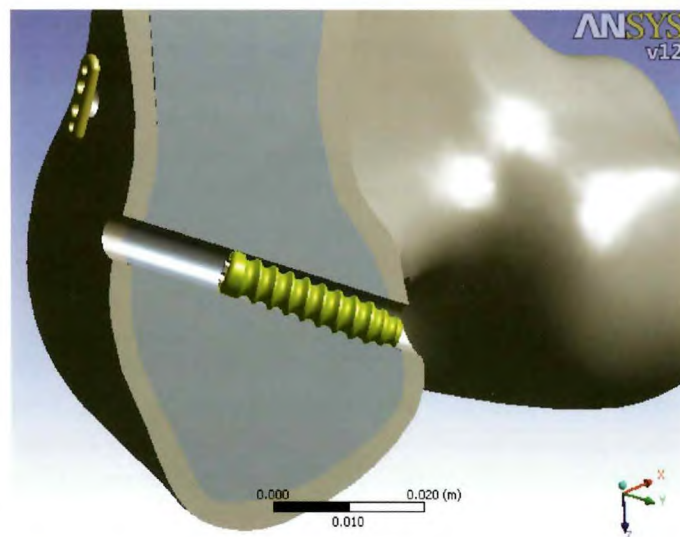


Fig. 5. Posición de los sistemas de suspensión.





Fig. 6. Modelo unifilar para la determinación de esfuerzos.

que correspondía a cada uno de los dispositivos de fijación colocados (AM y PL). Para ello, se desarrolló un modelo unifilar que representaba la técnica bifascicular con un único túnel tibial, con las longitudes y ángulos habituales, considerando los ligamentos en la posición de carga más desfavorable (Figura 6). Del estudio de este modelo se obtuvo que el 60,4% de la fuerza total aplicada la soportaba la fijación tipo Endobutton® para el fascículo AM, mientras que el 39,6% restante le correspondió a la fijación Biosure HA® para el fascículo PL. Los esfuerzos que soportaron tanto los sistemas de suspensión como el propio hueso fueron obtenidos de la bibliografía. Dado que las fuerzas ejercidas en el sitio de fijación del injerto durante las actividades típicas del postoperatorio se han establecido entre 152 y 450 N [3-6] y que la carga máxima sobre el LCA, en actividades diarias, se considera del 20% de su resistencia [3][4], 2500 N [7],  $2195 \pm 427$  N [8] o  $1994 \pm 206$  N [9], fue razonable aplicar 500 N como la carga máxima diaria. Por tanto, admitimos que un método de fijación debería alcanzar, al menos, 500 N cuando la rodilla es rehabilitada, pues hasta que se produzca la osteointegración toda la resistencia de la reconstrucción depende de la fijación.

Se reprodujo de la manera más fidedigna posible la técnica quirúrgica estudiada para simular con precisión el comportamiento mecánico de la reconstrucción del LCA. Para ello, se consideraron todas las peculiaridades de la técnica, como el apriete que se ejercía al fascículo semitendinoso como consecuencia de la reducción de volumen a la que se ve sometido al introducir el tornillo de fijación Biosure HA®, que se supuso del 2,5 %, ya que éste es el valor para el cual

los esfuerzos de compresión que se transmitían al hueso esponjoso se aproximaban al valor del límite elástico de dicho material (Figura 7). Una vez conseguido el apriete del fascículo semitendinoso contra el tornillo Biosure HA® y el hueso esponjoso, se solicitaron los fascículos AM y PL, según el reparto calculado mediante el modelo unifilar comentado anteriormente.

## Resultados

Las tensiones máximas en el hueso cortical se obtuvieron en la zona de contacto de la fijación del fascículo AM (Figura 8), las cuales, en realidad, eran menores ya que tenían

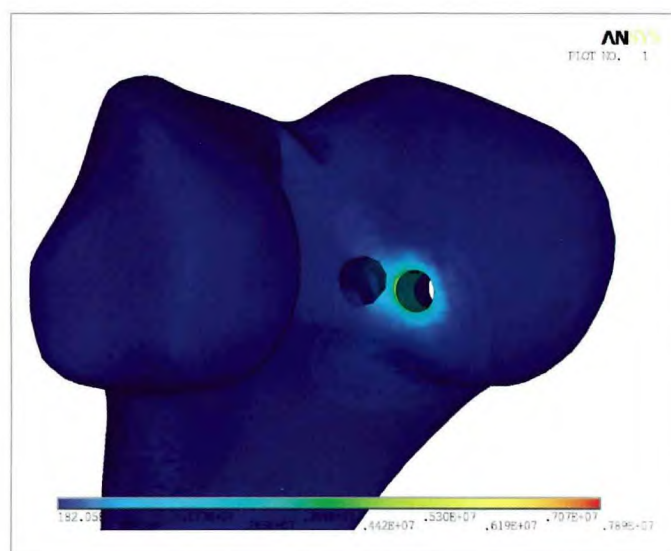


Fig. 7. Tensiones de von Mises en el hueso esponjoso tras el apriete del fascículo semitendinoso (Pa).

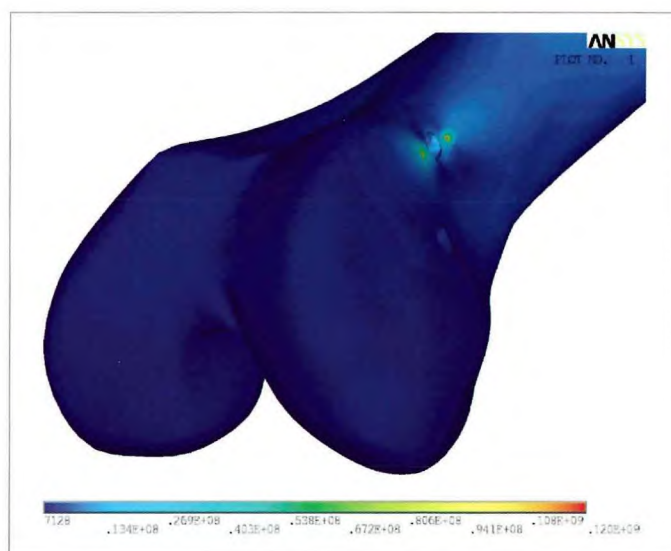


Fig. 8. Tensiones de von Mises en el hueso cortical (Pa).



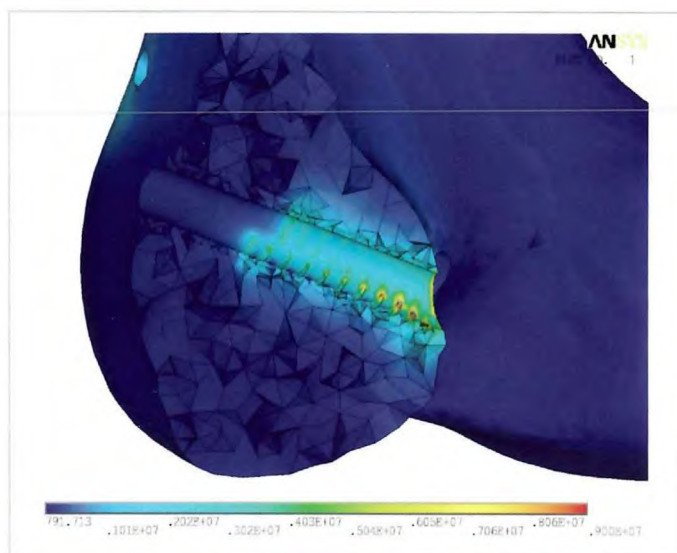


Fig. 9. Tensiones de von Mises en el hueso esponjoso (Pa).

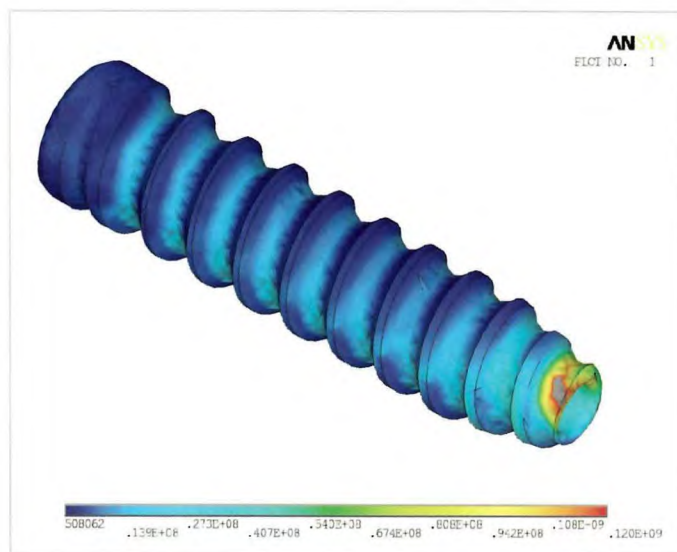


Fig. 10. Tensiones de von Mises en Biosure HA® (Pa).

que asentarse con un aumento de la zona de reparto de los esfuerzos que le transmitía la fijación al hueso. Dado que en esta técnica los esfuerzos del fascículo PL eran transmitidos al fémur a través del tornillo Biosure HA® emplazado en el hueso esponjoso, se verificó que las tensiones alcanzadas en el hueso esponjoso no superaran efectivamente su límite elástico (Figura 9). No obstante, a pesar de que se superaba dicho valor, las zonas en las que ocurrió correspondían con el final del contacto de los filetes del tornillo con el hueso y que, debido a que el modelo geométrico era perfecto, el final de dicho contacto tenía lugar en un vértice, que actuaba como concentrador de tensiones. Al igual que con la fijación Endobutton®, en la realidad dicho

contacto no tiene lugar, por lo que no se producirá una concentración de tensiones y éstas serán inferiores al límite elástico.

La distribución de tensiones obtenidas en el sistema de la fijación del fascículo PL, tornillo Biosure HA® (Figura 10) fue máxima en el extremo final del tornillo (136 MPa), superior al límite elástico publicado en la bibliografía para el ácido poli-L-láctido con un 25% de hidroxiapatita (120 MPa); sin embargo, dado que el valor del límite elástico solo fue superado superficialmente, sin superar en una sección completa del tornillo, se aseguró un comportamiento mecánico óptimo de la fijación.

## Discusión

Aunque cada vez es mayor el número de cirujanos convencidos de la existencia de dos fascículos en el LCA [7-15] descritos en el estudio clásico de Brantigan [16] hace más de sesenta años, sigue habiendo un importante número de escépticos que consideran el LCA como un único grupo fibrilar [17-19], existiendo incluso referencias bibliográficas que defienden la existencia de tres fascículos [20][21]. La denominación de los fascículos como ántero-medial (AM) y postero-lateral (PL) viene determinada por el punto de origen de los mismos en la cara medial del cóndilo femoral externo, donde se va a insertar en forma de abanico. El fascículo AM se denomina también vertical y el PL, oblicuo, por la disposición de sus fibras. La acción mecánica de ambos fascículos es diferente, si bien actúan de manera sinérgica, pasando a una mayor «verticalización» y «posteriorización» a medida que la rodilla se extiende. Ha sido la propia experiencia clínica la que ha demandado un adecuado control rotacional de la rodilla tras la reparación del LCA [22][23], motivo por el cual se comenzó a introducir un fascículo posterolateral a las reconstrucciones del LCA [24-26].

Si bien es cierto que no se ha podido demostrar la mejoría clínica con las técnicas bifasciculares respecto a las monofasciculares [27][28], no es menos cierto que la mayoría de los estudios se centran en el análisis de la estabilidad ántero-posterior, recuperación muscular y control propioceptivo, olvidando la realización de tests dinámicos orientados a un control multiplanar.

A la vista de los resultados obtenidos, la técnica de reconstrucción bifascicular del LCA con un único túnel tibial en la que se emplean los sistemas de suspensión Endobutton® y Biosure HA® asegura la resistencia necesaria cuando la rodilla va a ser intensivamente rehabilitada. El uso de un tornillo de fijación Biosure HA® para el fascículo PL no presenta ninguna contraprestación mecánica. Como es lógico



co, el reparto de esfuerzos en el túnel PL será distinto, ya que en caso de utilizar un sistema de suspensión similar al empleado en el fascículo AM, es el hueso cortical sobre el que recae la responsabilidad estructural, mientras que en este caso es el hueso esponjoso el responsable de garantizar una correcta fijación. Sin embargo, las tensiones en el hueso esponjoso y en el tornillo Biosure HA® están dentro de los límites admisibles, pues aunque el tornillo reparte los esfuerzos sobre un material menos resistente, el hueso esponjoso, lo hace en una zona lo suficientemente grande como para que el nivel tensional esté por debajo de la capacidad portante de este hueso. ■

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rincón E, Ros A, Claramunt R, Arranz F. Caracterización mecánica del material óseo. Tecnología y desarrollo, vol II. Madrid: 2004. Universidad Alfonso X El Sabio.
2. Gay S, Arostegui S, Lemaitre J. Preparation and characterization of dense nanohydroxyapatite/PLLA composites. *Mat Sci Eng C* 2009; 29:172-7.
3. Markolf KL, Gorek JF, Kabo JM, Shapiro MS. Direct measurement of resultant forces in the anterior cruciate ligament. An in vitro study performed with a new experimental technique. *J Bone Joint Surg (Am)* 1990; 72-A:557-67.
4. Noyes FR, Butler DL, Grood ES, Zernicke RF, Hefzy MS. Biomechanical analysis of human ligament grafts used in knee ligament repairs and reconstructions. *J Bone Joint Surg (Am)* 1984; 66-A:344-52.
5. Henning CE, Lynch MA, Glick KR. An in vivo strain gage study of elongation of the ACL. *Am J Sports Med* 1985; 13:22-6.
6. Beynon BD, Fleming BC, Johnson RJ, Nichols CE, Ranström PA, Pope MH. Anterior cruciate ligament strain behavior during rehabilitation exercises in vivo. *Am J Sports Med* 1995; 23:24-34.
7. Frank CB, Jackson DW. The science of reconstruction of the anterior cruciate ligament. *J Bone Joint Surg (Am)* 1997; 79-A:1556-76.
8. Rowden NJ, Sher D, Rogers GJ, Shindheim K. Anterior cruciate ligament graft fixation: Initial comparison of patellar tendon and semitendinosus autografts in young fresh cadavers. *Am J Sports Med* 1997; 25:472-8.
9. Scheffler SU, Südkamp NP, Göckenjan A, Hoffmann RF, Weiler A. Biomechanical comparison of hamstring and patellar tendon graft anterior cruciate ligament reconstruction techniques: the impact of fixation level and fixation method under cyclic loading. *Arthroscopy* 2002; 18:304-15.
10. Girgis FG, Marshall JL, Monajem A. The cruciate ligaments of the knee joint. Anatomical, functional and experimental analysis. *Clin Orthop Relat Res* 1975; 106:216-31.
11. Reiman PR, Jackson DW. Anatomy of the anterior cruciate ligament. En: Jackson DW, Drez D (eds.): *The anterior cruciate deficient knee*. St Louis: Mosby, MO, 1987; pp:17-26.
12. Arnoczky SP, Warren RF. Anatomy of the cruciate ligaments. En: Feagin JA (eds.): *The crucial ligaments*. New York: Churchill Livingstone, 1988; pp:179-95.
13. Franceschi JP, Sbihi A, Champsaur P. Arthroscopic reconstruction of the anterior cruciate ligament using double anteromedial and posterolateral bundles. *Rev Chir Orthop* 2002; 88:691-7.
14. Friedrich N. Anatomie fonctionnelle du pivot central du genou. En: Ph Landreau, P Christel, P Djian (eds.). *Pathologie ligamentaire du genou*, Paris: Springer, 2004 ; pp :1-44.
15. Gabriel MT, Wong EK, Woo SL, Yagi M, Debski RE. Distribution of in situ forces in the anterior cruciate ligament in response to rotatory loads. *J Orthop Res* 2004; 22:85-9.
16. Brantigan OC, Voshell AF. The mechanics of the ligaments and meniscus of the knee joint. *J Bone Joint Surg (Am)* 1941; 23-A:44-66.
17. Odensten M, Gillquist J. Functional anatomy of the anterior cruciate ligament and a rationale for reconstruction. *J Bone Joint Surg (Am)* 1985; 67-A:257-62.
18. Welsh RP. Knee joint structure and function. *Clin Orth Relat Res* 1980; 147:7-1.
19. Arnoczky SP. Anatomy of the anterior cruciate ligament. *Clin Orthop Relat Res* 1983; 172:19-25.
20. Amis AA, Dawkins GP. Functional anatomy of the anterior cruciate ligament: Fibre bundle actions related to ligament replacements and injuries. *J Bone Joint Surg (Br)* 1991; 73-B:260-7.
21. Amis AA, Scammell BE. Biomechanics of intra-articular and extra-articular reconstruction of the anterior cruciate ligament. *J Bone Joint Surg (Br)*. 1993; 75-B:812-7.
22. Norwood LA, Cross MJ. Anterior cruciate ligament: functional anatomy of its bundles in rotatory instabilities. *Am J Sports Med* 1979; 7:23-6.
23. Kurz MJ, Stergiou N, Buzzi UH, Georgoulis AD. The effect of anterior cruciate ligament reconstruction on lower extremity relative phase dynamics during walking and running. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2005; 13:107-15.
24. Tashman S, Collon D, Anderson K, Kolowich P, Anderst W. Abnormal rotational knee motion during running after anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med* 2004; 32:975-83.
25. Zelle BA, Brucker PU, Feng MT, Fu FH. Anatomical dou-



ble-bundle anterior cruciate ligament reconstruction. *Sports Med* 2006; 36:99-108.

26. Yasuda K, Kondo E, Ichiyama H, Kitamura N, Tanabe Y, Tohyama H, Minami A. Anatomic reconstruction of the anteromedial and posterolateral bundles of the anterior cruciate ligament using hamstring tendon grafts. *Arthroscopy* 2004; 20:1015-25.
27. Hamada M, Shino K, Horibe S, Mitsuoka T, Miyama T,

Shiozaki Y, Mae T. Single- versus bi-socket anterior cruciate ligament reconstruction using autogenous multiplestranded hamstring tendons with endoButton femoral fixation: a prospective study. *Arthroscopy* 2001; 17:801-7.

28. Adachi N, Ochi M, Uchio Y, Iwasa J, Kuriwaka M, Ito Y. Reconstruction of the anterior cruciate ligament. Single-versus double-bundle multistranded hamstring tendons. *J Bone Joint Surg (Br)* 2004; 86-B:515-20.

---

#### Conflicto de intereses

Los autores hemos recibido ayuda económica de FUNDACIÓN MAPFRE para la realización de este trabajo. No hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial o de FUNDACIÓN MAPFRE.

# Autoconocimiento, cumplimentación y comorbilidad en el paciente con artrosis de rodilla: estudio SCOPIA

Self-knowledge, treatment adherence and comorbidity in knee-osteoarthritis. SCOPIA study

Laclériga Giménez AF<sup>1</sup>, Benito-Ruiz P<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Clínica Montecanal, Zaragoza. <sup>2</sup>Servicio de Reumatología, Hospital del Mar. Universidad Autónoma de Barcelona.

## Resumen

**Objetivo:** Conocer el perfil, calidad de vida (CV), autoconocimiento de la enfermedad, cumplimiento terapéutico y comorbilidades de pacientes con artrosis de rodilla.

**Pacientes y metodología:** Estudio observacional, descriptivo y transversal en 1.386 pacientes >50 años con artrosis de rodilla, dolor  $\geq 40$  mm en la escala visual analógica (EVA) e impotencia funcional a la deambulación  $\leq 30$  minutos.

**Resultados:** El 61% definía su enfermedad como limitación de la movilidad y dolor por desgaste de la articulación. Un 28% señaló la intensidad del dolor en 60-70 mm. El 77% había dejado de realizar alguna actividad y en el 94% había empeorado su CV. Los pacientes de ámbito urbano, con estudios y que vivían en familia conocían mejor la enfermedad, tenían un EVA  $< 50$  mm y una evolución más corta de la enfermedad. El mayor nivel de estudios se asoció con un cumplimiento terapéutico aceptable (31% no farmacológico, 51% farmacológico). El 82% consideraba que los fármacos mejoraban su CV y el 65% conocía el nombre de los medicamentos. El 95% tenía al menos una enfermedad concomitante, principalmente hipertensión arterial, enfermedad gastrointestinal, obesidad, dislipemia y trastornos del estado de ánimo.

**Conclusión:** El nivel sociocultural se asocia con mayor conocimiento de la enfermedad, adherencia al tratamiento y calidad de vida. Hay mayor uso de fármacos y menor tendencia a medidas no farmacológicas. De las enfermedades concomitantes, la HTA y la obesidad se relacionan con menor calidad de vida.

**Palabras clave:**

Artrosis, adherencia terapéutica, comorbilidad.

## Abstract

**Objective:** Collect information on patients with knee osteoarthritis: socio-cultural background, knowledge of the disease, therapy adherence, quality of life (QoL) and comorbidity.

**Patients and methodology:** Observational, national, descriptive and cross-sectional study, with 1,386 patients above fifty, suffering knee osteoarthritis, with pain superior to 40mm ( $>40$ ) in visual analogue scale (VAS) and deambulation impairment  $\leq 30$  minutes.

**Results:** Sixty one percent defined the illness as mobility limitation and pain secondary to joint erosion. Twenty eight percent of patients measured their pain intensity in 60-70mm, according to VAS. The pain obliged 77% of patients to interrupt some activity and 94% felt that their QoL had lowered. Urban, well-educated patients, living with families, showed better knowledge of the disease, VAS was inferior to 50, and disease progression was shorter. The study revealed a correlation between an acceptable treatment adherence (31% of pharmacological and 51% of non-pharmacological therapies) and high educational level. Eighty two percent of patients believed that drug treatment improved their QoL and 65% knew the name of their prescribed drugs. Ninety five percent had at least one concomitant disease, mostly high blood pressure, gastrointestinal disorders, obesity, dyslipidemia and mood disorders.

**Conclusion:** Patients with higher socio-cultural background have better understanding of the disease, higher treatment adherence and better QoL. They are more inclined to use pharmacologic treatment and tend less to seek non-pharmacologic remedies. Obesity and high blood pressure, in addition to osteoarthritis, affect negatively the QoL.

**Key words:**

Osteoarthritis, therapeutic adherence, comorbidity.

## Correspondencia

A. Laclériga Giménez  
Clínica Montecanal. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología  
Franz Schubert, 2. 50012 Zaragoza  
lacleriga@me.com



## Introducción

La artrosis constituye una fuente importante de morbilidad, discapacidad y pérdida de función en la población general. Por ello, por su afectación de la calidad de vida y por el coste de su tratamiento, está asociada a una elevada carga socioeconómica [1]. Debido a que la prevalencia de la artrosis aumenta con la edad, los pacientes que la sufren son susceptibles de padecer otras enfermedades crónicas concomitantes. Esta comorbilidad, a su vez, puede aumentar la incapacidad producida por la artrosis [2]. En la artrosis de rodilla se observa una gran variabilidad en la actuación clínico-terapéutica. Las diferentes guías para su tratamiento basan sus recomendaciones en el uso de medidas farmacológicas y no farmacológicas, que incluyen la educación del paciente, el apoyo social, el ejercicio físico y la pérdida de peso [3]. Estas medidas no farmacológicas ocupan un puesto preponderante en la prevención de la enfermedad y de los factores de riesgo asociados, como el cardiovascular y el metabólico, especialmente la obesidad [4].

Por su parte, el tratamiento debe ser individualizado, teniendo en cuenta factores como la afectación clínica, la localización articular o la presencia de enfermedades concomitantes, así como la propia idiosincrasia del paciente o la disponibilidad de medios físicos o fisioterápicos [5]. El paciente debe conocer su patología y entender el objetivo del tratamiento para lograr el cumplimiento terapéutico y conseguir un control adecuado de la enfermedad. En la valoración global de esta patología, y en especial del grado de cumplimiento, se deben tener en cuenta, por consiguiente, tanto factores dependientes del profesional y del entorno en que ejerce su trabajo como del paciente [6].

Este estudio se diseñó para obtener información sobre el perfil de los pacientes con artrosis de rodilla, su calidad de vida percibida, el grado de autoconocimiento de la enfermedad y su relación con el grado de cumplimiento terapéutico, y analizar la relación entre la artrosis de rodilla instaurada y sus diferentes comorbilidades.

## Pacientes y metodología

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y sin fármacos, en el que se preveía contar con la partici-

pación de 200 especialistas en Reumatología y en Cirugía Ortopédica y Traumatología, distribuidos por todo el territorio español. Cada investigador debía incluir a siete pacientes en el estudio, con lo que se estimó una muestra final de 1.400 sujetos.

Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 50 años que acudieran a consulta por artrosis de rodilla (según los criterios de clasificación de la ACR) y que expresaran un grado de dolor mayor o igual a 40 mm en la escala visual analógica del dolor y/o un grado de impotencia funcional a la deambulación menor o igual a 30 minutos.

Se realizaron 201 encuestas que recogieron información de 1.386 pacientes procedentes de todo el territorio nacional. Las comunidades más representadas fueron Valencia, Andalucía, Cataluña y Galicia.

La edad media de los médicos participantes fue de 42 (DE: 8) años y la de los pacientes de 68 (DE: 9) años. Entre los médicos la mayoría eran varones (82%), mientras que entre los pacientes predominaba el sexo femenino (68%). El entorno donde se desarrolló el estudio fue urbano. En la Tabla 1 presentamos la distribución entre el ámbito de trabajo del médico y el lugar de residencia del paciente. Hay que tener en cuenta que la mayoría de las consultas fueron especializadas y en medio hospitalario, lo que explicaría la diferencia en la proporción de médicos y pacientes de entorno rural.

La mayoría de los médicos participantes pertenecían a un centro hospitalario público (64%) y su especialidad era Cirugía Ortopédica y Traumatología (62%), seguida de Reumatología (32%). Otras especialidades (6%) incluyeron Rehabilitación, Medicina Interna, Medicina General y Medicina de Familia. El 62% estimó que visitaba en un día de consulta entre 20 y 40 pacientes; el 25% más de 40, y el 13%, menos de 20. La media del porcentaje estimado de consultas por artrosis de rodilla fue de 24,3% (DE:17,6%).

En cuanto a los pacientes, en su mayoría (61%) estaban casados y un 30% eran viudos. Solo un 4% estaba institucionalizado, el 21% vivía solo y el 75% en familia. En cuanto al nivel de estudios, el 49% tenía estudios primarios, el 24% no refería estudios y solo el 7% tenía estudios superiores.

Tabla 1. Entorno de trabajo

Entorno	Habitantes	Médicos (%)	Pacientes (%)
Rural	Menos de 20.000	2	26
Semiurbano	Entre 20.000 y 100.000	21	28
Urbano	Más de 100.000	74	46



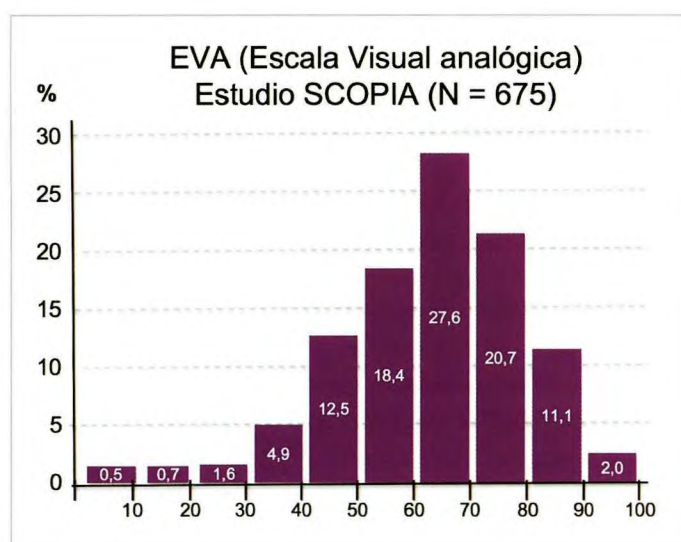


Fig. 1. Valores de la escala visual analógica (EVA).

La recogida de datos se realizó entre septiembre y diciembre de 2008. El análisis estadístico previsto incluía parámetros descriptivos, correlación de variables y análisis multivariable. Los parámetros descriptivos incluían medidas de tendencia central, dispersión y gráficos. Las correlaciones entre variables fueron seleccionadas por los coordinadores científicos del proyecto. Las comorbilidades se compararon con la prevalencia de estas en la población general para averiguar su mayor o menor incidencia en la población del estudio. El análisis multivariable se realizó mediante regresión logística, utilizando métodos de bondad del ajuste y representatividad de las variables seleccionadas.

## Resultados

### Conocimiento de la enfermedad

Todos los pacientes tenían artrosis de rodilla; la media de años desde el diagnóstico fue de seis (DE: 5) años. La mayoría (49%) llevaban menos de cinco años diagnosticados. La puntuación media de dolor, en el momento de la consulta, según la escala visual analógica (EVA), fue de 58,8 (DE: 15,6) (Figura 1).

El 72% de los pacientes recordaba cuántos años hacía desde que comenzaron los primeros síntomas de la enfermedad, que fue de siete años de media (DE: 5,6). En cuanto a si conocían su enfermedad, el 93% coincidían en que se trataba de artrosis. Alrededor del 7% pensaban que era osteoporosis o artritis.

La mayoría (54%) definieron su enfermedad como limitación de la movilidad. Alrededor del 23% respondieron que se trataba de inflamación y el mismo porcentaje dijo

que consistía en dificultad para caminar. A la hora de localizar qué parte de la articulación estaba enferma, el 55% se refería al hueso, el 42% al cartílago y solo el 3% a la membrana sinovial.

En el análisis multivariable se valoró el conocimiento de la enfermedad en relación con diferentes aspectos sociodemográficos (Tabla 2). El modelo de regresión logística aplicado mostró que las variables asociadas significativamente a un mejor conocimiento de la enfermedad fueron el nivel de estudios, que sobresalía frente a las demás variables, el hecho de pertenecer a un medio urbano, estar casado o vivir en pareja, tener una evolución de la enfermedad inferior a 10 años y presentar un valor de EVA menor de 50.

### Comorbilidades

Se pedía al médico participante que indicara qué patologías concomitantes presentaba el paciente según los datos de su historia clínica. Las posibles respuestas eran: obesidad (IMC>30), diabetes mellitus, hipertensión arterial (HTA), dislipemia, cardiopatía isquémica, patología vascular cerebral, insuficiencia vascular periférica –arterial y/o venosa–, EPOC, asma, osteoporosis, insuficiencia renal

Tabla 2. Variables y categorías sociodemográficas

Variable	Categoría
Conocimiento de la enfermedad	Malo
	Regular
	Bueno
EVA	0-50
	51-70
	>71
Edad	<70 años
	>70 años
Residencia	Rural-semiurbano
	Urbano
Estudios	Sin estudios
	Primarios
	Secundarios
	Superiores
Estado civil	Casado/pareja
	Otros
Entorno familiar	Vive solo
	Otros
Años desde el diagnóstico	<5
	5-10
	>10



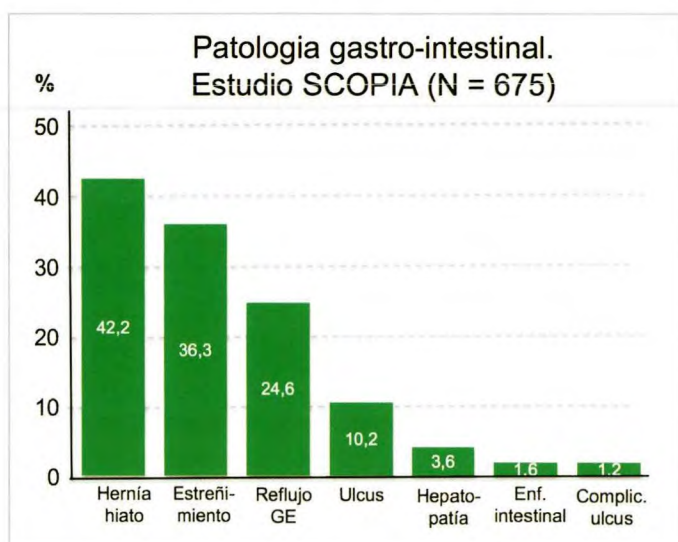


Fig. 2. Patología gastrointestinal.

crónica, patología gastrointestinal (ulcus, hernia de hiato, complicaciones del ulcus, enfermedad intestinal, reflujo gastroesofágico, estreñimiento y hepatopatías) y trastornos del estado de ánimo (ansiedad y depresión).

El 95% de la muestra tenía una o más patologías de las reseñadas, mientras que un 5% no presentaba ninguna. La patología más frecuente fue la hipertensión arterial, seguida de la patología gastrointestinal (GI). Hay que tener en cuenta que, al ser preguntas de respuesta múltiple, un paciente podía referir más de una enfermedad.

Se estudiaron de forma independiente la patología GI y los trastornos del estado de ánimo. Del total de casos de enfermedad GI (675), la patología más frecuente fue la hernia de hiato (HH), seguida de estreñimiento y reflujo gastroesofágico (RGE) (Figura 2). Del total de casos de trastorno del estado de ánimo (423), la depresión representaba un 58,4% y la ansiedad el 51,3%.

En el análisis multivariable se incluyeron como comorbilidades la obesidad, la diabetes, la HTA y la cardiopatía isquémica, y se relacionaron con la calidad de vida del paciente. Las únicas variables significativas en cuanto a su relación con una calidad de vida no aceptable fueron la obesidad y la HTA, que reducían en un 43% y un 40%, respectivamente, la oportunidad de tener una calidad de vida aceptable.

#### *Repercusión de la enfermedad sobre la calidad de vida de los pacientes*

A la pregunta ¿Ha dejado de realizar actividades concretas por su enfermedad?, el 78% de la muestra dijo que sí. En cuanto a si consideraba que la enfermedad había empeora-

do su calidad de vida, el 94% contestó afirmativamente. La mayoría de los encuestados (47%) declararon poder caminar con cojera, el 22% caminaban sin problemas y un 21% lo hacían con bastones. La mayoría (45%) caminaban durante 20-30 minutos, el 37% entre 10 y 20 minutos y el 17% menos de 10 minutos.

En el análisis multivariable se codificó la calidad de vida como aceptable y no aceptable. Tan solo el 20% de los pacientes estaban dentro de la categoría aceptable. Al cruzar calidad de vida con el grado de conocimiento, se vio una relación significativa cuando ambos eran aceptables. En cuanto a la relación entre CV y cumplimiento, se encontró que los pacientes con un cumplimiento no farmacológico aceptable tenían un 60% más de posibilidades de tener una calidad de vida aceptable. Sin embargo, no se encontró relación significativa entre calidad de vida y tratamiento farmacológico. Se valoró también la posible relación entre calidad de vida y gravedad de la enfermedad y se observó que la calidad de vida se veía afectada por una EVA superior a 50 mm y muy afectada por una EVA  $\geq 71$ . Por otro lado, una evolución de la enfermedad mayor de cinco años afectaba a la calidad de vida en similar medida a una evolución superior a 10. No se observó, sin embargo, relación entre la calidad de vida y el entorno familiar en el que vive el paciente.

#### *Tratamientos farmacológicos*

En relación con el tratamiento farmacológico, el 82% de los pacientes consideraba que los fármacos mejoraban su calidad de vida y un 65% conocía el nombre de los medicamentos que tomaba. Para valorar el cumplimiento, se preguntó al paciente si seguía las indicaciones de su médico. Las posibles respuestas fueron «todas las veces indicadas por el médico», «alguna vez se le olvida», «se le olvida muchas veces», «no sigue la recomendación», «no sabe/no contesta». La Tabla 3 muestra el porcentaje de cumplimiento de los diferentes grupos de fármacos.

Se valoró la ingesta de fármacos considerando la suma de pacientes que sigue siempre las pautas, las olvida a veces o las olvida muchas veces. En la Tabla 4 se muestran los grupos de fármacos y el porcentaje de ingesta de los mismos.

Considerando como cumplimiento la suma de respuestas «las sigue siempre» y «olvida a veces», se encontró que la adherencia al tratamiento era muy alta en el caso de los analgésicos y SYSADOA (90% y 89%, respectivamente) y alta en el caso de los AINE y COX-2 (83%). Para los opioides y los corticoides el cumplimiento era del 86% y 80%, respectivamente.

En el análisis multivariable se dispusieron dos categorías de cumplimiento: aceptable y no aceptable. Se comprobó



**Tabla 3. Respuesta en porcentajes a las preguntas sobre cumplimiento del tratamiento farmacológico**

	NS/NC	No las sigue	Olvida muchas veces	Olvida algunas veces	Las sigue siempre	No hay dato
Analgésicos	0,2	1,7	6,9	29,0	53,1	9,0
AINE	2,6	4,1	8,4	23,2	38,9	22,9
Inhibidores COX-2	13,1	2,7	4,3	11,5	22,2	46,3
SYSADOA	10,2	2,0	5,0	19,4	37,4	26,1
Corticoides	19,5	3,5	0,8	1,2	5,1	70,0
Opioides	19,4	3,7	0,9	3,7	5,8	66,5

**Tabla 4. Grupos de fármacos y porcentaje de ingesta**

Grupos de fármacos	Ingesta (%)
Analgésicos	89
AINE	70
Inhibidores COX-2	38
SYSADOA	62
Corticoides	7
Opioides	10

que era aceptable en el 51% de los pacientes. Al aplicar el modelo logístico, ninguna de las variables socio-demográficas parecía definir una mayor posibilidad de cumplimiento farmacológico. Tan solo en el nivel de estudios secundarios/universitarios se observó una tendencia que no alcanzaba significación.

#### *Medidas no farmacológicas*

En cuanto al tratamiento no farmacológico, se contemplaba evitar el sobrepeso y la obesidad, preservar la higiene postural, utilizar dispositivos de apoyo, promover la actividad física, conocer las técnicas de rehabilitación, facilitar la intervención psicosocial (técnicas de relajación, *biofeedback*). Las posibles respuestas sobre el cumplimiento eran

las mismas que para el tratamiento farmacológico (Tabla 5). En el apartado «otras», tan solo nueve pacientes describieron alguna intervención: acupuntura, calor local, cirugía, danza oriental, infiltraciones, prótesis y rodillera.

En el análisis multivariable se establecieron las mismas categorías de cumplimiento que en el tratamiento farmacológico (aceptable y no aceptable). Se comprobó que era aceptable en solo el 31% de los pacientes. Al realizar la regresión logística con las variables sociodemográficas, se observó que el nivel de estudios secundarios/superiores se asociaba de forma significativa con una mayor posibilidad de tener un cumplimiento no farmacológico aceptable.

#### *Actitud del profesional*

En el análisis multivariable se consideró el conocimiento de la enfermedad, el cumplimiento farmacológico y no farmacológico y la calidad de vida en relación con la edad del médico, el ámbito de trabajo, la práctica médica y la carga asistencial.

En relación con el conocimiento de la enfermedad, solo la variable de práctica médica mixta (privada y pública) se relacionó de forma significativa. En cuanto al cumplimiento del tratamiento no farmacológico, tanto la práctica médica mixta como la edad del médico (mayor de 40 y especialmente mayor de 55) se encontraron relacionadas de forma

**Tabla 5. Respuesta en porcentajes a las preguntas sobre el cumplimiento del tratamiento no farmacológico**

	NS/NC	No las sigue	Olvida muchas veces	Olvida algunas veces	Las sigue siempre	No hay dato
Sobrepeso/ obesidad	2,6	21,6	19,1	19,8	22,0	14,9
Higiene postural	5,8	13,7	23,7	23,9	16,8	16,2
Dispositivos de apoyo	8,7	18,3	8,4	14,6	22,0	28,1
Actividad física	5,0	22,4	23,3	19,8	14,9	14,7
Rehabilitación	13,7	7,9	5,3	6,7	28,4	38,0
Psicosocial	22,0	8,9	2,5	2,2	2,7	61,7
Otras	14,7	1,1	0,3	0,2	0,7	83,1



significativa. Sin embargo, al ajustar el modelo, solo la edad se mantenía relacionada de forma significativa. Así, los pacientes atendidos por médicos menores de 55 años tenían un 98% más de posibilidades de tener un cumplimiento aceptable. Por otra parte, en el análisis del cumplimiento del tratamiento farmacológico se encontró que todas las variables excepto el ámbito médico hospitalario o extrahospitalario tenían categoría significativa. De forma que el cumplimiento farmacológico era favorecido por médicos menores de 55 años, una práctica privada frente a una práctica pública o mixta y una consulta con 20 o más pacientes diarios (más significativo cuando eran más de 40 pacientes). Por último, al analizar la calidad de vida se encontró una relación significativa con todas las variables excepto el número de pacientes por día. Al ajustar el modelo se vio que la edad del médico menor de 55 años y la práctica médica mixta hacen más posible una calidad de vida aceptable. Por el contrario, la asistencia extrahospitalaria favorece una calidad de vida no aceptable.

## ■ Discusión

La mayoría de los pacientes de este trabajo (87%) conocen su enfermedad. Este conocimiento ha sido mejor cuando el paciente pertenece a un ámbito urbano, tiene estudios y vive en familia. A su vez, los pacientes con buen conocimiento de la enfermedad tienen un EVA inferior a 50 y una evolución más corta de la enfermedad. Estos datos indican que cuando el paciente presenta unas condiciones sociales más favorables la enfermedad es más leve y puede enfocarse con mayor eficacia terapéutica.

Casi todos los pacientes (95%) presentan al menos una enfermedad concomitante. Más del 50% tienen HTA o patología GI y el 40% son obesos. Otras enfermedades con frecuencia superior al 20% son la dislipemia, los trastornos del estado de ánimo, la osteoporosis, la diabetes mellitus y la insuficiencia venosa periférica. El resto de las enfermedades se ven en cifras por debajo del 10%. Los pacientes con obesidad y HTA presentan una peor calidad de vida que el resto. La influencia de la obesidad y la HTA sobre la calidad de vida es un hecho bien documentado [7][8], así como la asociación de ambas patologías y la artrosis de rodilla. Esto nos obliga a dedicar más tiempo y recursos al tratamiento global de los pacientes que presentan estas comorbilidades.

Independientemente de la presencia de comorbilidades, la artrosis en sí misma condiciona una afectación de la calidad de vida, debido fundamentalmente al dolor y a la limitación de las actividades diarias [9]. Prácticamente todos los pacientes en este estudio (94%) consideran que la enfermedad

ha empeorado su calidad de vida y casi ocho de cada 10 ha tenido que dejar de realizar actividades concretas. Dos de cada 10 pueden caminar sin problemas y solo un 1 por ciento puede hacerlo durante más de 30 minutos seguidos. La dificultad para caminar y el uso de los bastones son característicos de los pacientes que refieren una mala calidad de vida. En especial, llama la atención que los pacientes con EVA por encima de 70 mm y los obesos presentan las mayores limitaciones de la muestra, por lo que parece que se debería plantear una estrategia específica para los mismos.

Aunque más del 80% de los pacientes afirman que los fármacos mejoran su calidad de vida, solo el 65% puede recordar el nombre de los medicamentos prescritos. Del análisis de todas estas variables cruzadas se desprende que parece existir una cultura favorable al uso de los analgésicos y AINE, existiendo una barrera cultural respecto al resto de los fármacos. Sin embargo, en cuanto a las familias terapéuticas, los pacientes parecen ser más fieles (por este orden) a los analgésicos, los SYSADOA, los AINE, los inhibidores selectivos de la COX-2 y los corticoides.

A pesar de las recomendaciones sobre el uso de medidas no farmacológicas, estas no son ofrecidas sistemáticamente en la práctica clínica [3]. En este estudio se ha constatado que los pacientes son menos conscientes de la necesidad de aplicar tratamientos no farmacológicos, aunque saben que deben evitar el sobrepeso, realizar higiene postural, utilizar bastones y realizar ejercicio. Con respecto a las técnicas de rehabilitación y la intervención psicosocial, hay una tendencia a la escasa prescripción por parte del médico, en especial en el caso de esta última.

Llama la atención cómo la mejor formación académica hace entender mejor al paciente la necesidad del seguimiento de estas pautas no farmacológicas. Así, es llamativo que este grupo de pacientes es el que presenta una mejor calidad de vida, lo que apoya la idea de que la dedicación del médico para formar a los pacientes en esta área puede resultar en un mejor resultado [3] y, por lo tanto, en una mejor calidad de vida de los mismos.

La eficacia del tratamiento parece guardar relación directa con la experiencia del profesional. Sorprendentemente, también se ha encontrado una relación directa entre la presión asistencial y la calidad de vida referida por los enfermos, para lo que no hemos encontrado explicación. Por otro lado, los datos muestran que los pacientes siguen las indicaciones de los médicos independientemente de su grado de formación cultural u otras variables. Esto confirma la importancia de que los profesionales dediquen tiempo a sus pacientes. Aunque sabemos que esto es difícil teniendo en cuenta la corta duración de las consultas [10], sería deseable deman-



dar a las administraciones una política que facilite la individualización del tiempo de las visitas, lo que contribuiría a mejorar el coste-efectividad del tiempo de asistencia [11].

En lo que respecta al perfil de los pacientes con artrosis de rodilla, se ha observado que el nivel sociocultural se asocia con un mayor conocimiento de la enfermedad, lo que se relaciona con una mayor adherencia al tratamiento y una mejor calidad de vida. En general, se ha constatado un mayor uso de fármacos y una menor tendencia a utilizar medidas no farmacológicas, tanto por parte del médico como de los pacientes. Por último, se ha visto una relación directa entre la eficacia del tratamiento y la experiencia del profesional.

En cuanto al segundo objetivo del estudio, se ha demostrado una alta prevalencia de enfermedades concomitantes en esta población. De ellas, la HTA y la obesidad son las únicas que se han relacionado de forma significativa con una afectación de la calidad de vida del paciente. ■

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bitton R. The economic burden of osteoarthritis. *Am J Manag Care* 2009; 15:S230-5.
2. Ettinger WH, Davis MA, Neuhaus JM, Mallon KP. Long-term physical functioning in persons with knee osteoarthritis from NHANES I: Effects of comorbid medical conditions. *J Clin Epidemiol* 1994; 47:809-15.
3. Ravaud P, Flipo RM, Boutron I, Roy C, Mahmoudi A, Giraudeau B, *et al.* ARTIST (osteoarthritis intervention standardized) study of standardised consultation versus usual care for patients with osteoarthritis of the knee in primary care in France: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 2009; 338:b421.
4. Kadam UT, Jordan K, Croft PR. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:408-14.
5. Trigueros JA. Tratamiento. En: Giménez S, Pulido FJ, Trigueros JA. Guía de buena práctica clínica en artrosis. Madrid: IM&C. 2008.
6. Denoed L, Mazieres B, Payen-Champenois C, Ravaud P. First line treatment of knee osteoarthritis in outpatients in France: adherence to the EULAR 2000 recommendations and factors influencing adherence. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:70-4.
7. Rosemann T, Grol R, Herman K, Wensing M, Szecsenyi J. Association between obesity, quality of life, physical activity and health service utilization in primary care patients with osteoarthritis. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2008; 5:4.
8. Miksch A, Hermann K, Rölz A, Joos S, Szecsenyi J, Ose D, *et al.* Additional impact of concomitant hypertension and osteoarthritis on quality of life among patients with type 2 diabetes in primary care in Germany - a cross-sectional survey. *Health Qual Life Outcomes* 2009; 7:19.
9. Moskowitz RW. The burden of osteoarthritis: clinical and quality-of-life issues. *Am J Manag Care* 2009; 15 (Suppl):S223-9.
10. Mechanic D, McAlpine DD, Rosenthal M. Are patients' office visits with physicians getting shorter? *N Engl J Med* 2001; 344:198-204.
11. Landau DA, Bachner YG, Elishkevitz K, Goldstein L, Barneboim E. Patients' views on optimal visit length in primary care. *J Med Pract Manage* 2007; 23:12-5.

### Conflicto de intereses

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

## Concentración de células mononucleares como predictor de la población de células madre mesenquimales en aspirado de médula ósea. Estudio comparativo entre cresta ilíaca, metáfisis distal de fémur y metáfisis proximal de tibia

Mononuclear cell concentration as predictive tool of mesenchymal stem cells on bone marrow aspiration. A comparative study between iliac crest, distal femur metaphysis and proximal tibial metaphysis

Narbona FJ <sup>1</sup>, Vaquero Martín J <sup>1</sup>, Fernández Santos ME <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología HGU. <sup>2</sup>Laboratorio de Terapia Celular Gregorio Marañón, Madrid.

Esta investigación ha sido financiada por FUNDACIÓN MAPFRE

### Resumen

**Objetivo:** Investigar la concentración de células mononucleadas (CMNs) en aspirados de médula ósea de las metáfisis distal de fémur y proximal de tibia comparando con la procedente de cresta ilíaca, para valorar su potencial como fuente alternativa para la obtención de células mesenquimales pluripotenciales (MSC).

**Material y métodos:** En 20 pacientes previamente a su cirugía de sustitución total de rodilla se obtuvieron muestras de aspirado de médula ósea de cresta ilíaca, fémur distal y tibia proximal. Las muestras se procesaron en laboratorio para aislamiento de MSCs, cultivo y expansión.

**Resultados:** Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,01$ ) en cuanto a la concentración y viabilidad de las CMNs, siendo superior en cresta ilíaca. La tasa de éxito de los cultivos fue claramente inferior en tibia (47%) respecto a fémur (71%) y cresta ilíaca (90%). A igual número de células plantadas no se encontraron diferencias en el número final ni en la viabilidad de las MSCs obtenidas.

**Conclusiones:** La punción-aspiración de médula ósea en fémur distal y tibia proximal permite la obtención de CMNs y MSCs en menor concentración que la punción de cresta ilíaca.

**Palabras clave:**

Mononuclear, estromal, mesenquimal, células madre, tibia, fémur, cresta ilíaca, médula ósea.

### Abstract

**Objective:** Investigate concentration of mononuclear cells in bone marrow aspirates from metaphyseal bone from distal femur and proximal tibia compared to bone marrow from iliac crest to evaluate their potential role as alternative sources to obtain MSCs.

**Material and methods:** In 20 patients who were going to receive total knee arthroplasty surgery at our institution were included. Samples were obtained prior to surgery from three different locations: Iliac crest, distal femoral metaphysis and proximal tibial metaphysis. Samples were processed to isolate MSCs, and then were cultured for in vitro expansion.

**Results:** Significant differences ( $p < 0,01$ ) were observed in concentration and viability of mononucleated cells (CMNs), being superior in samples from iliac crest. At a same number of cells planted for culture no differences were found in final MSCs total number nor their viability. Success rate of cultures were clearly inferior in samples obtained from tibia (47%) than femur (71%) and iliac crest (90%).

**Conclusion:** Aspiration of distal femur and proximal tibia bone marrow provides a lower concentration of CMNs and MSCs than bone marrow aspiration from iliac crest.

**Key words:**

Mononuclear, mesenchymal, stromal, stem cell, tibia, femur, iliac crest, bone marrow.

### Correspondencia

J. Vaquero  
Servicio de COT. Hospital General Universitario Gregorio Marañón  
Doctor Esquerdo 46. 28008 Madrid, España  
vaqueroct@aeartroscopia.es



## Introducción

La obtención de muestras de células mesenquimales con fines terapéuticos supone un proceso invasivo en mayor o menor medida, aunque en algunos casos pueden obtenerse a partir de productos de desecho como son la placenta, el cordón umbilical o la grasa procedente de liposucción. Tradicionalmente, la fuente más utilizada para la obtención de células madre adultas es el aspirado de médula ósea, donde se encuentran predominantemente dos tipos de células troncales, las células madre hematopoyéticas (HSC) y las células madre mesenquimales (MSC). Estas son las más usadas en terapia por su facilidad de identificación y expansión en cultivo, multipotencialidad y efectos sobre el microambiente que las rodea (inmunomodulación, efectos paracrinos) [1]. Estas características les proporcionan propiedades reparadoras y regenerativas de los tejidos dañados donde se encuentran. Friedenstein y Owen [2] fueron los primeros en describir este tipo de células derivadas de la médula ósea y desde entonces ha existido una gran confusión entre los investigadores en cuanto a la nomenclatura y propiedades de estas células. Inicialmente fueron descritas como unidades de fibroblastos formadores de colonias (CFU-F), con capacidad de adherencia al plástico y actividad osteogénica *in vitro*. Posteriormente se observó que estas células tenían capacidad clónica y de diferenciación con otros tejidos del mesodermo (músculo, tendón, cartílago, grasa) y con capacidad *in vitro* para diferenciarse de células del endodermo y ectodermo, por lo que surgió el concepto de células madre mesenquimales (MSC) [3]. El grupo de células adherentes al plástico procedentes de médula ósea es heterogéneo y no todas presentan las características requeridas para ser consideradas células multipotentes [4].

La Sociedad Internacional de Terapia Celular (ISCT) ha descrito los criterios mínimos que debe cumplir una célula para ser considerada MSC [5]: adherencia al plástico, expresión o carencia de determinados antígenos de superficie, capacidad de expansión *in vitro* y diferenciación hacia grasa, cartílago y hueso. Por tanto, las células de médula ósea adherentes al plástico, capaces de generar colonias, deben ser denominadas «células estromales mesenquimales» (CEM), reservando el término «célula madre mesenquimal» únicamente para aquellas con capacidad de diferenciación a grasa, hueso y cartílago [4]. La proporción de MSCs supone un porcentaje variable, entre 0,04 y 0,005% [6-8], de las células mononucleadas presentes en la médula ósea.

La punción-aspiración de la cresta ilíaca permite obtener una gran cantidad de muestra de buena calidad [9][10]. No obstante, la técnica para punción requiere personal entrenado y no está exenta de posibles complicaciones. Otra lo-

calización más accesible y con menor riesgo potencial es la esponjosa de las metafisis alrededor de la rodilla, aunque tras haber realizado una extensa búsqueda bibliográfica no hemos encontrado otros estudios que indiquen claramente la presencia y características de las MSCs a dicho nivel. Basándonos en estas observaciones, hemos realizado un estudio prospectivo, no aleatorizado, comparando la presencia de células mononucleadas en las muestras de aspirado de médula ósea de un grupo de pacientes sometidos a una intervención de prótesis total de rodilla. En el contexto de la cirugía se realizó a cada paciente punción-aspiración de médula ósea de tres localizaciones distintas: cresta ilíaca, metafisis distal de fémur y metafisis proximal de tibia, analizando las muestras y comparando sus características entre sí. Nuestra hipótesis es que la médula ósea de las metafisis distal de fémur y proximal de tibia presenta una concentración similar de células mononucleadas.

## Material y métodos

Tras la aprobación del comité de ética de nuestro centro, se incluyó en el estudio a pacientes diagnosticados de gonartrosis programados para artroplastia total de rodilla con una edad menor de 75 años y que dieron su consentimiento informado para la participación en el estudio. Se excluyeron del mismo aquellos pacientes mayores de 75 años, en tratamiento con citostáticos o corticoides, con historia de alcoholismo, presencia de lesiones dérmicas en extremidades inferiores, radioterapia previa afectando a pelvis o rodilla, infección activa, anemia ( $Hb < 10,0$  gr/dL), leucopenia (leucocitos  $< 4.000/mm^3$ ) o procesos tumorales activos.

En total, participaron 23 pacientes. De ellos, tres fueron eliminados del estudio por presentar criterios de exclusión. En otros tres pacientes se extrajeron las muestras con la isquemia aplicada sobre el miembro, por lo que estas muestras procedentes de fémur y tibia no fueron incluidas en el estudio. En un caso no se obtuvo médula ósea de tibia al realizar el aspirado, por causa desconocida. Tras las pérdidas, quedan en el estudio 20 pacientes (20 aspirados de cresta ilíaca, 17 de fémur y 16 de tibia), en 4 varones y 16 mujeres, con edades comprendidas entre 64 y 75 años (media 71 años).

## Técnica de aspirado medular

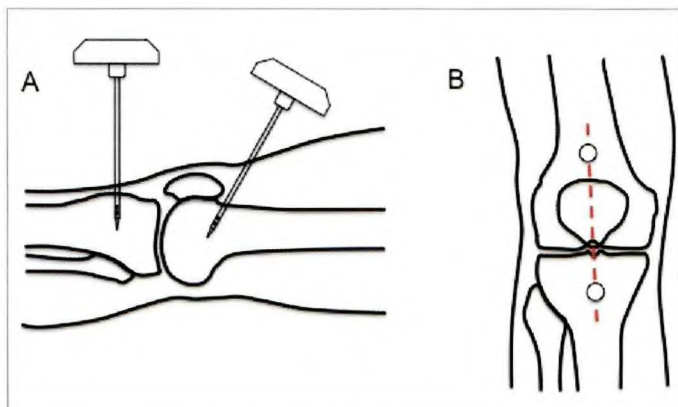
Las muestras se tomaron en quirófano siempre por el mismo investigador, con el paciente en decúbito supino bajo anestesia epidural y siguiendo técnica estéril. El proceso se realizó en los instantes previos al comienzo de la cirugía y antes de aplicar isquemia sobre el miembro. Para realizar el aspirado de médula ósea, empleamos un trocar de 11' canulado con orificios laterales y conexión tipo Lúer-Lock



(Synthes®) (Figura 1). En primer lugar, efectuamos la punción-aspiración sobre cresta ilíaca anterior, del mismo lado a intervenir, realizando la entrada en un punto situado aproximadamente a 5 cm posteriores a la espina ilíaca anterosuperior y dirigiendo la punta del trócar hacia el espesor del ilíaco. A continuación, se puncionó la metáfisis distal del fémur, en la cara anterior de la rodilla, en el punto inmediatamente proximal al polo superior de la rótula, inclinando la aguja unos 30° en dirección caudal (Figura 2). Por último, se repitió la punción en la tibia; la entrada se realizó a nivel de la tuberosidad tibial anterior en dirección paralela al plano articular. Los puntos de inserción en fémur y tibia se realizan en línea con la incisión de piel programada para la artroplastía. En cada localización se aspiró la médula ósea, variando la orientación y profundidad del trócar por cada 2 mL aspirados para prevenir dilución de la muestra con sangre periférica [11].



**Fig. 1.** Trócar para punción-aspiración de médula ósea con orificios laterales (BMA system, Synthes®).



**Fig. 2.** Localización de los puntos de punción para el aspirado. A: En el plano lateral sobre fémur, proximal al polo superior de rótula con una inclinación caudal de 30°; sobre tibia, perpendicular a tuberosidad tibial. B: En el plano anteroposterior se punciona en línea sobre la incisión programada para la artroplastía.

El proceso para la extracción de las muestras de fémur y tibia fue sencillo, localizando las referencias anatómicas para la punción fácilmente en todos los casos, incluso en pacientes obesos. No hubo complicaciones en ningún caso y la cirugía programada se llevó a cabo sin alteraciones en todos los pacientes. El dolor residual tras la punción de fémur y tibia no se pudo valorar dado el contexto quirúrgico del paciente.

Las muestras del aspirado son recogidas en tubos heparinizados (heparina 1%, 1 mL por cada 10 mL de médula ósea) y etiquetadas. A continuación, se transportaron inmediatamente al laboratorio para su procesamiento y análisis.

### Procesado de las muestras en laboratorio

Se realizó un filtrado para eliminar los coágulos y los restos sólidos, pasando las muestras por un filtro estándar de 200 µm. A continuación se efectuó un hemograma y citometría, preliminares de las muestras, para recuento celular y para confirmar que la muestra procedía de la médula ósea y no se encontraba contaminada por sangre periférica.

Se realizó una selección de las células mononucleadas mediante separación por gradiente de densidad (Ficoll-Paque®). La muestra resultante se sometió a lavados y choque osmótico para eliminar restos celulares no deseados [12]. Después se recontaron las células mononucleadas viables en cámara de Neubauer mediante tinción con azul tripán. La muestra de CMNs se plantó en frascos de cultivo con suelo de plástico en un medio apto para la expansión de MSCs compuesto por DMEM (Medio de Eagle modificado por Dulbecco), suplementado con glutamato, FBS (suero bovino fetal) al 10%, penicilina al 1% y estreptomicina al 1%.

Las muestras se mantuvieron a 37° C, con atmósfera al 5% de CO<sub>2</sub> y humedad del 90% en la incubadora, realizando cambio del medio cada tres días. Si la expansión celular provocaba una confluencia del 80-90% de la superficie del frasco de cultivo, se «realizó un pase», es decir, se resuspendieron mediante tripsinización y se dividieron para no frenar el crecimiento celular [13].

Una medida de seguridad empleada para evitar la aparición de células con mutaciones no deseadas fue limitar el tiempo de cultivo de las muestras a seis semanas o, en caso de expansión rápida, un máximo de cuatro pases [14]. En caso de observar una mala evolución del cultivo (senescencia, células no adheridas al plástico, falta de expansión o crecimiento, muerte celular), fue desechado, lo que se consideró como un fracaso del cultivo en el análisis de los resultados. En este estudio únicamente observamos la capacidad de adhesión al plástico y la expansión en cultivo de estas células, sin fijarnos ni en el inmunofenotipo y ni en la diferenciación de las células.





**Fig. 3.** Muestra de médula ósea de fémur tras realizar separación por gradiente de Ficoll. Obsérvese la gran cantidad de grasa presente en la capa superior de la muestra.

Los datos obtenidos fueron analizados utilizando el programa estadístico SPSS versión 15.0 (IBM statistics), utilizando el test de Wilcoxon para la comparación de los resultados. Considerando la médula ósea de cresta ilíaca como la referencia, realizamos análisis no paramétricos mediante el test de Wilcoxon, comparando las muestras de fémur y tibia con la cresta y respectivamente entre sí.

## Resultados

Macroscópicamente, las muestras obtenidas a partir de fémur y tibia presentaron menor densidad y un color más claro que las procedentes de cresta ilíaca. En las dos primeras se observó un sobrenadante de grasa, más importante en las muestras de fémur, que fue necesario eliminar como paso previo a la filtración de las muestras (Figura 3).

La concentración de células mononucleadas obtenida en las diferentes muestras fue de  $10,05 \times 10^6$  CMNs/mL en la cresta ilíaca, de  $6,7 \times 10^5$  CMNs/mL en el fémur y de  $1,7 \times 10^6$  CMNs/mL en la tibia, con una viabilidad celular del 90,95%, 81,18% y 83,63% respectivamente.

Las diferencias fueron estadísticamente significativas en la concentración de CMNs, siendo superior la cresta ilíaca ( $p < 0,01$ ), sin existir diferencias entre el fémur y la tibia. La viabilidad de estas células mononucleadas fue también significativamente superior en cresta ilíaca.

El número final de células estromales mesenquimales (CEMs) obtenidas tras cultivo presentó una mediana de  $5,95 \times 10^5$  células para cresta, de  $2,90 \times 10^5$  para fémur y de  $3,25 \times 10^5$  para tibia, con un tiempo de cultivo medio de 40 días para cresta, 34,2 días para fémur y 31,88 días para tibia.

El análisis no arrojó diferencias significativas en cuanto al número de CEMs obtenidas al final del cultivo y a la capacidad de expansión entre las tres localizaciones. La viabilidad de estas células fue superior en la cresta ilíaca aunque sin alcanzar significación estadística y sin encontrar diferencias al comparar las otras dos localizaciones entre sí.

La media de éxito de los cultivos para cresta fue del 90%, del 71% para fémur y del 47% para tibia. Las diferencias observadas en cuanto al tiempo medio de cultivo estaban relacionadas directamente con la tasa de éxito.

Los parámetros de relevancia analizados fueron concentración y viabilidad de las CMNs y número total y viabilidad de CEMs al final del cultivo.

## Discusión

El uso de células madre está cada vez más extendido en el campo de la cirugía ortopédica como tratamiento aislado o como apoyo para un acto quirúrgico [15]. El motivo de realizar el estudio en el contexto de una cirugía de prótesis total de rodilla es minimizar la iatrogenia aprovechando el tipo de anestesia, el área anatómica y las condiciones de esterilidad requeridas para la intervención.

La razón que nos han llevado a realizar esta investigación es encontrar una alternativa a la punción de cresta ilíaca para la obtención de células troncales multipotentes. Existen estudios [16] que demuestran que el uso de injerto esponjoso procedente de tibia presenta buenos resultados para el tratamiento de la pseudoartrosis, y que la cara anterior de la rodilla ofrece una localización accesible durante cualquier cirugía y de bajo riesgo para la punción con respecto a la cresta ilíaca.

Haciendo una revisión bibliográfica, pocos estudios que demuestran la presencia de MSCs en médula ósea de distintas localizaciones y la mayor parte de las publicaciones se refieren a estudios animales [17-19]. Mazzocca *et al.* [20] aspiraron médula ósea de la cabeza humeral de pacientes, durante la reparación artroscópica de manguito rotador, encontrando  $12,1 \times 10^6$  CMNs/mL de media en los aspirados de médula ósea, que compararon con los resultados obtenidos por otros autores en aspirados de cuerpo vertebral [21], cresta ilíaca [9] y húmero proximal [22]. Los autores presentaban resultados muy parecidos entre sí, con una concentración media de  $17,3 \times 10^6$  CMNs/mL.

Nuestro estudio difiere de estos resultados, siendo la concentración media hallada muy inferior tanto en cresta ilíaca ( $10,05 \times 10^6$  CMNs/mL) como en fémur ( $6,7 \times 10^5$  CMNs/mL) y tibia ( $1,7 \times 10^6$  CMNs/mL), lo que puede ser debido a la elevada edad media de nuestra muestra (71 años), aunque esto no debe afectar a la menor concentración encontrada en la tibia como en el fémur.



Por su parte, De Girolamo *et al.* [23] analizaron 11 pacientes comparando el aspirado de médula ósea procedente de microfracturas realizadas sobre defectos osteocondrales de rodilla con la aspiración de cresta ilíaca. Encontraron que un 0,02% de las células del aspirado del hueso subcondral corresponde a MSCs, frente a un 0,04% presente en cresta ilíaca, y constataron que las primeras solamente pueden ser cultivadas durante unos pocos pases aunque presentan similar capacidad para diferenciación trilineal. Estas conclusiones refuerzan nuestros resultados.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio indican una menor concentración de CMNs en el fémur y la tibia con respecto a la cresta ilíaca. Se considera que el número de estas células está correlacionado directamente con la concentración de células madre mesenquimales, por lo que podemos deducir que la concentración de MSCs también será significativamente menor en fémur y tibia con respecto a la cresta ilíaca. Para afirmar con seguridad este hallazgo precisamos aislar la fracción de células troncales mesenquimales, llevando a cabo los procesos necesarios para demostrar su naturaleza mediante cultivo y su caracterización mediante inmunofenotipo, y analizando su capacidad de diferenciación hacia grasa, hueso y cartílago según dicta la ISCT.

Partiendo de un mismo número de células plantadas, el resultado final de CEMs obtenidas tras cultivo y la viabilidad de estas no presentan diferencias estadísticamente significativas en las tres localizaciones, aunque la tasa de éxito de los cultivos es drásticamente inferior en las muestras procedentes de tibia (47%), y ello parece estar correlacionado con la baja viabilidad de las CMNs observada en dichas muestras. Pese a que no existen diferencias significativas entre el fémur y la tibia, este hecho parece indicar una mejor rentabilidad de las muestras procedentes de fémur respecto a tibia.

El estudio presenta varias limitaciones, siendo la principal la avanzada edad de nuestros pacientes. Existen múltiples estudios en los que se demuestra que el número de las células madre presentes en M.O. disminuye con la edad, pero no así sus características. A pesar de no haber tenido ninguna complicación en nuestro estudio, un riesgo potencial de la punción de la metáfisis femoral es la posibilidad de artritis séptica, dado que el trayecto del trocar atraviesa una porción intrarticular. Otra limitación, ya referida, es que solo podemos deducir de manera indirecta la relación entre concentración de CMNs y presencia de MSCs.

En conclusión, la médula ósea presente en las metáfisis distal de fémur y proximal de tibia tiene una concentración significativamente menor de células mononucleadas respecto a la procedente de cresta ilíaca. La punción-aspiración de las metáfisis en torno a la rodilla según la técnica descri-

ta es sencilla y con bajo riesgo. Estamos realizando estudios identificando y caracterizando las células obtenidas tras cultivo de las muestras para poder definir mejor las características y el posible potencial donante de estas localizaciones para la práctica clínica. ■

### Agradecimientos

Al equipo del laboratorio de terapia celular del Hospital General Universitario Gregorio Marañón por el análisis y procesamiento de las muestras y su asesoramiento en el trabajo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brooke G, Cook M, Blair C, Han R, Healzewood C, Jones B, *et al.* Therapeutic applications of mesenchymal stromal cells. *Semin Cell Dev Biol* 2007; 18:846-58.
2. Owen M, Friedenstein AJ. Stromal stem cells: marrow-derived osteogenic precursors. *Ciba Found Symp* 1988; 136:42-60.
3. Caplan AI. The mesengenic process. *Clinics Plastic Surg* 1994; 21:429-35.
4. Horwitz EM, Le Blanc K, Dominici M, Muller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, *et al.* Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2005; 7:393-5.
5. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, Krause D, *et al.* Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006; 8:315-7.
6. Barry FP. Biology and clinical applications of mesenchymal stem cells. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2003; 69:250-6.
7. Castro-Malaspina H, Gay RE, Jhanwar SC, Hamilton JA, Chianeri DR, Meyers PA, *et al.* Characteristics of bone marrow fibroblast colony-forming cells (CFU-F) and their progeny in patients with myeloproliferative disorders. *Blood* 1982; 59:1046-54.
8. Jones E, McGonagle D. Human bone marrow mesenchymal stem cells in vivo. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:126-31.
9. Hernigou P, Poignard A, Beaujean F, Rouard H. Percutaneous autologous bone-marrow grafting for nonunions. Influence of the number and concentration of progenitor cells. *J Bone Joint Surg (Am)* 2005; 87-A:1430-7.
10. Young HE, Steele TA, Bray RA, Hudson J, Floyd JA, Hawkins K, *et al.* Human reserve pluripotent mesenchymal stem cells are present in the connective tissues of skeletal muscle and dermis derived from fetal, adult, and geriatric donors. *Anat Rec* 2001; 264:51-62.



11. Muschler GF, Boehm C, Easley K. Aspiration to obtain osteoblast progenitor cells from human bone marrow: the influence of aspiration volume. *J Bone Joint Surg (Am)* 1997; 79-A:1699-709.
12. Insausti CL, Blanquer MB, Olmo LM, López-Martínez MC, Ruiz XF, Lozano FJ, et al. Isolation and characterization of mesenchymal stem cells from the fat layer on the density gradient separated bone marrow. *Stem Cells Dev* 2011.
13. Brinchmann JE. Expanding autologous multipotent mesenchymal bone marrow stromal cells. *J Neurol Sci* 2008; 265:127-30.
14. Rubio D, García-Castro J, Martín MC, De la Fuente R, Cigudosa JC, Lloyd AC, et al. Spontaneous human adult stem cell transformation. *Cancer Res* 2005; 65:3035-9.
15. Shenaq DS, Rastegar F, Petkovic D, Zhang BQ, He BC, Chen L, et al. Mesenchymal progenitor cells and their orthopedic applications: Forging a path towards clinical trials. *Stem cells Int* 2010; 2010:519028.
16. Owoola AM, Odunubi OO, Yinusa Y, Uregbu MI. Proximal tibial metaphysis: its reliability as a donor site for grafting. *West African J Med* 2010; 29:403-7.
17. Deldar A, Stevens CE, Beineke PJ. Comparative distribution of marrow CFU-e and CFU-gm progenitors in different anatomic sites in the dog. *Int J Cell Cloning* 1990; 8:196-208.
18. Kushida T, Inaba M, Ikebukuro K, Ichioka N, Esumi T, Oyaizu H, et al. Comparison of bone marrow cells harvested from various bones of cynomolgus monkeys at various ages by perfusion or aspiration methods: a preclinical study for human BMT. *Stem Cells* 2002; 20:155-62.
19. Eça LP, Ramalho RB, Oliveira IS, Gomes PO, Pontes P, Ferreira AT, et al. Comparative study of technique to obtain stem cells from bone marrow collection between the iliac crest and the femoral epiphysis in rabbits. *Acta Cir Bras* 2009; 24:400-4.
20. Mazzocca AD, McCarthy MB, Chowanec D, Cote MP, Judson CH, Apostolakis J, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells obtained during arthroscopic rotator cuff repair surgery show potential for tendon cell differentiation after treatment with insulin. *Arthroscopy* 2011; 27:1459-71.
21. McLain RF, Boehm CA, Rufo-Smith C, Muschler GF. Transpedicular aspiration of osteoprogenitor cells from the vertebral body: progenitor cell concentrations affected by serial aspiration. *Spine J* 2009; 9:995-1002.
22. Mazzocca AD, McCarthy MB, Chowanec DM, Cote MP, Arciero RA, Drissi H. Rapid isolation of human stem cells (connective tissue progenitor cells) from the proximal humerus during arthroscopic rotator cuff surgery. *Am J Sports Med* 2010; 38:1438-47.
23. De Girolamo L, Bertolini G, Cervellin M, Sozzi G, Volpi P. Treatment of chondral defects of the knee with one step matrix-assisted technique enhanced by autologous concentrated bone marrow: in vitro characterisation of mesenchymal stem cells from iliac crest and subchondral bone. *Injury* 2010; 41:1172-7.
24. Haniffa MA, Collin MP, Buckley CD, Dazzi F. Mesenchymal stem cells: the fibroblasts' new clothes? *Haematologica* 2009; 94:258-63.

#### Conflicto de intereses

Los autores hemos recibido ayuda económica de FUNDACIÓN MAPFRE para la realización de este trabajo. No hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial o de FUNDACIÓN MAPFRE.



# Influencia del grado de lesión neurológica sobre la eficacia de la terapia celular en un modelo de traumatismo craneoencefálico grave

## Influence of the level of neurological deficit on the efficacy of cell therapy in a model of severe traumatic brain injury

Bonilla C<sup>1</sup>, Zurita M<sup>1</sup>, Otero L<sup>1</sup>, Aguayo C<sup>1</sup>, Rico MA<sup>1</sup>, Vaquero J<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Investigación Neurociencias. <sup>2</sup>Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid.

Esta investigación ha sido financiada por FUNDACIÓN MAPFRE

### Resumen

**Objetivo:** Determinar si el nivel de déficit neurológico influye en la eficacia de la terapia celular con células madre mesenquimales (CMM) de la médula ósea en un modelo experimental crónico de lesión cerebral traumática.

**Material y métodos:** Se sometió a ratas Wistar adultas a un modelo de lesión cerebral traumática. Dos meses después, se clasificaron en función de su nivel de déficit neurológico mediante dos tests funcionales: Escala de valoración sensitivo-motora y Tiempo de permanencia en la zona interior (Video-Tracking-Box test, VTB test). Se inyectó suero salino solo o CMM en suero salino en el tejido cerebral dañado de los animales que obtuvieron la clasificación neurológica de lesión moderada o grave según el nivel permanente de su déficit funcional. Todos los animales se evaluaron durante los dos meses siguientes para determinar la posible eficacia de la administración de las CMM. Al finalizar el estudio, los animales se eutanasiaron y se estudiaron sus cerebros.

**Resultados:** Se constata una recuperación funcional significativa en los animales con lesión moderada que recibieron las CMM, pero no en los animales con lesión grave cuando se compara con los controles.

**Conclusiones:** Las conclusiones obtenidas sugieren que la gravedad de la lesión neurológica puede influir en la potencial eficacia de la terapia celular cuando es aplicada en una lesión cerebral traumática crónica.

**Palabras clave:**

Lesión traumática cerebral, terapia celular, células madre mesenquimales de la médula ósea.

### Abstract

**Objective:** To study if the level of neurological deficit influences the efficacy of cell therapy with bone marrow stromal cells (BMSC), in an experimental model of chronic traumatic brain injury (TBI).

**Material and methods:** Adult Wistar rats were subjected to a model of traumatic brain injury. Two months later they were classified according to their level of neurological deficit. For that, two functional tests: Scale of sensory-motor assessment and time spent in the inner zone in the Video-Tracking-Box test, were used. Saline alone or BMSC in saline was injected into the damaged brain tissue of animals suffering a permanent level of functional deficit classified as moderate or severe. All experimental groups were evaluated during the next two months to determine the potential effectiveness of the intracerebral administration of BMSC. At the end of the study animals were euthanized and their brains were studied.

**Results:** The results show a significant functional recovery in animals with moderate injury who received BMSC, but there was no significant recovery in animals with severe traumatic brain injury when compared with controls.

**Conclusion:** The severity of neurologic injury may influence the potential efficacy of cell therapy applied to chronic TBI.

**Key words:**

Traumatic brain injury, cell therapy, bone marrow stromal cells.

---

#### Correspondencia

J. Vaquero  
Unidad de Investigación Neurociencias y Servicio de Neurocirugía  
Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid.  
Joaquín Rodrigo 2. 28222 Majadahonda, Madrid.  
jvaquero@telefonica.net



## I Introducción

El daño cerebral traumático es la principal causa de muerte y discapacidad en los países desarrollados [1]. Los pacientes que sobreviven a una lesión cerebral causada como consecuencia de un traumatismo craneoencefálico (TCE) pueden sufrir pérdidas en su función motora y sensorial, cuyo alcance dependerá de la severidad del trauma.

En la actualidad están cobrando importancia creciente las terapias celulares potencialmente aplicables al tratamiento de lesiones y enfermedades del Sistema Nervioso Central (SNC). Las CMM obtenidas de la médula ósea han sido utilizadas en diferentes estudios experimentales para tratar enfermedades y lesiones del SNC [2-6], y actualmente son un fuerte candidato para tratar las secuelas producidas como consecuencia de un daño cerebral traumático.

Las CMM son relativamente fáciles de obtener y pueden ser expandidas en cultivos para la realización de trasplantes autólogos en pacientes. Se sabe que la administración de CMM tiene efectos beneficiosos sobre la recuperación funcional de ratas sometidas a una lesión cerebral cuando los tratamientos se realizan dentro de la primera semana tras el trauma [7-9]. Previamente hemos demostrado que la administración intralesional de CMM mejora la recuperación funcional en ratas con una evolución de la lesión cerebral de dos meses, es decir, cuando la terapia se realiza en fases tardías o crónicas de la lesión cerebral [10]. También se sabe que, tras los trasplantes, las CMM sobreviven y expresan fenotipos neurales y gliales dentro del propio tejido cerebral [7-10].

En un esfuerzo de trasladar los resultados obtenidos en los modelos experimentales a lo que se observa dentro de la clínica humana, pretendemos estudiar si la gravedad y magnitud de los déficit neurológicos asociados a una lesión cerebral pueden afectar a la efectividad de las terapias celulares utilizadas. Para ello pretendemos desarrollar protocolos de terapia celular a través de la administración de CMM, y estudiar si dichas terapias pueden o no ser efectivas en función de los diferentes niveles de deterioro neurológico de los animales. Se utilizarán diferentes tests de valoración neurológica para intentar determinar las diferencias en la posible recuperación funcional entre los diferentes niveles de lesión cerebral y entre los animales tratados con CMM y los controles.

## I Material y métodos

### Modelo de lesión cerebral traumática

Se utilizaron 50 ratas Wistar hembras, de 200-250 g de peso, que fueron anestesiadas con isoflurano y sometidas posteriormente a una craneotomía de 10 mm de diámetro sobre el hueso parietal derecho del cráneo, entre las suturas

lambda y bregma. Tras la exposición de la duramadre, se procedió a abrir una ventana sobre la misma, con el fin de exponer la superficie cerebral. Se produjo una lesión cerebral traumática dejando caer, desde una altura de 15 cm, sobre la superficie del cerebro, una barra de 12 mm de diámetro y 25 g de peso. Esta barra se guió en su caída a través de un cilindro hueco, adaptado al área de la craneotomía, lo que permite realizar una lesión que se define como el producto del peso de la barra por la altura desde la cual se deja esta caer.

### Valoración neurológica

Se dejó evolucionar a los animales dos meses, momento en el que se determina la gravedad de la lesión neurológica a través de dos tests neurológicos.

La Escala de valoración sensitivo-motora, que tiene una puntuación máxima de 19 puntos, es una escala modificada de citas previas de la literatura conocida como *Neurological Severity Score* (NSS) [7,8,11]. Cuenta con una serie de valoraciones que abarcan las funciones motora y sensorial, el test de equilibrio de viga y la medida de ausencia de reflejos.

Para una valoración más objetiva de la función neurológica se utilizó un nuevo método de valoración que consta de un soporte informático (Smart) unido a una cubículo donde se captan imágenes de vídeo (VTB test). A través del VTB test podemos estudiar la función neurológica de los animales, ya que se cuantifican parámetros del comportamiento como la actividad motora y la orientación. Este método ha sido usado en nuestro laboratorio para cuantificar la recuperación funcional en ratas Wistar adultas con una lesión cerebral adquirida como consecuencia de una hemorragia intracerebral [12], o una lesión traumática [13]. El VTB test analiza las imágenes captadas a través de una videocámara colocada en la base de una caja cerrada de 35x45 cm de base sobre la que se colocan los animales susceptibles de ser evaluados. Una mayor puntuación o más tiempo dentro de la zona de estudio se asocia a daño cerebral grave en ratas (Tiempo de permanencia en la zona interior).

### Grupos experimentales según el nivel de lesión

Según los resultados anteriores, los animales fueron agrupados en tres niveles de lesión cerebral crónica: leve, media o moderada y grave. Los animales con lesión leve se retiraron del estudio, puesto que su poco deterioro neurológico hace complicado el estudio de la efectividad de las terapias celulares para tratar las secuelas del daño cerebral traumático.

Los grupos experimentales para tratar de determinar la efectividad de dichas terapias dentro de los niveles de lesión cerebral se establecieron como sigue:



#### *Animales con lesión leve:*

Animales que fueron retirados del estudio.

#### *Animales con lesión moderada:*

- Grupo 1 (50% de los animales con lesión moderada): trasplante intralesional de 5 millones de CMM en suero fisiológico.
- Grupo 2 (50% de los animales con lesión moderada): trasplante intralesional de suero fisiológico.

#### *Animales con lesión grave:*

- Grupo 3 (50% de los animales con lesión grave): trasplante intralesional de 5 millones de CMM.
- Grupo 4 (50% de los animales con lesión grave): trasplante intralesional de suero fisiológico.

#### **Obtención de CMM del estroma de la médula ósea**

Para la obtención de las CMM se usaron ratas Wistar macho adultas de entre 200 y 250 g de peso. Tras sacrificar los animales se aislaron las tibias y los fémures, siendo inmediatamente colocados en medio alfa-MEM (Cambrex) / 2,5% suero fetal bovino (FBS, Lonza) suplementado con antibiótico (Lonza). Tras cortar las epífisis de los huesos en condiciones estériles (bajo campana de flujo laminar), se extrajo la médula ósea mediante lavado de los huesos con medio alfa-MEM completo, es decir, suplementado con 2mM de L-glutamina (Lonza), 100u/ml penicilina, 100 µg/ml estreptomycin, 5 µg/ml de gentamicina (Lonza), y sin ribonucleótidos ni deoxi-ribonucleótidos, así como con 20% FBS. Posteriormente, las células de la médula ósea se disgregaron mediante pipeteado y se filtraron a través de una malla de nylon de 70µm. La suspensión celular resultante se sometió a recuento en cámara de Neubauer mediante el test de viabilidad del azul tripán y se subcultivaron en frascos de 75 cm<sup>2</sup> en una concentración 160.000 células/cm<sup>2</sup> en una estufa a 37°C con 5% CO<sub>2</sub>. A las 72 horas de incubación, el sobrenadante se retiró y fue sustituido por medio nuevo. Cuando las células alcanzaron un desarrollo cercano a la confluencia, se levantaron del frasco de cultivo. La suspensión celular obtenida se resuspendió en medio alfa-MEM completo/10%FBS y fue sometida a recuento nuevamente. Tras el recuento, las células madre fueron subcultivadas en frascos de 75 cm<sup>2</sup>, en una concentración 15.000 células/cm<sup>2</sup> en presencia de 12mL de medio alfa-MEM completo / 10% FBS.

#### **Preparación de los trasplantes celulares**

Para obtener el material donante para el trasplante celular, se levantaron células correspondientes a un primer pase (P1) en condiciones estériles. Las células obtenidas tras

ser centrifugadas, a 1200 rpm, durante 15 minutos, se lavaron con suero fisiológico y fueron sometidas a recuento celular. Una vez realizado el recuento, se centrifugaron nuevamente 5x10<sup>6</sup> CMM a 1000 rpm durante 5 minutos. Finalmente, el botón celular obtenido para el trasplante se diluyó en suero fisiológico al volumen requerido, aproximadamente 30 µL.

#### **Administración de las CMM**

Tras conocer los resultados anteriores (dos meses desde la lesión), se intentó determinar cómo influye el grado de lesión en la eficacia de las terapias celulares. Para ello, las ratas se anestesiaron con isoflurane al 4% en N<sub>2</sub>O:O<sub>2</sub> (70:30). La anestesia se mantuvo mediante isoflurane al 1-2% en N<sub>2</sub>O:O<sub>2</sub> (70:30) y durante el procedimiento respiraban espontáneamente. Se procedió a abrir una ventana sobre la misma zona donde dos meses antes se había realizado la craneotomía con el fin de exponer la cavidad post-traumática. Una vez realizada la apertura del campo quirúrgico, se administraron intralesionalmente 5 millones de células madre obtenidas de médula ósea de ratas macho donantes o suero fisiológico, según los criterios antes establecidos y el grupo experimental correspondiente.

#### **Evolución neurológica según el nivel de lesión cerebral**

Para llevar a cabo el seguimiento de la efectividad de los tratamientos según el nivel neurológico se realizaron los tests descritos anteriormente (Escala de valoración sensitivo-motora y VTB test, Tiempo de permanencia de los animales dentro de un área concreta). Se tomaron los datos de la evolución de los animales tratados con CMM y de los animales controles de los dos niveles de lesión (animales con lesión moderada y animales con lesión grave), con periodicidad semanal, y se analizó la capacidad de detectar los cambios entre los grupos.

#### **Estudios histológicos**

Al término del estudio, tras sacrificar a los animales, se estudiaron los aspectos macroscópicos e histológicos de la zona cerebral donde se había llevado a cabo el trasplante. La técnica histológica usada fue la de hematoxilina-eosina.

#### **Análisis estadístico**

Utilizando como referencias las escalas de recuperación y de coma de Glasgow, se establecieron tres niveles de gravedad de la lesión: leve, media o moderada y grave. Para ello se utilizó el soporte informático SPSS (versión 15.0), donde se estudiaron los diagramas de frecuencia de los datos obtenidos con los dos tests de valoración obtenidos al finalizar



los dos meses de evolución de la lesión cerebral. Los datos obtenidos con las diferentes escalas de la evolución neurológica tras los tratamientos se analizaron también estadísticamente a través del soporte informático SPSS (versión 15.0), donde se realizó una t de Student.

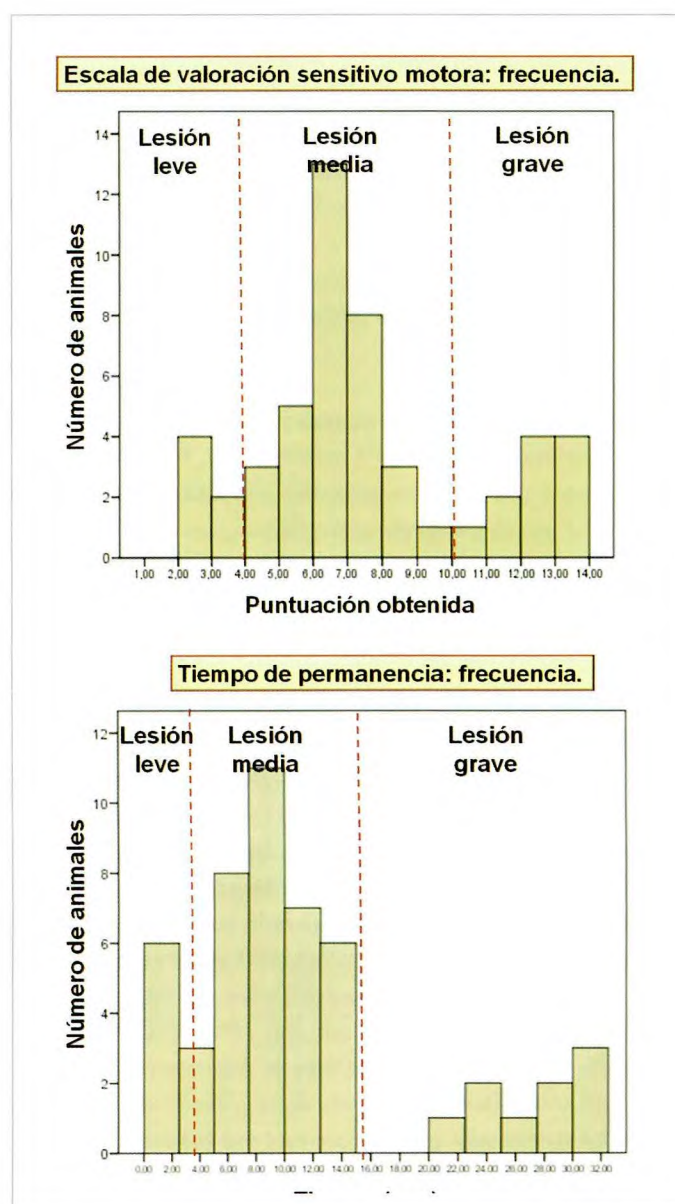
## I Resultados

### Establecimiento de los niveles de lesión cerebral crónica

En el diagrama de frecuencia de la Escala de valoración sensitivo-motora (Figura 1) se observan tres picos que nos permitieron agrupar los datos en tres conjuntos: un primer conjunto correspondiente a los animales que obtuvieron menos de 4 puntos en la escala de valoración neurológica y que recoge un total de 6 ratas; un segundo conjunto que va de 4 a 9 puntos, donde se concentra el mayor grueso de datos, con un total de 33 ratas, y un tercer conjunto de datos que corresponde a aquellos animales que obtuvieron más de 9 puntos en dicha escala y que abarca un total de 11 ratas.

Aquel conjunto de datos correspondiente a los animales que obtuvieron menor puntuación fue asignado al grupo de animales con lesión leve. Los animales agrupados en el segundo conjunto de datos se asignaron al grupo experimental de animales con lesión moderada. Por último, el tercer conjunto de datos fue asignado al grupo de lesión grave, por tratarse de aquellos animales que obtuvieron una mayor puntuación en la Escala de valoración neurológica.

El estudio del diagrama de frecuencia de los datos correspondientes al Tiempo de permanencia en zona interior (Figura 1) obtenidos a través del Smart reveló una tendencia de los datos a agruparse también en tres conjuntos, aunque los tres niveles fueron algo menos claros que en el caso de la Escala de valoración neurológica. El primer conjunto corresponde a los animales que pasaron menos de 4 segundos en la zona interior del cubículo de estudio y concentra un total de 6 ratas. El segundo conjunto de datos va de 4 a 15 segundos transcurridos dentro de la zona de estudio y abarca un total de 35 ratas. Por último, el tercer conjunto de datos corresponde a aquellos animales que pasaron más de 15 segundos en la zona interior del área de estudio, siendo 9 ratas en total. Como en el caso de la Escala de valoración, se asignó cada conjunto a un nivel de lesión. El primero, el correspondiente a los animales que pasaron menos tiempo en la zona interior, fue asignado al grupo de animales con lesión leve. Los animales del segundo conjunto de datos se asignaron al grupo de animales con lesión moderada. Por último, el tercer conjunto, que comprende los animales que pasaron más tiempo en la zona de estudio, fue asignado al grupo de lesión grave.



**Fig. 1.** Diagramas de frecuencia a partir de los cuales se establecen los conjuntos de datos que definen diferentes niveles de lesión en A, Escala de valoración sensitivo-motora, y en B, Tiempo de permanencia en la zona interior.

### Asignación del nivel de déficit neurológico y grupos experimentales

Debido a que hay animales que obtienen un nivel de lesión diferente según el test de valoración utilizado (Escala de valoración sensitivo-motora o Tiempo de permanencia en la zona interior del cubículo de estudio), se establecen una serie de criterios de asignación del nivel de deterioro neurológico (lesión leve, lesión moderada y lesión grave), para animales de experimentación con un daño cerebral traumático adquirido, tal como se muestra en la Tabla 2.



**Tabla 1.** Criterios para definir el nivel de gravedad de una lesión tras un trauma cerebral en ratas, teniendo en cuenta los datos obtenidos en la Escala de valoración sensitivo-motora y el Tiempo de permanencia en la zona interior; y el número de animales que se encuentra en cada nivel. Establecimiento del número de animales derivado a cada tratamiento dentro de su nivel de lesión correspondiente.

Grupos experimentales	Escala	Tiempo	Número animales	Animales derivados	
Lesión leve	< 4	< 4	N=6	Animales retirados del estudio	Animales con clasificación de lesión leve en ambos tests.
Lesión moderada o media	4-10	4-15	N=29	Grupo1 CMM n=14 Grupo 2 Control n=15	Animales con clasificación de lesión media al menos en uno de los tests, siendo el otro clasificación leve.
Lesión grave	> 10	> 15	N=15	Grupo 3 CMM n=6 Grupo 4 Control n=9	Animales con clasificación de lesión grave en al menos uno de los tests.

Los animales con lesión leve en ambos estudios muestran poco déficit neurológico. Se determinó que dichos animales (6 en total) se retiraran del estudio, puesto que su seguimiento a largo plazo podría artefactar en gran medida el estudio comparativo de la eficacia de la terapia celular. Para establecer el criterio de los animales que deberían ser considerados como de lesión moderada, se determinó que al menos en uno de los tests debían estar en dicha categoría (29 animales), ya que aquellos animales que obtuvieron una clasificación de lesión grave en cualquiera de los tests fueron asignados inmediatamente a la categoría de lesión grave (15 animales). Dicha clasificación se determinó teniendo en cuenta que si su incapacidad de orientación (Tiempo de permanencia en la zona interior) o su déficit motor y sensorial (Escala de valoración) lo han llevado a ser considerado como lesión grave en cualquiera de los dos tests es porque su lesión cerebral es mayor que la de un animal que obtuvo la clasificación de lesión moderada en ambos tests.

Para establecer los grupos experimentales se derivó de forma aleatoria, dentro de cada nivel de lesión, aproximadamente el 50% de los animales al grupo de tratamiento con CMM, mientras que el otro 50% fue al grupo de animales control. Así, los grupos experimentales quedaron configurados de la siguiente forma (Tabla 1): animales con lesión leve (N=6), que se retiraron del estudio; animales con lesión moderada (N=29), del grupo 1 (N=14, 50% de los animales con lesión moderada), con trasplante intralesional de 5 millones de CMM, y del grupo 2 (N=15, 50% de los animales con lesión moderada), con trasplante intralesional de suero fisiológico; y animales con lesión grave (N=15), del grupo 3 (N=6, 50% de los animales con lesión grave), con trasplante intralesional de 5 millones de CMM, y del

grupo 4 (N=9, 50% de los animales con lesión grave), con trasplante intralesional de suero fisiológico.

### Valoración neurológica

Transcurridos dos meses desde los tratamientos (cuatro meses desde el trauma cerebral), se obtuvieron resultados de los dos métodos de valoración de los cuatro grupos experimentales anteriormente definidos. En la escala de valoración sensitivo-motora (Tabla 1), se puede observar que la evolución de los animales con una lesión severa tratados con CMM muestra un patrón muy similar con respecto a sus controles, donde estadísticamente no se obtienen diferencias significativas ( $p \geq 0.05$ ) en ninguno de los puntos del estudio. Sin embargo, en los animales con una lesión moderada, sí se obtienen diferencias estadísticamente significativas en las semanas 6 y 8 tras la administración de los tratamientos entre el grupo tratado con CMM y el grupo control ( $p < 0.05$ ).

Al analizar las imágenes captadas a través del Smart (tiempo de permanencia de los animales en la zona interior del cubículo) (Tabla 1), se observa que la evolución de los animales con lesión severa tratados con células y sus controles es muy similar, no detectándose diferencias significativas ( $p \geq 0.05$ ). Al comparar estadísticamente el tiempo que los animales permanecen en el interior del cubículo de los animales con lesión moderada, sí se detectan diferencias significativas en la semana 8 entre el grupo tratado con células y el grupo control ( $p < 0.05$ ).

### Estudios macroscópicos de la zona de lesión

Al finalizar el estudio, y tras eutanasiar a los animales, se realiza el estudio macroscópico de la zona de lesión con el fin de intentar comprobar posibles cambios a nivel histoló-



gico asociados a la terapia celular y al nivel de lesión cerebral. En los grupos de lesión media y de lesión grave (tanto en los animales tratados con CMM como con suero) se observó una gran contusión sobre la corteza parietal que se extiende ventralmente formando una profunda cavidad (Tabla 1) (Figura 1) (Figura 2) (Figura 3).

En el estudio cualitativo realizado sobre las preparaciones controles teñidas con hematoxilina-eosina se observó una gran superficie de tejido que mostraba ausencia total o parcial de la arquitectura normal de la superficie cortical cerebral, tanto en los niveles de lesión media como grave (Figura 1) (Figura 2) (Figura 3). No se detectaron diferencias evidentes en la arquitectura tisular entre los niveles de lesión media y lesión grave, ni entre los animales tratados con CMM o los controles, aunque cualitativamente se observó un mayor número de macrófagos en los grupos controles de ambos niveles de lesión (Figura 3).

Los estudios histológicos de la zona de lesión también mostraron que aquellos animales con una lesión grave parecían tener un volumen de lesión ligeramente mayor que

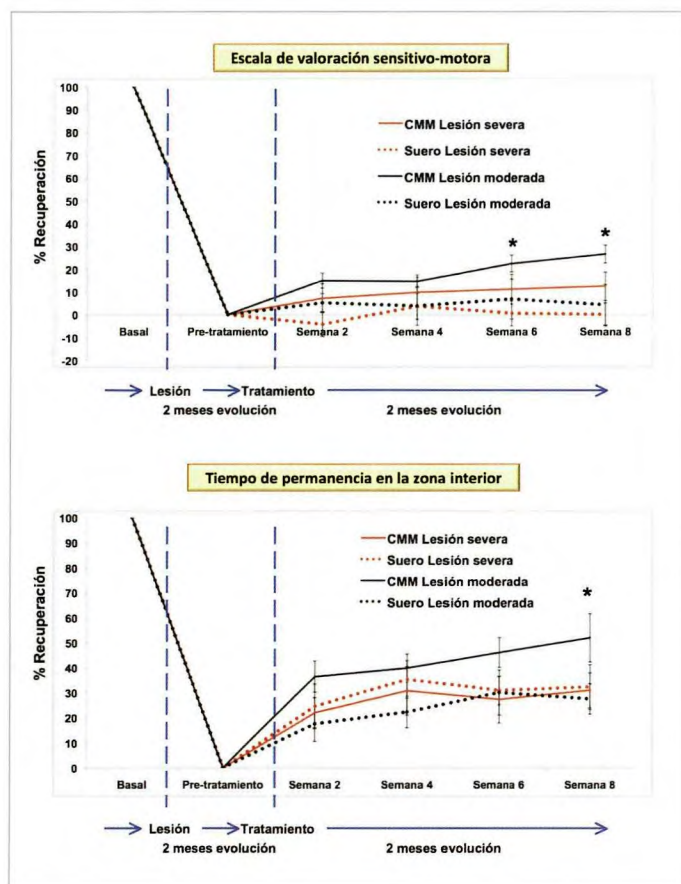


Fig. 2. Escala de valoración sensitivo-motora y tiempo de permanencia en zona interior.

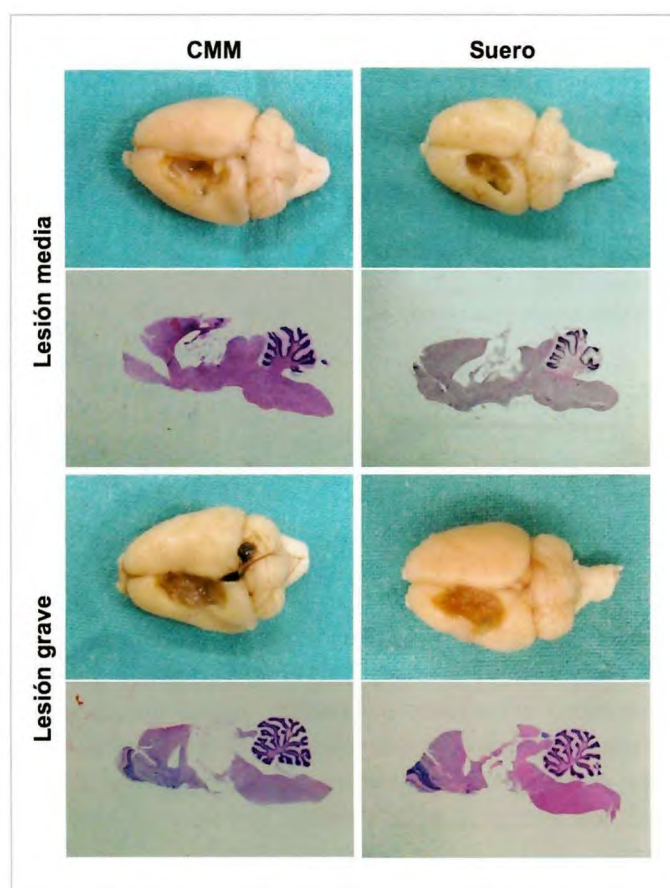


Fig. 3. Estudio necroscópico de las muestras obtenidas donde se muestran ejemplos de cerebros de cada uno de los niveles de lesión donde se observa la cavidad postraumática (1A, 2A, 3A y 4A) y ejemplos de los cortes histológicos estudiados (1B, 2B, 3B y 4B).

los animales con una lesión moderada, a los dos meses tras los tratamientos y cuatro meses tras la lesión cerebral traumática (Figura 3), pero esta diferencia no se consideró estadísticamente significativa.

## Discusión

El trauma cerebral es actualmente la principal causa de muerte y discapacidad en personas menores de 25 años de edad [1][14-16]. Una vez que se ha estabilizado el daño cerebral, no hay terapias efectivas para intentar recuperar la función neurológica, salvo la rehabilitación y algunos cuidados básicos paliativos [17-19]. La característica más prevalente en los supervivientes de un TCE son los déficits cognitivos y la disfunción motora, y dichos déficits son los que se valoraron en nuestro modelo de lesión cerebral. El desarrollo de tratamientos efectivos para tratar a estos pacientes es una línea terapéutica prometedora con un gran potencial clínico y de ahorro económico.



En un esfuerzo por intentar trasladar los resultados obtenidos con los estudios realizados en modelos experimentales de TCE a lo que sucede en la clínica humana, nos propusimos estudiar si la gravedad y magnitud de los déficits neurológicos permanentes resultantes de un trauma cerebral pueden influir en la posible eficacia de las terapias celulares, actualmente en su fase inicial de aplicación clínica.

No existen estudios que establezcan niveles de déficit neurológico en ratas con una lesión cerebral crónica. Para ello, intentamos diseñar una escala de clasificación de diferentes niveles de déficit neurológico en un modelo experimental de lesión cerebral traumática previamente diseñado y desarrollado en ratas Wistar adultas. Existen estudios que describen diferentes niveles de gravedad del trauma cerebral a través del uso del test NSS en un modelo de ratón, comenzando las valoraciones neurológicas una hora post-trauma [20]. Más recientemente se utilizó la misma clasificación para estudiar diferentes secuelas asociadas con el daño cerebral traumático [21]. La valoración neurológica desarrollada mostró que la gravedad de la lesión cerebral aumenta dependiendo de la magnitud del impacto cerebral recibido. En nuestro estudio hemos podido encontrar diferentes déficits funcionales con una misma intensidad de lesión estandarizada, lo que creemos similar a lo que ocurre en clínica, donde la intensidad de las secuelas postraumáticas es muy variable, aunque la intensidad del daño aplicado sea similar, ya que en ello influyen lesiones secundarias derivadas del daño vascular que puede asociarse o no al daño traumático primario. La evolución del daño cerebral puede ser dependiente de la microestructura tisular y vascular que son propias de cada animal, no siguiendo un patrón común en todos los animales y siendo dependiente del estado fisiológico de los mismos.

Otra variable a tener en cuenta relacionada con la clasificación otorgada es la valoración neurológica. Para el desarrollo de este trabajo se ha utilizado una Escala de valoración sensitivo-motora de 19 puntos y un sistema de análisis de imágenes de vídeo (VTB test), con el fin de valorar al máximo los aspectos relacionados con los déficits permanentes establecidos con el modelo de lesión cerebral utilizado. La clasificación de los diferentes niveles de lesión cerebral descrita anteriormente utiliza una escala de 10 puntos en un modelo de lesión cerebral en ratones. En este trabajo se utilizó una escala de valoración de 19 puntos, y posiblemente al incluir más aspectos dentro de los puntos de estudio se representa una mejor valoración de los déficits neurológicos adquiridos tras realizar la lesión cerebral experimental. Finalmente, se establecieron tres niveles de déficit neurológico: lesión leve, lesión media y lesión grave.

Prácticamente no existen evidencias experimentales del efecto de la terapia celular en animales con lesiones establecidas tras sufrir un daño traumático cerebral. En los escasos datos de los que se dispone no se han detectado diferencias significativas sobre la recuperación motora o cognitiva tras el tratamiento con neuronas NT2N trasplantadas estereotáxicamente en la zona perilesional, en un modelo de trauma cerebral crónico en ratas [22]. Sin embargo, en nuestro laboratorio hemos logrado revertir los déficits neurológicos tras el trasplante intralesional de CMM dos meses después de la realización de un trauma cerebral experimental [10]. Actualmente no hay publicado ningún trabajo en el que se estudie el potencial terapéutico de las CMM cuando estas son administradas en función de la intensidad de las secuelas neurológicas.

En el presente estudio se ha llevado a cabo la administración tardía de CMM en diferentes niveles de lesión cerebral. El tratamiento con CMM utilizado muestra diferentes resultados en la eficacia de la terapia celular dependiendo de la gravedad del daño cerebral permanente. En el grupo de lesión grave, los animales que recibieron el tratamiento control con suero y los animales que recibieron el tratamiento con CMM mostraron una evolución neurológica similar, donde no se detectó ningún tipo de mejoría. En el grupo de lesión media, los animales que recibieron la administración intracerebral de CMM mostraron una recuperación progresiva y evidente de sus déficits neurológicos en comparación con los animales de lesión media que recibieron el tratamiento control con suero salino, comenzándose a detectar las mejoras pocas semanas después del tratamiento.

Los resultados obtenidos sugieren por primera vez que existe una relación entre el nivel de gravedad de la lesión cerebral y la efectividad de la terapia celular con CMM del estroma de médula ósea en el tratamiento de las secuelas permanentes tras sufrir un daño cerebral traumático. Posiblemente la diferencia en la eficacia de la terapia celular dependiendo del nivel de déficit permanente esté relacionada con la propia fisiopatología de la lesión traumática cerebral.

En el estudio histológico desarrollado en el presente trabajo no se han detectado diferencias entre los grupos de lesión media y de lesión grave, ni entre los grupos que recibieron suero fisiológico o CMM, posiblemente porque las mejoras en la función neurológica obtenidas tras la realización de los tratamientos en el grupo de lesión media implican más de un mecanismo. Las CMM son conocidas por segregar varios factores de crecimiento [2][23-25], los cuales son también conocidos por promover la recuperación funcional tras un daño, amplificando así los niveles cerebrales endógenos. Las CMM también inducen a las propias



células del parénquima cerebral a producir esos factores tróficos [25] e influyen sobre varias funciones reparadoras del propio tejido neural, como son sinaptogénesis, angiogénesis [26] y neurogénesis [10][27]. Así, parece obvio que existen diversos mecanismos de recuperación, los cuales pueden jugar un importante papel tras el trasplante, incluyendo mecanismos capaces de restaurar las funciones neurológicas previamente suprimidas [28].

Un aspecto importante a considerar en el presente trabajo es que no se detectó una disminución del tamaño de la lesión, lo que sugiere que el trasplante de CMM por sí solo no afecta a la reducción de las cavidades cerebrales post-traumáticas. Si se pudiese aumentar la supervivencia e integración de las células trasplantadas en el tejido cerebral dañado, posiblemente se favorecería la disminución de las cavidades post-traumáticas, lo cual favorecería en mayor medida la recuperación de la función neurológica independientemente de la gravedad de la lesión, potenciándose al máximo la efectividad de la terapia celular [29]. En esta nueva línea de investigación es donde se están centrando los nuevos estudios, ya que se trata de encontrar un nuevo mecanismo para realizar la terapia celular donde se aumente la viabilidad de las células y donde, a su vez, se potencien al máximo las cualidades que pueda aportar esta nueva forma de terapia.

Con los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación se amplían los conocimientos que tenemos acerca de la eficacia y utilidad de la terapia celular para tratar las lesiones cerebrales crónicas, y aunque la aplicación de estas técnicas en pacientes está comenzando, parece obvio que aún no tenemos el conocimiento necesario acerca de la fisiopatología del TCE y de cómo la terapia celular puede actuar, así como de qué forma podemos optimizar los buenos resultados obtenidos hasta la fecha. ■

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehabil* 2006; 21:375-8.
- Chopp M, Li Y. Treatment of neural injury with marrow stromal cells. *Lancet Neurol* 2002; 1: 92-100.
- Hofstetter CP, Schwartz EJ, Hess D, Widnalk J, El Manira A, Prockop DJ, Olson L. Marrow stromal cells from guiding strans in the injured spinal cord and promote recovery *PNAS USA* 2002; 99:2199-204.
- Ankeny DP, Mc Tighe DM, Jakeman LB. Bone marrow transplants provide tissue protection and directional guidance for axons after contusive spinal cord injury in rats. *Exp Neurol* 2004; 190:17-31.
- Zurita M, Vaquero J, Bonilla C, Santos M, De Haro J, Oya S, *et al.* Functional recovery of chronic paraplegic pigs after autologous transplantation of bone marrow stromal cells. *Transplantation* 2008; 86:845-53.
- Li Y, Chopp M. Marrow stromal cell transplantation in stroke and traumatic brain injury. *Neurosci Lett.* 2009; 456:120-3.
- Lu D, Mahmood A, Wang L, Li Y, Lu M, Chopp M. Adult bone marrow stromal cells administered intravenously to rats after traumatic brain injury migrate into brain and improve neurological outcome. *Neuroreport* 2001; 12:559-63.
- Mahmood A, Lu D, Wang L, Li Y, Lu M, Chopp M. Treatment of traumatic brain injury in female rats with intravenous administration of bone marrow stromal cells. *Neurosurg* 2001; 49:1196-203.
- Mahmood A, Lu D, Wang L, Chopp M. Intracerebral transplantation of marrow stromal cells cultured with neurotrophic factors promotes functional recovery in adult rats subjected to traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2002; 19:1609-17.
- Bonilla C, Zurita M, Otero L, Aguayo C, Vaquero J. Delayed intralesional transplantation of bone marrow stromal cells increases endogenous neurogenesis and promotes functional recovery after severe traumatic brain injury. *Brain Inj* 2009; 23:760-9.
- Chen J, Li Y, Wang L, Lu M, Zhang X, Chopp M. Therapeutic benefit of intracerebral transplantation of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats. *J Neurol Sci* 2001; 189:49-57.
- Otero L, Zurita M, Aguayo C, Bonilla C, Rodríguez A, Vaquero J. Video-Tracking-Box linked to Smart software as a tool for evaluation of locomotor activity and orientation in brain-injured rats. *J Neurosci Methods* 2010; 188:53-7.
- Bonilla C, Otero L, Aguayo C, Rodríguez A, Zurita M, Vaquero J. Terapia celular para el tratamiento del daño cerebral traumático: Utilidad de diferentes escalas de valoración funcional. *Trauma Fund Mapfre* 2009; 20: 234-42.
- Thurman D, Guerrero J. Trends in hospitalization associated with traumatic brain injury. *JAMA* 1999; 282:954-957.
- Bruns J Jr, Hauser WA. The epidemiology of traumatic brain injury: a review. *Epilepsia* 2003; 44:2-10.
- Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148:255-68.
- Narayan RK, Michel ME, Ansell B, Baethmann A, Biegon A, Bracken MB, *et al.* Clinical trials in head injury. *J Neurotrauma* 2002; 19:503-57.



18. Royo NC, Shimizu S, Schouten JW, Stover JF, McIntosh TK. Pharmacology of traumatic brain injury. *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3:27–32.
19. Beauchamp K, Mutlak H, Smith WR, Shohami E, Stahel PF. Pharmacology of traumatic brain injury: where is the «golden bullet»? *Mol Med* 2008; 14:731–40.
20. Tsenter J, Beni-Adani L, Assaf Y, Alexandrovich AG, Trembovler V, Shohami E. Dynamic changes in the recovery after traumatic brain injury in mice: effect of injury severity on T2-weighted MRI abnormalities, and motor and cognitive functions. *J Neurotrauma* 2008; 25:324–33.
21. Schwarzbald ML, Rial D, De Bem T, Machado DG, Cunha MP, dos Santos AA, et al. Effects of traumatic brain injury of different severities on emotional, cognitive, and oxidative stress-related parameters in mice. *J Neurotrauma* 2010; 27:1883–93.
22. Zhang C, Saatman K, Royo NC, Soltesz KM, Millard M, Schouten J et al. Delayed transplantation of human neurons following brain injury in rats: a long-term graft survival and behavior study. *J Neurotrauma* 2005; 22:1456–74.
23. Chen X, Katakowski M, Li Y, Lu D, Wang L, Zhang L et al. Human bone marrow stromal cell cultures conditioned by traumatic brain tissue extracts: growth factor production. *J Neurosci Res* 2002; 69:687–91.
24. Yoshimura S, Teramoto T, Whalen MJ, Irizarry MC, Takagi Y, Qiu J et al. FGF-2 regulates neurogenesis and degeneration in the dentate gyrus after traumatic brain injury in mice. *J Clin Invest* 2003; 112:1202–10.
25. Mahmood A, Lu D, Chopp M. Intravenous administration of marrow stromal cells (MSCs) increases the expression of growth factors in rat brain after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2004; 21:333–9.
26. Qu C, Mahmood A, Lu D, Goussev A, Xiong Y, Chopp M. Treatment of traumatic brain injury in mice with marrow stromal cells. *Brain Res* 2008; 1208:234–9.
27. Chen J, Chopp M. Neurorestorative treatment of stroke: cell and pharmacological approaches. *NeuroRx* 2006; 3:466–73.
28. Vaquero J, Zurita M. Bone marrow stromal cells for spinal cord repair: A challenge for contemporary neurobiology. *Histol Histopathol* 2009; 24:107–16.
29. Vaquero J, Zurita M. Functional recovery after severe CNS trauma: Current perspectives for cell therapy with bone marrow stromal cells. *Prog Neurobiol* 2011; 93:341–9.

#### Conflicto de intereses

Los autores hemos recibido ayuda económica de FUNDACIÓN MAPFRE para la realización de este trabajo. No hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial o de FUNDACIÓN MAPFRE.



# Neurogénesis endógena tras el daño cerebral traumático y su modulación mediante terapia celular

## Endogenous neurogenesis after traumatic brain injury and its modulation by cell therapy

Bonilla C <sup>1</sup>, Zurita M <sup>1</sup>, Otero L <sup>1</sup>, Aguayo C <sup>1</sup>, Rico MA <sup>1</sup>, Vaquero J <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Investigación Neurociencias. <sup>2</sup> Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid.

Esta investigación ha sido financiada por FUNDACIÓN MAPFRE

### Resumen

**Objetivo:** Estudiar la neurogénesis inducida por una lesión traumática cerebral y su modulación mediante terapia celular.

**Material y métodos:** Se realizó un modelo de lesión cerebral traumática en ratas Wistar adultas causando un daño cerebral grave. Transcurridos dos meses de la lesión, se administraron intralesionalmente células madre estromales (CME) alogénicas obtenidas de médula ósea, o suero fisiológico. Se estudió histológicamente la zona subventricular (ZSV) de cada animal al objeto de valorar la neurogénesis endógena espontánea tras la lesión y su posible modificación por la administración intracerebral de CME. Igualmente, se valoró la modificación de los déficit funcionales tras el tratamiento.

**Resultados:** Se detectó un aumento en la neurogénesis endógena en el grupo tratado con CME respecto del control. Este hallazgo estuvo asociado a una progresiva mejoría en la respuesta motora y sensorial en el grupo de animales que recibieron CME comparado con el grupo de animales control.

**Conclusiones:** La eficacia de la terapia celular para revertir los déficit funcionales secundarios a una lesión traumática cerebral parece correlacionarse con un incremento de la neurogénesis endógena a nivel de la SVZ.

**Palabras clave:**

Lesión traumática cerebral, terapia celular, células madre estromales, neurogénesis.

### Abstract

**Objective:** To study the neurogenesis induced by traumatic brain injury and its modulation by cell therapy.

**Material and methods:** We performed a model of traumatic brain injury in adult Wistar rats, causing severe brain damage. After 2 months of injury, allogeneic bone marrow stromal cells (BMSC) or saline were administered intralesionally. We studied histologically the subventricular zone (SVZ) of each animal, in order to assess endogenous neurogenesis after traumatic brain injury and its possible modulation by intracerebral administration of BMSC. Furthermore, we studied the modification of neurological deficits after BMSC administration.

**Results:** We detected a rise in endogenous neurogenesis in the group treated with BMSC with respect to the control. This finding was associated with a progressive improvement in motor and sensory response in the group of animals that received BMSC compared with control animals.

**Conclusion:** The efficacy of cell therapy using BMSC appears to correlate with an increase of endogenous neurogenesis at SVZ level.

**Key words:**

Traumatic brain injury, cell therapy, stromal stem cells, neurogenesis.

### Correspondencia

J. Vaquero  
Unidad de Investigación Neurociencias y Servicio de Neurocirugía,  
Hospital Universitario Puerta de Hierro  
Joaquín Rodrigo 2. 28222 Majadahonda, Madrid  
jvaquero@telefonica.net



## Introducción

En los últimos años han aumentado exponencialmente las investigaciones relacionadas con las células madre adultas, entre ellas las células madre estromales (CME), obtenidas de la médula ósea, y sobre sus posibles aplicaciones terapéuticas. Aún es necesario aumentar los conocimientos que nos permitan su aplicación como una forma de terapia efectiva para muchas enfermedades que hoy día se consideran incurables, entre ellas las enfermedades del Sistema Nervioso Central (SNC).

Se han iniciado diversos ensayos experimentales que tratan de estudiar el efecto terapéutico de las CME en las secuelas del traumatismo craneoencefálico (TCE), con el propósito de encontrar datos que permitan aplicar esta forma de terapia celular en ensayos clínicos con pacientes. Igualmente, se han realizado numerosos estudios para conocer cuál es el mejor momento y la mejor forma de administrar las CME tras producirse el trauma cerebral [1-5].

Estudios realizados recientemente demuestran que las CME, tras ser trasplantadas en el parénquima lesionado, se diferencian a neuronas, integrándose en el tejido formando parte de circuitos neuronales y obteniéndose signos de recuperación funcional [6-8]. La hipótesis que se maneja al respecto señala que la recuperación funcional obtenida tras esta forma de terapia celular puede deberse a una interacción entre las células trasplantadas y el tejido cerebral, lo cual se refleja en una producción de factores de crecimiento y citoquinas cuyo efecto pudiera ser un aumento de la neurogénesis endógena y de la proliferación celular después del trasplante celular [9]. Por otro lado, recientes observaciones realizadas en nuestro laboratorio acerca de la plasticidad de las CME nos llevan a pensar que, bajo determinados estímulos, las CME pueden transdiferenciarse a células nerviosas, tanto *in vitro* como *in vivo*, lo cual les confiere un carácter pluripotencial [10-12].

En el presente estudio nos hemos planteado verificar si el patrón basal de neurogénesis que tiene lugar tras un trauma cerebral experimental a nivel de la zona subventricular (ZSV) del cerebro se modifica por el trasplante intracerebral de CME alogénicas, y si este efecto se asocia a una mejoría de los animales, de acuerdo a tests de valoración funcional.

## Material y métodos

Utilizamos 20 ratas Wistar hembra, de 200-250 g de peso, que fueron anestesiadas con isoflurano y sometidas posteriormente a una craneotomía de 10 mm de diámetro sobre el hueso parietal derecho del cráneo, entre las suturas lambda y bregma. Tras la exposición de la duramadre, se procedió a abrir una ventana sobre la misma con objeto de expo-

ner la superficie cerebral. Se produjo una lesión cerebral traumática dejando caer, desde una altura de 15 cm, sobre la superficie del cerebro, una barra de 12 mm de diámetro y 25 g de peso. Esta barra fue guiada en su caída a través de un cilindro hueco, adaptado al área de la craneotomía, lo que permite realizar una lesión estandarizada que se define como el producto del peso de la barra por la altura desde la cual se deja esta caer. Con este modelo experimental logramos producir una lesión cerebral grave. Tras la cirugía, las ratas fueron colocadas en una cámara con temperatura y humedad controladas, realizándose cuidados postoperatorios acordes con la situación clínica de las mismas y procedimientos diarios de vigilancia. En todos los animales se observaron signos característicos de un daño cerebral inmediatamente tras el impacto traumático y no mostraron recuperación funcional espontánea después de dos meses, momento en que se llevó a cabo el presente estudio.

### Grupos experimentales

Se establecieron dos grupos experimentales ( $n = 10$  animales / grupo) a los dos meses de seguimiento tras la lesión traumática. Al grupo control se le administró suero fisiológico intracerebral en la zona de lesión, y al segundo grupo se le administró  $3 \times 10^6$  CME intracerebralmente, suspendidas en suero fisiológico.

### Obtención de CME de la médula ósea de ratas macho

Para la obtención de las CME donantes se utilizaron ratas Wistar macho adultas de 200-250 g de peso. La utilización de células donantes de macho obedece a la posibilidad de identificar en el tejido receptor la posible transdiferenciación neuronal de las CME trasplantadas, por medio del marcaje de un gen asociado al cromosoma Y, cuando el trasplante se realiza sobre animales receptores hembra que han sido sometidas a un TCE.

Tras sacrificar los animales donantes con una mezcla de 70% CO<sub>2</sub> y 30% O<sub>2</sub>, se aislaron las tibias y los fémures, siendo inmediatamente colocados en medio alfa-MEM (Cambrex)/2,5% suero fetal bovino (FBS, Lonza) suplementado con antibiótico (Lonza). Tras cortar las epífisis de los huesos en condiciones estériles (bajo campana de flujo laminar), se extrajo la médula ósea mediante lavado de las diáfisis con una jeringuilla y una aguja del n° 26, cargada con 2 cc de medio alfa-MEM completo, es decir, suplementado con 2mM de L-glutamina (Lonza), 100u/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin y 5 µg/ml de gentamicina (Lonza), sin deoxiribonucleótidos ni ribonucleótidos y con 20% FBS. Posteriormente, las células de la médula ósea se disgregaron mediante pipeteado y luego se filtraron a través



de una malla de nailon de 70µm. La suspensión celular resultante se sometió a recuento. Tras el mismo, las células fueron subcultivadas en frascos de 75 cm<sup>2</sup> en una concentración de 160.000 células/cm<sup>2</sup> en presencia de 12 cc de medio alfa-MEM completo/20%FBS, en una estufa a 37°C con 5% CO<sub>2</sub>. A las 72 horas de incubación, el sobrenadante fue retirado y sustituido por medio nuevo, ya que las células madres mesenquimales son conocidas por su capacidad de crecer adheridas al plástico en contra de otros muchos tipos celulares. Cuando las células alcanzaron un desarrollo cercano a la confluencia, fueron levantadas del frasco y subcultivadas en frascos de 75 cm<sup>2</sup> en una concentración de 15.000 células/cm<sup>2</sup> en presencia de 12 cc de medio alfa-MEM completo/10% FBS.

#### **Preparación de las CME para los trasplantes**

Para obtener el material donante para el trasplante celular, células correspondientes a un primer pase (P1) fueron levantadas en condiciones estériles y bajo campana de flujo laminar. El botón celular obtenido se diluyó en suero fisiológico a la cantidad y volumen requerido para el trasplante (3x10<sup>6</sup> CME y 30 µl de suero fisiológico) y cargado en una jeringuilla Hamilton de 50 µl, en condiciones estériles y bajo campana de flujo laminar.

#### **Trasplante intralesional de CME**

Trascurridos dos meses tras el TCE, todos los animales fueron nuevamente anestesiados como se explica más arriba. Se procedió a abrir una ventana sobre la misma zona donde dos meses antes se había realizado la craneotomía con el fin de exponer la cavidad post-traumática. Una vez realizada la abertura del campo quirúrgico, los trasplantes se desarrollaron con la técnica de nuestro laboratorio, previamente publicada [13] y según el grupo experimental correspondiente. Una vez cerrado el campo quirúrgico, las ratas se colocaron en una cámara con temperatura y humedad controladas y se realizaron cuidados postoperatorios acordes con su situación clínica, así como procedimientos diarios de vigilancia.

#### **Estudios de eficacia terapéutica: valoración funcional**

Se realizaron mediante la valoración de tests funcionales a los dos meses del trasplante, y por tanto, a los cuatro meses de la lesión traumática cerebral, independientemente del seguimiento de función neurológica semanal tras la lesión y a lo largo de todo el periodo de seguimiento evolutivo.

La Escala de valoración sensitivo-motora utilizada tiene una puntuación máxima de 19 puntos y es una escala modificada a partir del test del Neurological Severity Score

(NSS). Cuenta con una serie de valoraciones que abarcan la función motora, la sensorial, el test de equilibrio de la viga y la medida de ausencia de reflejos.

La coordinación y el equilibrio fue medida con el Rota-Rod, que representa un método clásico de medir el grado de lesión en animales de experimentación sometidos a TCE. Consta de un rodillo sobre el que se coloca el animal y que acelera progresivamente de 4 a 40 cm<sup>2</sup>/s durante un minuto. Los animales con lesiones cerebrales obtienen menos puntuación que los animales sanos, y la puntuación irá aumentando según sea más leve el grado de lesión.

#### **Técnicas histológicas**

A los dos meses de la realización de los tratamientos se sacrificó a los animales y se estudió histológicamente la ZSV de cada uno de ellos, al objeto de valorar la neurogénesis de dicha región mediante estudios con H.E. e inmunohistoquímicos, estudiando expresión de nestina (marcador de células madre neurales), doblecortina (Dcx, marcador de neuroblastos migrantes) y Ki-67 (marcador de proliferación celular). También se realizó el estudio de marcadores neuronales (MAP-2) y gliales (PGFA) como análisis general del tejido.

Una vez obtenidos los cerebros, se fijaron con 4% de paraformaldehído, incubándose uno o dos días a temperatura ambiente. Se realizó un bloque de parafina con cada hemisferio cerebral y se efectuaron cortes transversales de 5 µm de grosor en la totalidad de la muestra.

Para llevar a cabo los estudios inmunohistoquímicos se utilizaron cortes de las regiones adyacentes a la zona de lesión y de la ZSV. Las muestras se incubaron con buffer citrato (PH=6,0) en microondas durante 10 minutos entre 650-720 w. Después de lavar sucesivas veces los cortes con PBS, se expusieron en 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> durante 30 minutos para bloquear la actividad de la peroxidasa endógena. Antes de la incubación con el anticuerpo primario, las uniones inespecíficas se bloquearon con 3% de suero de cabra o de caballo. Tras incubar las muestras con los anticuerpos primarios toda la noche a 4°C, se procedió a incubar los cortes con un anticuerpo secundario conjugado con biotina 1:200 (Vector Inc, CA, USA). Posteriormente, los cortes se lavaron con PBS y se expusieron a un complejo avidina-biotina unido a peroxidasa (Vector Inc, CA, USA). El sustrato que se utilizó como cromógeno es 3',3'-diaminobenzidina (DAB). Las secciones se estudiaron bajo microscopio óptico. Para las muestras de fluorescencia, los anticuerpos secundarios utilizados fueron «Anti-mouse IgG» conjugado con cyanina 1:200 (Jackson ImmunoResearch) y «Anti-Rabbit IgG» conjugado con rodamina 1:200 (Jackson Im-



nunoResearch) durante una hora de incubación. Tras lavar los anticuerpos secundarios con PBS, los cortes se incubaron con DAPI y se montaron en glicerol. Los resultados se observaron bajo el microscopio de fluorescencia.

### Identificación de las CME trasplantadas

Con el objetivo de localizar las CME inyectadas en el parénquima cerebral, se utilizaron, como se describió anteriormente, células procedentes de donantes macho y se trasplantaron en ratas receptoras hembra. Posteriormente se realizó la técnica de la hibridación *in situ* del gen SRY del cromosoma Y, identificando así las CME trasplantadas. Con ese objetivo, secciones procedentes del área de trasplante fueron desparafinadas y deshidratadas con xilol y una serie gradual de alcoholes. A continuación, las muestras se digirieron con proteinasa K (30 µg /ml) durante 15 minutos a 37°C. La hibridación se realizó incubando la muestra a 50°C toda la noche con un *mix* de hibridación que contiene los siguientes componentes: 2% DNA de Salmon Test, 10% de dextrán sulfato, 10% de 50X solución Denhardt's, 400 ng de sonda biotinilada con una secuencia específica contra el gen murino Sry, que se encuentra en una región que codifica proteínas encargadas de los caracteres secundarios sexuales masculinos dentro del cromosoma Y.

La sonda biotinilada fue visualizada a través de una inmunofluorescencia, usando un anticuerpo primario anti-biotina mouse IgG (1:100, Jackson) y un anticuerpo secundario conjugado con rodamina (TRICT anti-mouse IgG (1:200, Jackson). Los cortes fueron incubados con 4' 6-diamidino-2-fenilindol diclorhidrato (DAPI)(Merck) y montados con glicerol. Se realizaron controles negativos, sin añadir la sonda al *mix* de hibridación, así como controles positivos, realizándose la hibridación sobre cerebros de ratas macho.

### Estudios estadísticos

Los datos se analizaron mediante técnicas estadísticas como el test de Análisis de varianza al objeto de comparar datos de valoración funcional y hallazgos histológicos. Se consideraron estadísticamente significativos los datos que presentaron una  $p < 0.05$ . El programa de análisis estadístico SPSS fue usado como método de ayuda.

## I Resultados

### Evolución de la función neurológica

Tras la administración de los tratamientos se observó una mejora significativa en los animales trasplantados con CME respecto de los animales controles.

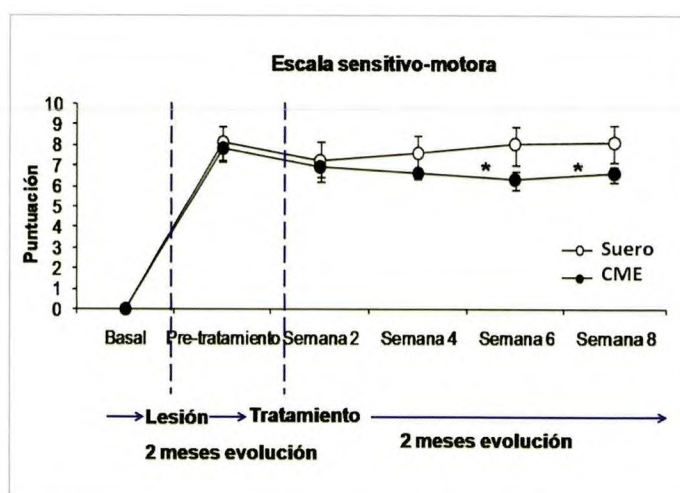


Fig. 1. Gráfica que muestra el perfil temporal de la recuperación funcional a través de la Escala sensitivo-motora del grupo tratado (CME) respecto del grupo control (suero).

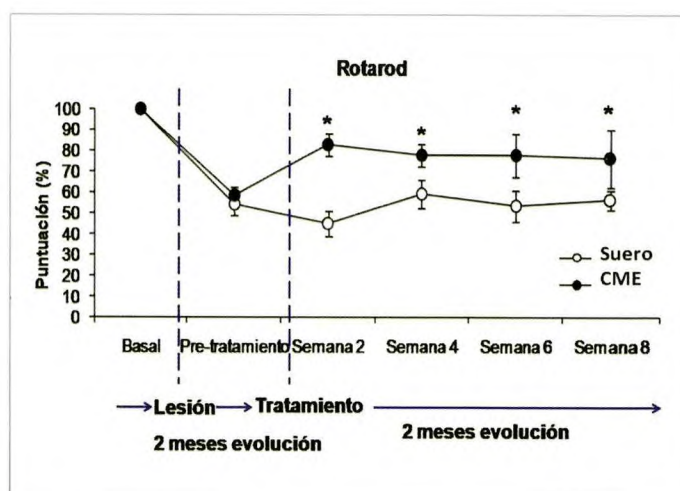


Fig. 2. Gráfica que muestra el perfil temporal de la recuperación funcional a través de las medidas tomadas con el Rotarod del grupo tratado (CME) respecto del grupo control (suero).

En la Escala de valoración sensitivo-motora (Figura 1) se observó una mejora continua y progresiva de los animales trasplantados con CME respecto de los controles. Dicha recuperación comenzó a partir de la semana 6, manteniéndose en la semana 8 tras el trasplante ( $p < 0.05$ ).

El Rotarod mide la coordinación y el equilibrio de los animales, los cuales se ven muy disminuidos tras el daño cerebral. Al realizar el trasplante de CME, se detectó una mejora progresiva en la función motora respecto del grupo control, como se muestra en la Figura 2, la cual fue significativa en todos los puntos del modelo, comenzando en la semana 2 tras el tratamiento ( $p < 0.05$ ).



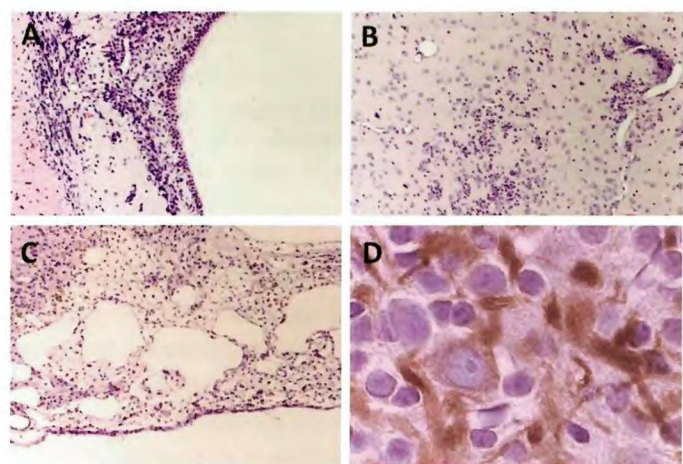
### Hallazgos histológicos

Al finalizar el estudio se realizaron estudios morfológicos utilizando los cortes teñidos con H-E, sin detectarse cambios evidentes en el volumen de la zona de lesión traumática cuando se comparó el grupo trasplantado con CME y el grupo de animales que recibieron únicamente suero fisiológico. Dentro de la ZSV se constató un aumento en la celularidad en los animales trasplantados con CME respecto de los controles, observándose aglomerados celulares en dicha ZSV que parecen formar vías a través del parénquima cerebral que invaden la zona de lesión (Figura 3). Tanto en la ZSV como en el área de la lesión se observó un número variable de células positivas a MAP-2 y PGFA.

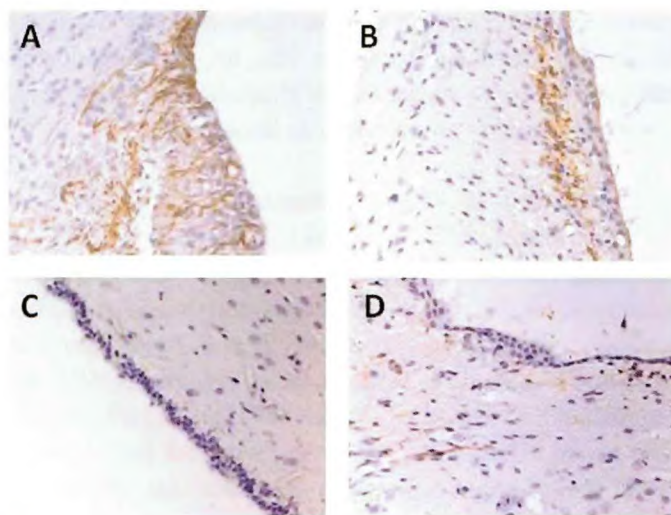
### Neurogénesis y proliferación

El estudio de la expresión de nestina y Dcx mostró que aquellos animales que recibieron la terapia celular con CME tenían una mayor expresión a ambos marcadores respecto de los animales que recibieron el tratamiento control con suero fisiológico (Figura 4).

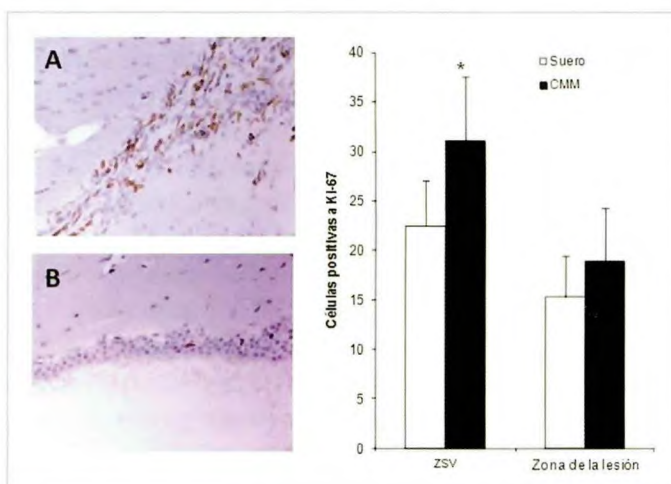
En cuanto al recuento de aquellas células que se encuentran en proliferación (Figura 5), se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en la ZSV ( $31,1 \pm 6,5$  y  $22,5 \pm 4,6$  células totales del grupo CME y control, respectivamente). En la zona de lesión, el número de células positivas a Ki-67 fue mayor que en los controles, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $18,9 \pm 5,4$



**Fig. 3.** Cortes histológicos de ratas que recibieron CME. A: Penetración en el parénquima, cerca de la lesión, de células desde la ZSV (H.E., aumento 200x). B: Aglomerados celulares intraparenquimatosos cercanos a la zona de lesión (H.E., aumento de 200x). C: Puentes tisulares en el borde de la lesión cerebral (H.E., aumento de 200x). D: Zona donde se muestran células positivas a MAP-2 y células con aspecto de neuroblastos (aumento 400x).



**Fig. 4.** Estudios inmunohistoquímicos de Nestina (A, C) y Dcx (B, D), donde se observa una mayor expresión de Nestina y Dcx en los animales que recibieron CME (A,B) respecto de los que recibieron el tratamiento control con suero (C,D).



**Fig. 5.** Gráfica de barras y estudios inmunohistoquímicos, donde se observa la diferencia en el número de células positivas a Ki-67 en la ZSV y en la zona de lesión entre ratas del grupo control (suero) y ratas trasplantadas con CME. El grupo con CME presenta más cantidad de células positivas que el grupo control, mostrando diferencias significativas a nivel de la ZSV ( $p < 0,05$ ), pero no en la zona de lesión A: Expresión de Ki-67 en la ZSV de ratas del grupo tratado con CME (aumento 200x). B: Célula aislada presentando positividad a Ki-67, corte histológico de una rata del grupo control (aumento 400x).

células en el grupo trasplantado con CME en comparación con  $15,3 \pm 4,2$  del grupo control,  $p > 0,05$ ).

Dentro de la zona de lesión, en los animales del grupo tratado con CME se localizaron, a través de la microscopía de fluorescencia, células con un fuerte marcaje a nestina, siendo algunas de ellas también positivas para Ki-67.



### Detección de las CME trasplantadas

Los estudios de hibridación *in situ* para la detección del gen Sry de las CME trasplantadas mostraron un número variable de dichas células distribuidas por todos los bordes de la cavidad post-traumática, localizándose principalmente en la zona de la lesión. No se detectaron células positivas al gen Sry en los animales del grupo control. Los estudios de hibridación *in situ*, junto con la expresión de marcadores neuronales y gliales, mostraron la existencia de CMW positivas para Neu-N o PGFA dentro de la zona de lesión (Figura 6).

### Discusión

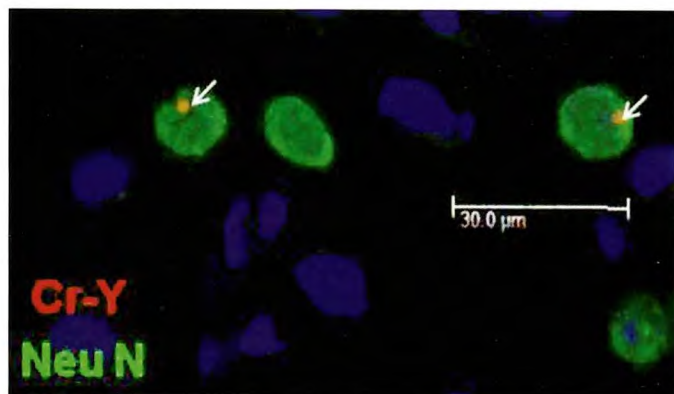
Debido a la limitada capacidad de reparación del SNC tras sufrir un daño cerebral traumático, se han desarrollado diferentes terapias celulares con el objetivo de aumentar dicha capacidad regenerativa. Las CME son relativamente fáciles de aislar y pueden ser expandidas en cultivo para realizar trasplantes autólogos en pacientes. Dichas células han sido utilizadas en diferentes trabajos experimentales para tratar enfermedades y lesiones sobre el SNC [8][14-17] y son consideradas actualmente como buenos candidatos en el desarrollo de protocolos de actuación para tratar las secuelas producidas como consecuencia de un TCE. Se sabe que la administración intravenosa e intralesional de CME tiene efectos beneficiosos sobre la recuperación funcional en ratas que previamente habían sufrido un daño cerebral traumático cuando la terapia se realiza durante la primera semana tras el trauma [2][3][18]. Los resultados obtenidos en el presente estudio han demostrado que dicha terapia es igualmente beneficiosa cuando la administración se realiza intralesionalmente en ratas con dos meses de evolución tras

un TCE. El grupo experimental al que se le administró intralesionalmente suero no presentó mejoras motoras, mientras que los animales a los que se les trasplantó intralesionalmente CME de la médula ósea mostraron una evidente y progresiva recuperación en la función neurológica, comenzando a las pocas semanas después del tratamiento. Estas observaciones apoyan los resultados descritos previamente por otros grupos de investigación, que señalan que la administración de CME, en fases tempranas tras producirse un TCE, disminuye los déficit funcionales tras una lesión traumática cerebral [1][2][14][19-21].

El hecho de que se puedan transdiferenciar las CME del estroma de la médula ósea hacia un fenotipo neuronal abre numerosas posibilidades para el tratamiento de enfermedades y lesiones del SNC. En los últimos años se han multiplicado los estudios que demuestran cómo este proceso de transdiferenciación puede ser obtenido tanto en cultivo de tejidos como en el seno del tejido nervioso, cuando las CME adultas se implantan en zonas previamente lesionadas [22][23]. Como consecuencia de ello, cabe plantearse si a la hora de intentar una terapia celular para reparar lesiones neurológicas no es necesario recurrir a procedimientos de manipulación de las CME antes de su implante en el tejido nervioso, ya que el proceso de transdiferenciación neuronal que estas células experimentan debe estar relacionado con factores neurotróficos que influyen sobre su diferenciación, que están presentes en el propio tejido nervioso [10][11].

Los resultados obtenidos en el modelo de trasplante de CME para tratar las secuelas del TCE crónico desarrollado en este trabajo muestran que existen diferencias entre los animales controles y las ratas trasplantadas con CME a nivel de la zona de lesión. En aquellos animales que recibieron CME, la cavidad necrótica muestra algunos puentes tisulares en los cuales se localizaron células donantes positivas al gen Sry, y algunas de ellas coexpresando Neu-N o PGFA. Esto supone que las células trasplantadas no solo han sobrevivido dos meses desde su administración, sino que se han transdiferenciado después de ser trasplantadas dentro del cerebro. Se han descrito resultados similares tras realizarse un trasplante con CME en modelos de paraplejía experimental [24].

Las terapias con CME pueden tener asociadas numerosas ventajas, como son la activación de ciertos mecanismos en las células endógenas, aumentando su capacidad proliferativa y disminuyendo el espesor de la cicatriz glial a lo largo de la zona de lesión [25]. Cuando las CME son administradas en estados precoces después de un daño cerebral [1][2][4][21], o cuando son administradas localmente en



**Fig. 6.** Estudio de microscopía de fluorescencia en el cerebro de ratas hembra trasplantadas con CME donantes de ratas macho. Co-marcaje de los genes Sry (rojo) del cromosoma Y y Neu-N (verde) indicando que existe transdiferenciación hacia neuronas maduras de las CME trasplantadas (aumento 400x).



modelos de paraplejia crónica [17][24], se comienza a observar una continua recuperación funcional desde momentos muy tempranos tras la realización de los tratamientos, algo similar a lo que se ha observado en el presente trabajo.

Posiblemente la migración de las células hacia la lesión, su integración y diferenciación hacia elementos neurales, así como el establecimiento de conexiones funcionales con las propias células del tejido, no se puede producir dentro de cortos periodos de tiempo, siendo más probable que estos efectos tempranos sobre la recuperación funcional estén mediados por otros mecanismos diferentes a la interacción de las CME trasplantadas con el cerebro [26]. Parece que existen diversos mecanismos que actúan sobre la recuperación funcional que se produce al realizar los trasplantes, entre ellos la expresión de factores neurotróficos o la activación de mecanismos endógenos capaces de restaurar las funciones neurológicas [27].

Hoy en día se sabe que la neurogénesis endógena puede ocurrir a lo largo de toda la vida en el SNC debido a la existencia de células madre neurales (CMN), fundamentalmente a nivel de la ZSV [28]. Está ampliamente aceptado que las células progenitoras de la ZSV son capaces de responder a diferentes tipos de estímulos producidos como consecuencia de un trauma, aumentando su proliferación y migrando hacia las zonas dañadas [29][30]. Existen estudios que sugieren que la administración intracerebral de CME promueve la proliferación de las células madre neurales endógenas de la ZSV [31]. En el presente trabajo, este aumento local de la neurogénesis está asociado con la presencia de rutas de migración desde la ZSV hacia la zona de lesión, donde se localiza la co-expresión de nestina y Ki-67. Parece que dicho aumento de la neurogénesis endógena tras el trauma cerebral puede explicar la recuperación que sufren algunos pacientes durante las primeras semanas tras haber sufrido el trauma, lo cual podría potenciarse a través de las terapias celulares intentando restaurar el daño cerebral y ofreciendo una nueva vía de investigación con la que estimular el aumento de la propia neurogénesis del cerebro a partir de tratamientos con células madre.

Como consecuencia de nuestras presentes observaciones, parece que cuando las CME se administran intracerebralmente dos meses después de una lesión traumática cerebral grave, en un momento en que las secuelas neurológicas están ya crónicamente establecidas, se mejora significativamente el grado de lesión neurológica. Este efecto beneficioso de las CME puede estar relacionado con la supervivencia y diferenciación neural de las células trasplantadas dentro del tejido cerebral, así como con un claro incremento de la neurogénesis endógena, la cual se mantiene en el tiempo. ■

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lu D, Li Y, Wang L, Chen J, Mahmood A, Chopp M. Intraarterial administration of marrow stromal cells in a rat model of traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2001; 18:813-9.
2. Lu D, Mahmood A, Wang L, Li Y, Lu M, Chopp M. Adult bone marrow stromal cells administered intravenously to rats after traumatic brain injury migrate into brain and improve neurological outcome. *Neuroreport* 2001; 12:559-63.
3. Mahmood A, Lu D, Wang L, Li Y, Lu M, Chopp M. Treatment of traumatic brain injury in female rats with intravenous administration of bone marrow stromal cells. *Neurosurgery* 2001; 49:1196-203.
4. Mahmood A, Lu D, Lu M, Chopp M. Treatment of traumatic brain injury in adult rats with intravenous administration of human bone marrow stromal cells. *Neurosurgery* 2003; 53:697-702.
5. Mahmood A, Lu D, Chopp M. Intravenous administration of marrow stromal cells (MSCs) increases the expression of growth factors in rat brain after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2004; 21:33-9.
6. Qu C, Mahmood A, Lu D, Goussev A, Xiong Y, Chopp M. Treatment of traumatic brain injury in mice with marrow stromal cells. *Brain Res* 2008; 1208:234-9.
7. Harting MT, Jiménez F, Xue H, Fischer UM, Baumgartner J, Dash PK, Cox CS. Intravenous mesenchymal stem cell therapy for traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2009; 110:1189-97.
8. Li Y, Chopp M. Marrow stromal cell transplantation in stroke and traumatic brain injury. *Neurosci Lett*. 2009; 456:120-3.
9. Mahmood A, Lu D, Chopp M. Marrow stromal cell transplantation after traumatic brain injury promotes cellular proliferation within the brain. *Neurosurgery* 2004; 55:1185-93.
10. Zurita M, Aguayo C, Oya S, Vaquero J. Implicación de factores neurotróficos en la transdiferenciación neuronal de células madre mesenquimales adultas. *MAPFRE Medicina* 2007; 18:201-8.
11. Zurita M, Vaquero J, Oya S, Bonilla C, Aguayo C. Neurotrophic Schwann-cell factors induce neural differentiation of bone marrow stromal cells. *Neuroreport* 2007; 18:1713-7.
12. Zurita M, Bonilla C, Otero L, Aguayo C, Vaquero J. Neural transdifferentiation of bone marrow stromal cells obtained by chemical agents is a short-time reversible phenomenon. *Neurosci Res* 2008; 60:275-80.



13. Bonilla C, Zurita M, Otero L, Aguayo C, Vaquero J. Delayed intralesional transplantation of bone marrow stromal cells increases endogenous neurogenesis and promotes functional recovery after severe traumatic brain injury. *Brain Inj* 2009; 23:760-9.
14. Chopp M, Li Y. Treatment of neural injury with marrow stromal cells. *Lancet Neurol* 2002; 1: 92-100.
15. Hofstetter CP, Schwartz EJ, Hess D, Widnalk J, El Manira A, Prockop DJ, Olson L. Marrow stromal cells from guiding strans in the injured spinal cord and promote recovery *PNAS USA* 2002; 99:2199-204.
16. Ankeny DP, McTigue DM, Jakeman LB. Bone marrow transplants provide tissue protection and directional guidance for axons after contusive spinal cord injury in rats. *Exp Neurol* 2004; 190:17-31.
17. Zurita M, Vaquero J, Bonilla C, Santos M, De Haro J, Oya S, Aguayo C. Functional recovery of chronic paraplegic pigs after autologous transplantation of bone marrow stromal cells. *Transplantation* 2008; 86:845-53.
18. Mahmood A, Lu D, Wang L, Chopp M. Intracerebral transplantation of marrow stromal cells cultured with neurotrophic factors promotes functional recovery in adult rats subjected to traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2002; 19:1609-17.
19. Lu J, Mochala S, Moore XL, Ng KC, Tan MH, Lee LK *et al.* Adult bone marrow cells differentiate into neural phenotypes and improve functional recovery in rats following traumatic brain injury. *Neurosci Lett* 2006; 398:12-7.
20. Mahmood A, Lu D, Chopp M. Intravenous administration of marrow stromal cells (MSCs) increases the expression of growth factors in rat brain after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2004; 21:33-9.
21. Mahmood A, Lu D, Qu C, Gousse A, Chopp M. Treatment of traumatic brain injury with a combination therapy of marrow stromal cells and atorvastatin in rats. *Neurosurgery* 2007; 60:546-53.
22. Brazelton TR, Rossi Fabio MV, Keshet GI, Blau HM. From marrow to brain: expression of neuronal phenotypes in adult mice. *Science*. 2000; 290:1775-9.
23. Mezey E, Chandross KJ. Bone marrow: a possible alternative source of cells in the adult nervous system. *Eur J Pharmacol* 2000; 405:297-302.
24. Zurita M, Vaquero J. Bone marrow stromal cells can achieve cure of chronic paraplegic rats: functional and morphological outcome one year after transplantation. *Neurosci Lett* 2006; 402:51-6.
25. Shen LH, Li Y, Chen J, Zacharek A, Gao Q, Kapke A *et al.* Therapeutic benefit of bone marrow stromal cells administered 1 month after stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007; 27:6-13.
26. Andrés RH, Guzmán R, Ducray AD, Mordasini P, Gera A, Barth A *et al.* Cell replacement therapy for intracerebral hemorrhage. *Neurosurgical Focus* 2008; 24:3-4.
27. Vaquero J, Zurita M. Bone marrow stromal cells for spinal cord repair: A challenge for contemporary neurobiology. *Histol Histopathol* 2009; 24:107-16.
28. Lois C, Álvarez-Buylla A. Proliferating subventricular zone cells in the adult mammalian forebrain can differentiate into neurons and glia. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1993; 90:2074-7.
29. Romanko MJ, Rola R, Fike JR, Szele FG, Dizon ML, Felling RJ *et al.* Roles of the mammalian subventricular zone in cell replacement after brain injury. *Progr Neurobiol* 2004; 74:77-99.
30. Masuda T, Isobe Y, Aihara N, Furuyama F, Misumi S, Kim T *et al.* Increase in neurogenesis and neuroblast migration after a small intracerebral hemorrhage in rats. *Neurosci Lett* 2007; 425:114-9.
31. Yoo SW, Kim SS, Lee SY, Kim HS, Lee YD, Suh-Kim H. Mesenchymal stem cells promote proliferation of endogenous neural stem cells and survival of newborn cells in a rat stroke model. *Exp Mol Med* 2008; 40:387-97.

#### Conflicto de intereses

Los autores hemos recibido ayuda económica de FUNDACIÓN MAPFRE para la realización de este trabajo. No hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial o de FUNDACIÓN MAPFRE.



## Daño cerebral traumático: fallo de la vía intravenosa para la administración de células madre estromales de médula ósea como tratamiento de las secuelas neurológicas crónicas

Traumatic brain injury: failure of the intravenous route for the administration of bone marrow stromal stem cells as treatment of chronic neurological sequels

Bonilla C, Otero L, Vela A, Zurita M, Rico M, Aguayo C, Rodríguez A, Vaquero J

Servicio de Neurocirugía, Unidad de Neurociencias y Cátedra FUNDACIÓN MAPFRE-UAM para Investigación en Daño Cerebral. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

Esta investigación ha sido financiada por FUNDACIÓN MAPFRE

### Resumen

**Objetivo:** Estudiar el posible efecto terapéutico de la administración intravenosa de células madre estromales (CME) obtenidas de médula ósea para tratar las secuelas neurológicas en fase crónica tras una lesión cerebral traumática.

**Material y método:** Se realizó un modelo de lesión cerebral traumática en ratas Wistar adultas y se estudió el déficit neurológico inducido en el curso de los dos meses siguientes, por medio del test mNSS y el test Smart. Tras ese tiempo, en fase de secuelas crónicamente establecidas, se administraron intravenosamente  $15 \times 10^6$  CME (n:10) o suero fisiológico (n:10). En los dos meses siguientes se estudió la posible modificación de las secuelas neurológicas.

**Resultados:** Cuando se compararon los resultados de la valoración funcional entre ambos grupos experimentales, no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

**Conclusión:** Nuestros resultados sugieren que el trasplante de CME por vía intravenosa, en una fase de secuelas crónicamente establecidas tras una lesión traumática cerebral grave, no tiene efecto terapéutico.

**Palabras clave:**

Terapia celular, células madre adultas, daño cerebral traumático.

### Abstract

**Objective:** We studied the possible therapeutic effect of intravenous administration (noninvasive method) of BMSCs to treat neurological sequels in a chronic stage after TBI.

**Material and method:** A model of TBI in adult Wistar rats was performed and we studied the neurological deficit induced in the course of two months, through the mNSS and Smart tests. After this time, with established sequels,  $15 \times 10^6$  BMSCs (n = 10) or saline (n = 10) were administered intravenously. Changes in the neurological deficits were studied in two months.

**Results:** Comparison of functional changes between both experimental groups showed no statistically significant differences.

**Conclusions:** Our results suggest that transplantation of BMSCs intravenously, at a stage of established sequels after severe TBI, has no therapeutic effect.

**Key words:**

Cell therapy, adult stem cells, traumatic brain injury.

### Correspondencia

J. Vaquero  
Unidad de Investigación Neurociencias y Servicio de Neurocirugía  
Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid.  
Joaquín Rodrigo 2. 28222 Majadahonda, Madrid.  
jvaquero@telefonica.net



## Introducción

En la actualidad, el traumatismo craneoencefálico (TCE) como causa de daño cerebral es una de las principales causas de muerte e incapacidad en los países desarrollados. Además, representa un problema de salud pública ya que afecta principalmente a la población joven, siendo la principal causa de muerte en personas menores de 45 años de edad [1]. Actualmente no existe ningún tratamiento efectivo de sus secuelas neurológicas, exceptuando los resultados que pueden obtenerse por medio de la rehabilitación. Algo que complica enormemente el tratamiento de este tipo de lesiones cerebrales traumáticas es que son únicas en cada paciente y variables según la localización específica de la lesión en el cerebro [2].

En los últimos años existe un gran interés por el tema de las llamadas «células madre» y su posible potencial terapéutico para paliar determinadas enfermedades en el ser humano, entre las que se encuentran las lesiones traumáticas del Sistema Nervioso Central (SNC). La médula ósea adulta es una gran fuente de células madre mesenquimales (CMM) [3]. Entre ellas se ha prestado especial atención a las células madre del estroma (CME). Estas células pueden diferenciarse no solo hacia células de su misma línea germinal, como condroblastos, osteoblastos o mioblastos [4], sino que bajo determinadas condiciones pueden diferenciarse hacia células de una hoja embrionaria distinta, como células endoteliales o neuroectodérmicas [5-13]. Las CME son relativamente fáciles de obtener y pueden ser expandidas en cultivo bajo las condiciones apropiadas para la realización de trasplantes autólogos. Estas características aportan a las CME un gran potencial como agente terapéutico para el tratamiento de dichas lesiones traumáticas del SNC.

El propósito del presente trabajo es determinar si la eficacia demostrada de la administración intravenosa de CME en fase aguda, para revertir los déficit funcionales que aparecen tras una lesión cerebral traumática, puede ser extrapolada a lo que ocurre cuando las células se administran en una fase crónica, de secuelas neurológicas ya permanentes. La posibilidad de que confirmáramos un efecto terapéutico en estas condiciones experimentales aportaría muchas ventajas a la hora de trasladar estos protocolos de actuación a la clínica humana.

## Material y métodos

Utilizamos 20 ratas Wistar hembras, de 200-250 g de peso, que fueron anestesiadas con isoflurano y sometidas posteriormente a una craneotomía de 10 mm de diámetro sobre el hueso parietal derecho del cráneo, entre las suturas lambda y bregma. Tras la exposición de la duramadre, se

procedió a abrir una ventana sobre la misma, con el fin de exponer la superficie cerebral. Se produjo una lesión cerebral traumática dejando caer, desde una altura de 15 cm, sobre la superficie del cerebro, una barra de 12 mm de diámetro y 25 g de peso. Esta barra fue guiada en su caída a través de un cilindro hueco, adaptado al área de la craneotomía, lo que permite realizar una lesión estandarizada que se define como el producto del peso de la barra por la altura desde la cual se deja esta caer. Con este modelo experimental, logramos producir una lesión cerebral grave. Tras la cirugía, las ratas fueron colocadas en una cámara con temperatura y humedad controladas, realizándose cuidados postoperatorios acordes con la situación clínica de las mismas y procedimientos diarios de vigilancia. En todos los animales se observaron signos característicos de un daño cerebral inmediatamente tras el impacto traumático y no mostraron recuperación funcional espontánea después de dos meses, momento en que se llevó a cabo el presente estudio.

## Grupos experimentales

Para poder comprobar la posible utilidad del trasplante intravenoso de CME en el tratamiento del daño cerebral crónico se hicieron los siguientes grupos experimentales: Grupo A (n: 10), trasplante intravenoso de las CM resuspendidas en suero fisiológico (TCE+CM). Grupo B (n: 10), trasplante intravenoso simplemente de suero fisiológico (TCE+Suero). Transcurridos dos meses tras el TCE, todas las ratas fueron anestesiadas con isoflurano al 4% en N<sub>2</sub>O:O<sub>2</sub> (70:30). La anestesia se mantuvo mediante isoflurano al 1-2% en N<sub>2</sub>O:O<sub>2</sub> (70:30) y durante el procedimiento las ratas respiraban espontáneamente. Se procedió a coger una vía periférica en la vena del rabo mediante un catéter de 24G. Una vez cateterizada la vía, los trasplantes se realizaron según el grupo experimental correspondiente. A diez ratas Wistar hembra adultas se les trasplantaron intravenosamente 15 x10<sup>6</sup> CME resuspendidas en 1 mL de suero fisiológico, y otras diez ratas recibieron únicamente la administración intravenosa de 1 mL de suero fisiológico (controles).

Para llevar a cabo el seguimiento de la función motora y sensorial se realizaron dos pruebas diferentes, con el fin de detectar los posibles cambios en la función neurológica: mNSS, Escala de valoración sensitivo-motora, y Smart, Tiempo de permanencia de los animales dentro de un área concreta (una vez al día, tres días antes del TCE), con el fin de establecer los valores basales de los animales. Posteriormente se realizó un seguimiento semanal durante los dos meses que siguieron al desarrollo de la lesión cerebral. El



trasplante se realizó transcurridos esos dos primeros meses, y a partir de ese momento se volvió a realizar un seguimiento semanal, hasta cuatro meses tras el TCE (dos meses tras el trasplante o el tratamiento control). Se tomaron semanalmente los datos de la evolución de los animales tratados con CME (n: 10) y de los animales controles (n: 10), y se analizó la capacidad de detectar los cambios entre los dos grupos.

### Obtención de CME de la médula ósea

Para la obtención de las CME se utilizaron ratas Wistar macho adultas entre 200 y 250 g de peso. Tras sacrificar los animales con una mezcla de 70% CO<sub>2</sub> y 30% O<sub>2</sub>, se aislaron las tibias y los fémures, siendo inmediatamente colocados en medio alfa-MEM (Cambrex) / 2,5% suero fetal bovino (FBS, Lonza) suplementado con antibiótico (Lonza). Tras cortar las epífisis de los huesos en condiciones estériles (bajo campana de flujo laminar), se extrajo la médula ósea mediante lavado de los huesos con una jeringuilla y una aguja n° 26, cargada con 2 cc de medio alfa-MEM completo, es decir, suplementado con 2mM de L-glutamina (Lonza), 100u/ml penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina, 5 µg/ml de gentamicina (Lonza), sin deoxi-ribonucleótidos ni ribonucleótidos y con 20% FBS. Posteriormente, las células de la médula ósea fueron disgregadas mediante pipeteado y luego filtradas a través de una malla de nailon de 70 micras. La suspensión celular resultante fue sometida a recuento en cámara de Neubauer mediante el test de viabilidad del azul tripán. Tras el recuento, las células fueron subcultivadas en frascos de 75 cm<sup>2</sup> en una concentración 160.000 células/cm<sup>2</sup> en presencia de 12 cc de medio alfa-MEM completo/20%FBS, en una estufa a 37°C con 5% CO<sub>2</sub>. A las 72 horas de incubación, el sobrenadante fue retirado y sustituido por medio nuevo. Cuando las células alcanzaron un desarrollo cercano a la confluencia, fueron levantadas del frasco de cultivo mediante su incubación con 3 ml de tripsina 0,25%/1mM EDTA (Lonza), durante 4-5 minutos, a 37° C. Tras este periodo de incubación, la tripsina fue inactivada con 6 mL de medio alfa-MEM completo/2,5% FBS. Las células obtenidas, tras ser centrifugadas a 1.200 rpm durante 15 minutos, fueron lavadas al menos dos veces con medio alfa-MEM completo / 2,5% FBS mediante centrifugación, a 1.000 rpm, durante cinco minutos cada lavado. Finalmente, el botón celular obtenido fue diluido en medio alfa-MEM completo/10%FBS y sometido a recuento nuevamente mediante el test de viabilidad de azul tripán. Tras el recuento, las células madre fueron subcultivadas en frascos de 75 cm<sup>2</sup>, en una concentración 15.000 células/cm<sup>2</sup> en presencia de 12 mL de medio alfa-MEM completo / 10% FBS.

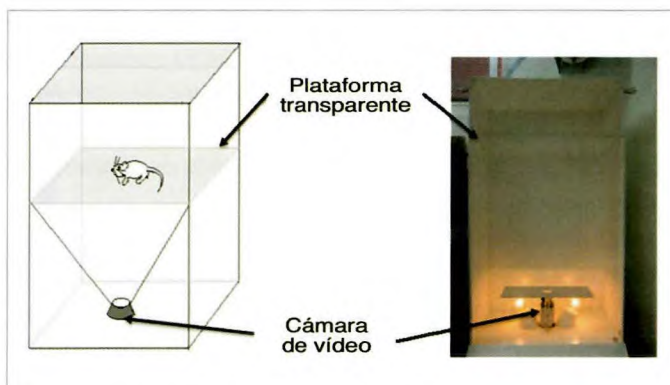
### Preparación de los trasplantes celulares

Para obtener el material donante para el trasplante celular, células correspondientes a un primer pase (P1) se levantaron en condiciones estériles, bajo campana de flujo laminar por digestión enzimática con tripsina 0.25%/1 mM EDTA durante 4-5 minutos a 37° C. Tras este periodo de incubación, la tripsina fue inactivada con 6 ml de medio alfa-MEM completo/2,5% FBS. Las células obtenidas tras ser centrifugadas a 1.200 rpm durante 15 minutos, fueron lavadas con suero fisiológico y sometidas a recuento celular mediante el test de viabilidad del azul tripán. Una vez realizado el recuento, 15x10<sup>6</sup> CME fueron nuevamente centrifugadas a 1.000 rpm durante 5 minutos. Finalmente, el botón celular obtenido fue diluido en suero fisiológico al volumen requerido para el trasplante, aproximadamente 1 mL, y las células fueron cargadas en una jeringuilla para su posterior administración, en condiciones estériles y bajo campana de flujo laminar.

### Valoración neurológica

La evaluación neurológica se realizó a través de los tests de mNSS y Smart. El test mNSS [14-16] cuenta con una serie de valoraciones que abarcan la función motora, la sensorial, el test de equilibrio de la viga (Tabla 1) y la medida de ausencia de reflejos. Consta de una puntuación máxima de 19 puntos, con las diferentes categorías según la puntuación obtenida: 1 a 4 puntos, lesión leve; 5 a 10 puntos, lesión moderada, y 11 a 19 puntos, lesión severa.

El Smart es un programa informático que nos ofrece la posibilidad de estudiar de una forma más objetiva las posibles mejoras en la función neurológica de los animales. Dicho programa analiza las imágenes que se recogen a través de una cámara que graba el interior de un cubil de 35 x 45 cm cerrado, donde se introdujeron a los animales de experimentación (Figura 1). Se determinaron una serie de pará-



**Fig. 1.** Partes de la caja del Smart, un cubículo cerrado donde se graba el movimiento de los animales.



**Tabla 1. Escala de valoración sensitivo-motora.**

Test	Prueba	Puntos
Test motor	Levantando la rata por el rabo	
	Flexión de los miembros traseros	1
	Flexión de los miembros delanteros	1
	El animal está rotado	1
	Situando la rata en el suelo	
	Camina normal	0
	Incapacidad para caminar recto	1
	Circular hacia el lado parético (derecho)	2
Test sensorial	Test de orientación (visual y táctil )	1
	Test propioceptivo (sensibilidad profunda)	1
Test equilibrio en viga	Mantener el equilibrio con postura firme	0
	Agarrarse al costado de la viga	1
	Abrazado a la viga y 1 de los miembros cae de la viga	2
	Abrazado a la viga y 2 de los miembros caen de la viga, o gira en la viga (>60 segundos)	3
	Conseguir el equilibrio en la viga pero cae fuera (>40 segundos)	4
	Conseguir el equilibrio en la viga pero cae fuera (>20 segundos)	5
	Caer fuera; no consigue el equilibrio o queda colgado de la viga (<20 segundos)	6
Ausencia de reflejos	Reflejo pinna (Sacudida de cabeza cuando tocamos o estimulamos el pabellón auditivo)	1
	Reflejo corneal (Parpadeo del ojo cuando lo rozamos con un algodón)	1
	Reflejo susto (Respuesta motora cuando hacemos ruido con las palmas de las manos)	1
	Inmovilidad y mirada fija	1
	Temblor (Sacudida de perro mojado)	1
	Irritabilidad, crisis epilépticas, clonus y mioclonías (espasticidad)	1
Puntuación máxima		19

metros para estandarizar las medidas. Se tomaron los valores durante 1,5 minutos y la velocidad máxima se fijó a los 10 cm/s. Se definieron una serie de áreas con el fin de establecer las diferencias en el movimiento y la orientación, las cuales se agruparon en dos zonas, zona interior y zona exterior del campo donde se encontraban. Los animales sanos se mueven preferentemente por la zona exterior, mientras que los animales lesionados lo hacen indistintamente por ambas zonas. Se analiza el tiempo que los animales permanecen en la zona interior (Tiempo de permanencia en zona interior).

### Estudios histológicos

Transcurridos los cuatro meses tras la lesión cerebral y tras sacrificar los animales, se estudiaron, en tres de cada grupo, los aspectos macroscópicos e histológicos de la zona cerebral donde se había hecho la lesión y la administración de CME o suero fisiológico. La técnica histológica utilizada fue la de hematoxilina-eosina. A los dos meses de recibir el tratamiento correspondiente a cada grupo (cuatro meses

después del TCE), las ratas fueron anestesiadas con sevoflurano al 4% en un flujo de oxígeno de 3 L/min y eutanasias intracardialmente con 1 mL de cloruro potásico. Se procedió a la obtención de diferentes muestras de tejido para la realización de posibles estudios posteriores histológicos y macroscópicos. Se extrajeron los cerebros de todos los animales de experimentación (correspondientes a los dos grupos de estudio). Una vez extraídos los cerebros, fueron fijados en paraformaldehído 4% en una solución de buffer fosfato (PBS 1X, pH 7,4), durante 12 horas a 4° C. Una vez transcurrido el tiempo, se analizaron macroscópicamente todos los cerebros para determinar posibles cambios asociados a los tratamientos, como disminución del tamaño de lesión. Posteriormente, los cerebros fueron procesados siguiendo las técnicas convencionales histológicas de inclusión en parafina. Para ello se dividieron sagitalmente por la mitad, de modo que el hemisferio lesionado y el contralateral quedaron separados. Tras ser lavados y deshidratados por una serie creciente de alcoholes, se sumergieron en



parafina a 55° C, 24 horas. Pasado el tiempo se formaron dos bloques de tejido por cerebro (uno por hemisferio), los cuales fueron procesados a través de un microtomo convencional de forma seriada en cortes de 5 µm. Cada 10 cortes histológicos se realizó una hematoxilina-eosina, como tinción control del tejido para determinar posibles diferencias histológicas dependiendo del tratamiento administrado.

### Análisis estadístico

Los datos obtenidos con las diferentes escalas de valoración se analizaron estadísticamente a través del soporte informático SPSS (versión 15.0), donde se realizó una valoración de t de Student para la comparación de medias de muestras relacionadas (n: 20). Se analizaron los grupos de datos correspondientes a los dos tratamientos: por un lado, el grupo tratado con suero (n: 10) y, por otro, el grupo tratado con CME (n: 10), en las semanas 2, 4, 6 y 8 post-trasplante, con el fin de poder detectar los efectos que se producen como consecuencia del mismo.

## Resultados

### Valoración neurológica

Tras el TCE se detecta un déficit evidente en todos los animales. Se obtuvieron resultados de los dos métodos de valoración que se realizaron durante el transcurso de meses desde la lesión cerebral.

Al representar los valores obtenidos con la Escala de valoración sensitivo-motora (Figura 2), se puede observar que la evolución de los animales tratados con CME intravenosamente y los controles es similar, no percibiéndose diferencias entre ambos grupos. Cuando se analiza la evolución, se

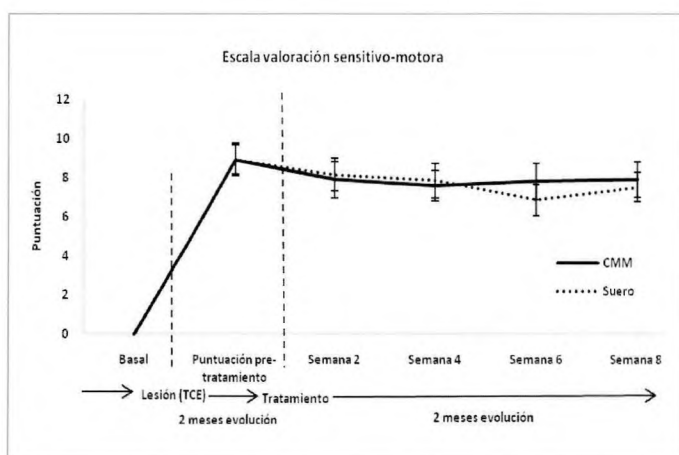


Fig. 2. Evolución funcional a través de la escala sensitivo-motora del grupo tratado (CME) respecto del grupo control (Suero).

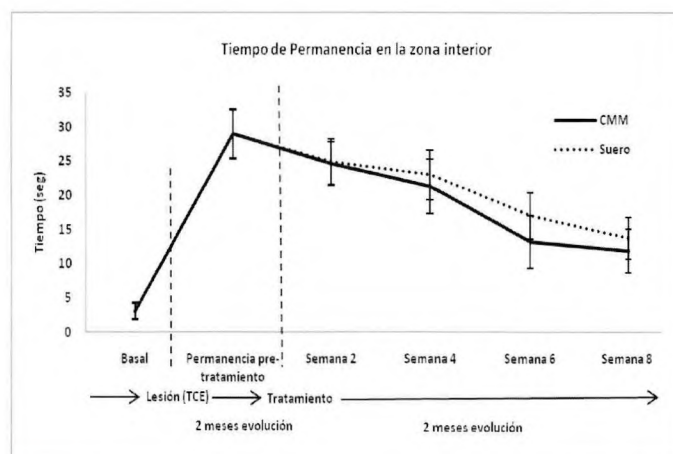


Fig. 3. Tiempo en el que los animales permanecen en la zona interior del cubículo del grupo tratado (CME) respecto del grupo control (Suero).

observa que la recuperación no fue estadísticamente significativa al comparar ambos grupos en ninguno de los puntos del estudio ( $p \geq 0.05$ ).

### Smart

Se analizaron las imágenes captadas a través del Smart (Figura 1) y, en concreto, se estudió el «tiempo de permanencia» de los animales en la zona interior del cubículo. Se observó que la evolución de los animales tratados con células fue muy similar a la evolución de los animales controles. Al comparar estadísticamente el tiempo que los animales permanecen en el interior del cubículo durante todos los puntos del estudio (Figura 2), no se detectaron diferencias significativas entre los animales tratados con CME y los animales tratados con suero ( $p \geq 0.05$ ).

### Estudio macroscópico

Se analizaron todos los cerebros macroscópicamente con el fin de detectar posibles diferencias en el tamaño de la lesión. No se advirtieron diferencias en los tamaños de lesión entre los dos grupos experimentales (animales tratados con CME y animales tratados con suero) (Figura 3).

### Descripción histológica

Al finalizar el modelo se realizaron estudios histológicos utilizando las preparaciones teñidas con hematoxilina-eosina de la zona de lesión. No se detectaron cambios en el volumen de la misma al comparar el grupo trasplantado intravenosamente con CME con el grupo tratado con suero fisiológico.

Todos los animales mostraron en la zona de la lesión las típicas alteraciones asociadas a un daño cerebral traumático.

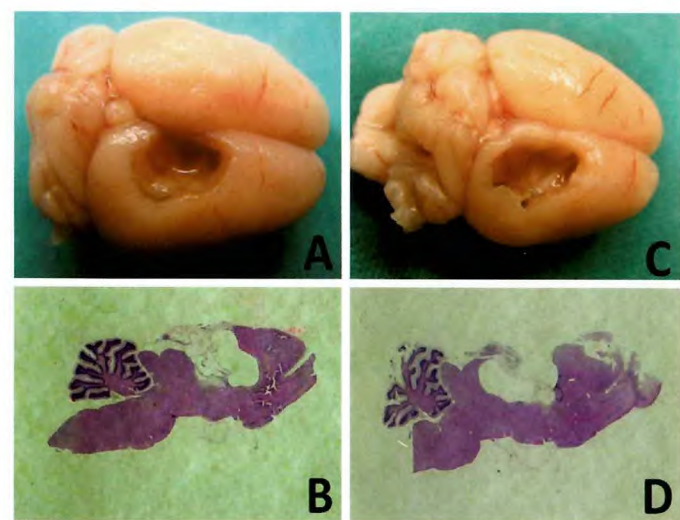


co grave, con la presencia de una gran cavidad necrótica, parcialmente invadida por macrófagos, células inflamatorias y algunos astrocitos reactivos. Las ratas pertenecientes al grupo tratado intravenosamente con CME no mostraron diferencias histológicas, dentro de la zona de lesión, respecto de los animales controles (Figura 4).

## Discusión

El trasplante de CME de la médula ósea puede recuperar los déficit funcionales que tienen lugar tras una lesión traumática de la médula espinal [17-19] o un daño cerebral en roedores [20]. También parece que las CME migran por el cerebro y se diferencian en neuronas y células gliales [19-22]. Varios factores, como la transdiferenciación, la inducción de la neurogénesis y la angiogénesis, la neuroprotección y la activación de los procesos neurorestaurativos endógenos, pueden formar parte de los beneficios que se relacionan con la administración de CME.

Se han realizado multitud de estudios tratando de discriminar cuál es el mejor momento y forma de administrar las células dentro de la primera semana, es decir, durante la fase aguda, tras producirse el trauma cerebral, para así optimizar al máximo el potencial terapéutico de las células trasplantadas. La mayoría de los estudios experimentales de terapia celular en TBI se han realizado utilizando inyecciones intravenosas de CME en fases agudas tras la lesión traumática (CME murinas y humanas), generalmente en un periodo de tiempo entre las 24 horas y 7 días que siguen al traumatismo, aparentemente con buenos resultados [14][22-26].



**Fig. 4.** Estudio macroscópico e histológico de las muestras de cerebro de los animales tratados intravenosamente con CME (A y B) y de los controles (C y D).

Con la administración intravenosa se ha observado recuperación funcional al menos hasta tres meses después de realizar los tratamientos. Las células se distribuyen por todo el cuerpo, localizándose algunas en la zona de lesión, y de ellas un porcentaje pequeño muestra fenotipos de células neurales o gliales [24][27]. Sin embargo, todavía quedan muchas variables que determinar para establecer todo el potencial que nos ofrecen estas células, como la dosis celular óptima, el momento de realización del tratamiento o la mejor vía de administración.

Pese a que los primeros ensayos con trasplantes autólogos de estas células en pacientes parecen ofrecer resultados prometedores [28], no cabe duda de que aún queda mucho para llegar a establecer los parámetros óptimos de administración y para sacar el mayor partido a las terapias celulares con CME.

Aunque la aplicación de técnicas de terapia celular con células madre adultas para tratar lesiones del Sistema Nervioso está aún en sus comienzos, existen indicios que sugieren su eficacia en el tratamiento del daño cerebral adquirido y en la literatura existen ya numerosas evidencias experimentales acerca de la utilidad del trasplante intravenoso de CME de la médula ósea dentro de los primeros días tras una lesión cerebral traumática [23-27][29][30], señalándose entre las ventajas de esta forma de tratamiento que es un método poco invasivo y fácilmente reproducible. Estas experiencias, sin embargo, no han sido confirmadas por otros grupos [31].

En nuestro laboratorio hemos demostrado recientemente la utilidad del trasplante intralesional de CME, en una fase tardía tras el TCE, para mejorar las secuelas neurológicas establecidas [21]. Esta técnica requiere una cirugía invasiva, y por esta razón, nuestro presente estudio fue realizado para comprobar si también existe eficacia terapéutica del trasplante de CME, cuando se utiliza la vía intravenosa en lugar de la administración local intracerebral.

El modelo de TCE desarrollado en el presente trabajo causa pérdida de tejido cerebral y deficiencias motoras graves, que son evidentes en todos los animales inmediatamente después de sufrir el trauma. Nos planteamos medir los posibles cambios neurológicos asociados a la administración intravenosa de CME por medio de dos pruebas de valoración de la función neurológica. Con dichas pruebas podemos ver que la terapia intravenosa con CME, dos meses después de la lesión cerebral grave, no tiene ningún tipo de efecto sobre la respuesta motora y sensorial de los animales tratados, y que además esta se corresponde con la respuesta de un animal al que solo se le ha administrado suero fisiológico y que se deja evolucionar el mismo periodo de tiem-



po. En el presente estudio, y de acuerdo con los objetivos planteados, no se consideró necesario tratar de identificar la supervivencia o diferenciación de las células trasplantadas, puesto que no se obtuvo ningún tipo de evidencia a favor de la eficacia de la administración intravenosa de CME para tratar las secuelas establecidas de un daño cerebral, ni tampoco ninguna diferencia macroscópica o microscópica de los cerebros analizados.

Prácticamente no hay evidencias de la capacidad beneficiosa de las células madre en fases más avanzadas de la lesión cerebral. En un estudio [32] se trasplantaron CME de la médula ósea intravenosamente en animales a los que un mes antes se les había producido una isquemia cerebral por oclusión de la arteria cerebral media. Se siguió la evolución de los animales durante 12 semanas, y se apreciaron mejorías sensoriales y motoras estadísticamente significativas en el test mNSS. Dichas observaciones apoyan los resultados previamente descritos por algunos autores en los que la administración intravenosa de CME, en fases precoces tras un TCE, disminuye los déficit funcionales respecto de animales control [17][24][27][33]. Quienes defienden esta estrategia terapéutica señalan que la administración intravenosa abarca un área mayor [24][25], lo que ayudaría a potenciar el efecto beneficioso de las células trasplantadas y su colonización intracerebral. En estos estudios se ha comprobado que la administración intravenosa de CME en una fase aguda tras el TCE promueve su integración en el cerebro de la rata, las células sobreviven y migran al área de lesión, aunque muy pocas de ellas llegan a adquirir fenotipos neurales, posiblemente porque la mayoría quedan retenidas en órganos de alta perfusión. Por otro lado, se ha visto que CME trasplantadas directamente en el parénquima del cerebro de ratas con TCE migran y expresan marcadores neuronales y gliales e inducen mejoras funcionales y neurológicas [34], aunque el número de células que sobreviven es muy bajo.

En estudios previos realizados por nuestro grupo, hemos comprobado que las CME administradas intracerebralmente, dos meses después del TCE, mejoran la función motora y sensorial de los animales trasplantados. Además, las CME trasplantadas sobreviven y tienen capacidad tanto para diferenciarse de elementos neurales como para activar la neurogénesis endógena [21]. Cabría preguntarse si este efecto se continúa en el tiempo, para lo que se hace necesario estudiar los efectos en fases más tardías, posiblemente al año de evolución de los animales.

Los resultados obtenidos en nuestro presente estudio muestran que la administración de CME por vía sistémica, en una fase crónica tras el daño cerebral traumático,

no tiene eficacia terapéutica, lo que puede ser explicado por las diferencias que existen en el cerebro sometido a una lesión traumática según los tiempos de evolución del daño cerebral. Durante los primeros días tras la lesión traumática hay rotura de la barrera hemato-encefálica, y por ello la colonización cerebral de las CME administradas puede resultar mucho más fácil que en fases tardías, de lesión crónicamente establecida, y cuando en el cerebro lesionado han desaparecido una serie de factores locales que generalmente se asocian a la fase aguda lesional. Dos meses después del trauma cerebral, la barrera hemato-encefálica se ha restablecido y las células encuentran una mayor dificultad para alcanzar la zona cerebral lesionada si son administradas por vía sistémica, lo que está de acuerdo con estudios previos de nuestro laboratorio, que demuestran tanto la tendencia de las CME a colonizar órganos de perfusión tras su administración sistémica [35], como la clara superioridad de esta forma de terapia celular si se administra localmente frente a la administración intravenosa [36]. Como conclusión del presente estudio, nuestros hallazgos sugieren la ineficacia de la terapia celular con CME si las células se administran por vía intravenosa en una fase tardía tras un daño cerebral traumático. ■

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehabil* 2006; 21:375-8.
2. Prieto R, Gutiérrez-González R, Pascual JM, Roda JM, Cerdán S, Matías-Guiu J, Barcia JA. Modelos experimentales de traumatismo craneoencefálico. *Neurocirugía* 2009; 20:225-44.
3. Friedenstein AJ, Gorskaja JF, Kulagina NN. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. *Exp Hematol* 1976; 4:267-74.
4. Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissue. *Science* 1997; 276:71-4.
5. Benayahu D, Akavia UD, Shur I. Differentiation of bone marrow stroma-derived mesenchymal cells. *Curr Med Chem* 2007; 14:173-9.
6. Dewaza M, Kanno H, Hoshino M, Cho H, Matsumoto N, Itokazu Y, *et al.* Specific induction of neuronal cells from bone marrow stromal cells and application for autologous transplantation. *J Clin Invest* 2004; 113 :1701-10.
7. Kotobuki N, Hirose M, Takakura Y, Ohgushi H. Cultured autologous human cells for hard tissue regeneration: prepa-



- ration and characterization of mesenchymal stem cells from bone marrow. *Artif Organs* 2004; 28:33-9.
8. Parr AM, Tator CH, Keating A. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells for the repair of central nervous system injury. *Bone Marrow Transpl* 2007; 40:609-19.
  9. Sánchez-Ramos J, Song S, Cardozo-Peláez F, Stedeford T, Willing A, Freemant B, *et al.* Adult bone marrow stromal cells differentiate into neural cells in vitro. *Exp Neurol* 2000; 164:247-56.
  10. Woodbury D, Schwarz EJ, Prockop DJ, Black IB. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate to neurons. *J Neurosci Res* 2000; 61:264-70.
  11. Zurita M, Aguayo C, Oya S, Vaquero J. Implicación de factores neurotróficos en la transdiferenciación neuronal de células madre mesenquimales adultas. *Mapfre Medicina* 2007; 18:201-8.
  12. Zurita M, Vaquero J, Oya S, Bonilla C, Aguayo C. Neurotrophic Schwann-cell factors induce neural differentiation of bone marrow stromal cells. *Neuroreport* 2007; 18:1713-7.
  13. Zurita M, Bonilla C, Otero L, Aguayo C, Vaquero J. Neural transdifferentiation of bone marrow stromal cells obtained by chemical agents is a short-time reversible phenomenon. *Neurosci Res* 2008; 60:275-80.
  14. Chen J, Li Y, Wang L, Zhang X, Lu D, Lu M, Chopp M. Therapeutic benefit of intravenous administration of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats. *Stroke* 2001; 32:1005-11.
  15. Lu D, Mahmood A, Wang L, Li Y, Lu M, Chopp M. Adult bone marrow stromal cells administered intravenously to rats after traumatic brain injury migrate into brain and improve neurological outcome. *Neuroreport* 2001; 12:559-63.
  16. Mahmood A, Lu D, Wang L, Li Y, Lu M, Chopp M. Treatment of traumatic brain injury in female rats with intravenous administration of bone marrow stromal cells. *Neurosurgery*. 2001; 49:1196-203.
  17. Chopp M, Li Y. Treatment of neural injury with marrow stromal cells. *Lancet Neurol* 2002; 1:92-100.
  18. Ankeny DP, Mc Tigue DM, Jakeman LB. Bone marrow transplants provide tissue protection and directional guidance for axons after contusive spinal cord injury in rats. *Exp Neurol* 2004; 190:17-31.
  19. Zurita M, Vaquero J, Bonilla C, Santos M, De Haro J, Oya S, Aguayo C. Functional recovery of chronic paraplegic pigs after autologous transplantation of bone marrow stromal cells. *Transplantation* 2008; 86:845-53.
  20. Li Y, Chopp M. Marrow stromal cell transplantation in stroke and traumatic brain injury. *Neurosci Lett* 2009; 456:120-3.
  21. Bonilla C, Zurita M, Otero L, Aguayo C, Vaquero J. Delayed intralesional transplantation of bone marrow stromal cells increases endogenous neurogenesis and promotes functional recovery after severe traumatic brain injury. *Brain Inj* 2009; 23:760-9.
  22. Qu C, Mahmood A, Lu D, Goussev A, Xiong Y, Chopp M. Treatment of traumatic brain injury in mice with marrow stromal cells. *Brain Res* 2008; 1208:234-9.
  23. Lu D, Mahmood A, Wang L, Li Y, Lu M, Chopp M. Adult bone marrow stromal cells administered intravenously to rats after traumatic brain injury migrate into brain and improve neurological outcome. *Neuroreport* 2001; 12:559-63.
  24. Mahmood A, Lu D, Chopp M. Intravenous administration of marrow stromal cells (MSCs) increases the expression of growth factors in rat brain after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2004; 21:33-9.
  25. Mahmood A, Lu D, Lu M, Chopp M. Treatment of traumatic brain injury in adult rats with intravenous administration of human bone marrow stromal cells. *Neurosurgery* 2003; 53:697-702.
  26. Mahmood A, Lu D, Wang L, Li Y, Lu M, Chopp M. Treatment of traumatic brain injury in female rats with intravenous administration of bone marrow stromal cells. *Neurosurgery*. 2001; 49:1196-203.
  27. Lu J, Moomchala S, Moore XL, Ng KC, Tan MH, Lee LK, *et al.* Adult bone marrow cells differentiate into neural phenotypes and improve functional recovery in rats following traumatic brain injury. *Neurosci Lett* 2006; 398:12-7.
  28. Zhang ZX, Guan LX, Zhang K, Zhang Q, Dai LJ. A combined procedure to deliver autologous mesenchymal stromal cells to patients with traumatic brain injury. *Cytherapy* 2008; 10:134-9.
  29. Mahmood A, Lu D, Qu C, Goussev A, Chopp M. Human marrow stromal cell treatment provides long-lasting benefit after traumatic brain injury in rats. *Neurosurgery* 2005; 57:1026-31.
  30. Mahmood A, Lu D, Qu C, Goussev A, Chopp M. Long-term recovery after bone marrow stromal cell treatment of traumatic brain injury in rats. *J Neurosurg* 2006; 104:272-7.
  31. Harting MT, Jiménez F, Xue H, Fischer UM, Baumgartner J, Dash PK, *et al.* Intravenous mesenchymal stem cell therapy for traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2009; 110:1189-97.
  32. Shen LH, Li Y, Chen J, Zacharek A, Gao Q, Kapke A, *et al.* Therapeutic benefit of bone marrow stromal cells administered 1 month after stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007; 27:6-13.
  33. Mahmood A, Lu D, Qu C, Goussev A, Chopp M. Treatment of traumatic brain injury with a combination therapy



of marrow stromal cells and atorvastatin in rats. *Neurosurg* 2007; 60:546-53.

34. Mahmood A, Lu D, Wang L, Chopp M. Intracerebral transplantation of marrow stromal cells cultured with neurotrophic factors promotes functional recovery in adult rats subjected to traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2002; 19:1609-17.

35. De Haro J, Zurita, Ayllón L, Vaquero J. Detection of <sup>111</sup>In-oxine-labeled bone marrow stromal cells after intravenous or intralesional administration in chronic paraplegic rats. *Neurosci Lett* 2005; 377:7-11.

36. Vaquero J, Zurita M, Oya S, Santos M. Cell therapy using bone marrow stromal cells in chronic paraplegic rats: systemic or local administration? *Neurosci Lett* 2006; 398:129-34.

---

#### Conflicto de intereses

Los autores hemos recibido ayuda económica de FUNDACIÓN MAPFRE para la realización de este trabajo. No hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial o de FUNDACIÓN MAPFRE.



# La Clasificación Internacional de Funcionamiento (CIF) en la elaboración de un protocolo de evaluación del daño cerebral

## The International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) for the development of an assessment protocol in brain injury patients

Terradillos E <sup>1</sup>, Solesio-Jofre E <sup>2</sup>, Benito M <sup>1</sup>, Castrillo A <sup>1</sup>, Mangas B <sup>1</sup>, Almería A <sup>1</sup>, Vicario A <sup>1</sup>, Paúl N <sup>3</sup>, López Pascua C <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro de Tratamiento de la Lesión Cerebral (LESCER), Madrid, España. <sup>2</sup> Motor Control Laboratory. Research Centre for Movement Control and Neuroplasticity. Department of Biomedical Kinesiology. Katholieke Universiteit Leuven, Bélgica. <sup>3</sup> Departamento de Psicología Básica I. Universidad Complutense de Madrid.

Esta investigación ha sido financiada por FUNDACIÓN MAPFRE

### Resumen

**Objetivo:** Evaluar la eficacia de un programa de rehabilitación individualizado (PRI) basado en la CIF en pacientes con accidentes cerebrovasculares (ACV).

**Material y método:** Treinta y seis pacientes con ACV fueron sometidos a PRI según sus capacidades preservadas y factores personales. Se evaluaron distintas áreas antes y después del PRI con la CIF y otras escalas. Se compararon las diferentes puntuaciones pre y post tratamiento de las funciones corporales, actividades y factores ambientales. La muestra se dividió en dos grupos según tuvieran una evolución del ACV mayor o menor de cinco años.

**Resultados:** Encontramos mejor respuesta al tratamiento en pacientes con menos de cinco años de evolución y obtuvimos correlaciones significativas entre actividades relacionadas con andar, hablar y comer, así como en aquellas funciones implicadas en dichas actividades como la recepción y expresión de lenguaje, las funciones integradoras del lenguaje y la fuerza muscular.

**Conclusión:** Un PRI basado en la CIF como herramienta clínica mejora tanto el grado de funcionalidad como la autonomía en los pacientes con ACV.

### Palabras clave:

Ictus, CIF, neuro-rehabilitación, transdisciplinaridad, entorno.

### Abstract

**Objective:** To evaluate the effectiveness of an individualized rehabilitation program (PRI) based on the ICF in stroke patients.

**Material and method:** Thirty-six subjects with stroke underwent a PRI based on their preserved capacities, personal and contextual factors. Assessment was focused on different rehabilitation areas before and after the PRI with the CIF and different scales. We compared pre- and post-treatment punctuations regarding body functions, activities and environmental factors. The sample was divided into two groups: less than five and more than five years after stroke.

**Results:** We observed greater treatment response in patients with less than five years of evolution. It was obtained high correlations between activity items related to walking, speaking and eating, as well as in body function items involved in reception and expression of language, integrative language functions and body muscles strength.

**Conclusion:** The development of a PRI based on the ICF as a clinical tool improves the degree of functionality and autonomy in patients with stroke.

### Key words:

Stroke, ICF, neuro-rehabilitation, transdisciplinarity, environment.

### Correspondencia

E. Terradillos Azpiroz  
Centro LESCER. Avda. Fuentelarreina, 12. 28035. Madrid. España  
estiterra@hotmail.com



## Introducción

El daño cerebral sobrevenido (DCS), concretamente las enfermedades cerebrovasculares, tiene especial relevancia en nuestra sociedad por ser la tercera causa de mortalidad actual y la primera causa de discapacidad permanente en la edad adulta. Su incidencia asciende a 190/100.000 habitantes / año, de los cuales un 50% requiere asistencia sanitaria y un 44% permanece con dependencia funcional. Las secuelas afectan al funcionamiento motor, rendimiento cognitivo, comportamiento o funcionamiento psicosocial, con graves consecuencias en actividades socio-laborales cotidianas. La Organización Mundial de la Salud define el ictus o accidente cerebro-vascular (ACV) como una enfermedad cerebrovascular con «signos clínicos de trastornos focales de la función cerebral, que se desarrollan rápidamente, con síntomas que duran 24 horas o más o que llevan a la muerte, sin otra causa aparente que un origen vascular» [1]. Los ACV tienen etiologías diversas, tales como hemorragias por rotura de aneurismas o malformaciones arteriovenosas, trombosis o hemorragias intraparenquimatosas.

La neurorrehabilitación es un abordaje terapéutico basado en el trabajo transdisciplinar que acompaña al paciente y a sus familiares. El objetivo es disminuir el grado de discapacidad provocado por los déficits cognitivo-motores, estimulando la recuperación mediante estrategias compensatorias dirigidas a minimizar el impacto de dichos déficits [2-4].

Con objeto de confeccionar un plan terapéutico personalizado son necesarias pruebas que permitan cuantificar y cualificar los avances terapéuticos de los pacientes. Dichos protocolos de valoración se centran en las actividades del paciente en su entorno actual (rendimiento) y en su nivel de funcionamiento más alto en un ambiente neutral (capacidad) [5]. En este contexto, la Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud (CIF) [6] se centra en el re-aprendizaje de habilidades, la valoración de los factores personales del paciente, su entorno y actividades. Se trata de una modificación de la Clasificación Internacional de Deficiencias, Discapacidades y Minusvalías (CIDDM), que constituye una herramienta idónea para valorar la situación inicial de los pacientes con ACV, su evolución y establecer criterios de cambio en las diferentes fases del proceso rehabilitador.

El objetivo del presente estudio es evaluar la eficacia del Plan de Rehabilitación Individualizado (PRI), que se centra en las consecuencias de la lesión, características personales, entorno familiar y socio-laboral, planteando objetivos a corto, medio y largo plazo, para demostrar su utilidad dentro del contexto clínico neurorrehabilitador en la mejora de las directrices de evaluación y tratamiento de pacientes con ACV.

## Pacientes y metodología

La muestra estuvo compuesta por 36 pacientes diagnosticados de ACV (hemorrágicos o isquémicos y procesos hipóxicos) pertenecientes a un programa de neurorrehabilitación en el Centro LESCER de Madrid. El grupo de pacientes con evolución inferior a cinco años estaba compuesto por un grupo de 24 personas, con una edad media de 64 (DE: 11) años y una evolución media de 25 (DE: 9) meses. Por su parte, el grupo de mayor evolución lo formaban 12 pacientes con una edad media de 65 (DE: 18) años y una evolución de 112 (DE: 48) meses. Se excluyeron aquellos pacientes con edad fuera del intervalo entre 40 y 88 años, con lengua materna distinta al castellano, alteraciones psiquiátricas o neurológicas previas al ACV, consumo prolongado de sustancias psicoactivas previo al ACV o que mostraran déficits sensoriales severos (auditivos o visuales). Todos los participantes dieron consentimiento informado por escrito para participar en la presente investigación.

### Diseño del estudio, procedimiento y técnicas de valoración

Los sujetos del estudio participaron en un programa de rehabilitación individualizado que llevó a cabo una evaluación previa al tratamiento para determinar la línea base y otra evaluación posterior.

Las medidas previas al tratamiento aplicaron el *Core Set* abreviado para el ictus ([www.icf-research-branch.org](http://www.icf-research-branch.org)) que hace referencia al espectro clínico [7]; por otra parte, se aplicaron también un conjunto de pruebas de evaluación homologadas que se correspondían con los déficits valorados previamente con la CIF según sus baremos acordes al grado de gravedad (0 no hay problema; 1 problema ligero; 2 problema moderado; 3 problema grave; 4 problema completo) (Tabla 1).

Las puntuaciones obtenidas de la CIF y de las respectivas pruebas permitieron obtener una situación inicial del paciente según su actividad real, teniendo en cuenta tanto sus estructuras y funciones corporales alteradas y preservadas como los factores contextuales (facilitadores y barrera) que le rodeaban.

Basándonos en el modelo biopsico-social de la CIF que contemplaba tanto las secuelas funcionales del paciente, como el nivel de participación en las actividades de su vida diaria [8], el programa de rehabilitación se trazó de manera individualizada. Dicho programa estuvo centrado no solo en los principales impedimentos (estructurales y en funciones corporales) y la repercusión de los mismos (actividades y participación), sino también en las capacidades preservadas, ya que estas pueden servir como elemento facilitador en el proceso rehabilitador. Asimismo, se consideraron los



**Tabla 1. Core Set abreviado para el ictus de la CIF y su correspondencia con baterías y pruebas homologadas**

Código CIF	Título de la categoría CIF	Batería/ Test
Categorías del componente «Funciones Corporales»		
b110	Funciones de la conciencia	GOS
b1100	Nivel de conciencia	
b1101	Continuidad de la conciencia	
b1102	Cualidad de la conciencia	
b114	Funciones de la orientación	TBR
b1140	Orientación respecto al tiempo	
b1141	Orientación respecto al espacio	
b1142	Orientación respecto a la persona	
b167	Funciones mentales del lenguaje	BDAE
b1670	Recepción del lenguaje	
b16700	Recepción del lenguaje oral	
b16701	Recepción del lenguaje escrito	
	-Índice <sub>3</sub> -Identificación palabras	
	-Índice <sub>5</sub> -Fonética: reconocimiento palabras	
b16702	Recepción de lenguaje de signos	
b1671	Expresión del lenguaje	
b16710	Expresión del lenguaje oral	
	-Índice <sub>1</sub> -Agilidad oral: agilidad no verbal	
	-Ind. <sub>2</sub> : Agilidad oral_ agilidad verbal	
	-Índice <sub>7</sub> -Denominación	
b16711	Expresión del lenguaje escrito	
	-Ind. <sub>2</sub> : mecánica de la escritura_ elección de las letras	
	-Índice <sub>6</sub> -Dictado: formas irregulares comunes	
b16712	Expresión de lenguaje de signos	
	-Índice <sub>2</sub> -Praxis: gestos convencionales	
	-Índice <sub>3</sub> -Praxis: uso simulado de objetos	
	-Índice <sub>4</sub> -Praxis: bucofacial/ respiratoria	
b1672	Funciones integradoras del lenguaje	
b730	Funciones relacionadas con la fuerza muscular	Daniels
b7300	Fuerza de músculos aislados o de grupos de músculos	
b7301	Fuerza de los músculos de una extremidad	
b7302	Fuerza de los músculos de un lado del cuerpo	
b7303	Fuerza de los músculos de la mitad inferior del cuerpo	
b7304	Fuerza de los músculos de todas las extremidades	
b7305	Fuerza de los músculos del tronco	
b7306	Fuerza de los músculos de todo el cuerpo	
Categorías del componente «Estructuras Corporales»		
s110	Estructura del cerebro	

(Continúa en página siguiente)



(Viene de página anterior)

Código CIF	Título de la categoría CIF	Batería/ Test
<b>Categorías del componente «Actividades y Participación»</b>		
d330	Hablar	BDAE
d450	Andar	
d4500	Andar distancias cortas	10 Metres Walk Test
d4501	Andar distancias largas	6 Minutes Walk Test
d4502	Andar sobre diferentes superficies	mEFAP
d4503	Andar sorteando obstáculos	mEPAP
d530	Higiene personal relacionada con los procesos de excreción	FIM
d5300	Regulación de la micción	
d5301	Regulación de la defecación	
d5302	Cuidado menstrual	
d550	Comer	FIM
<b>Categorías del componente «Factores Ambientales»</b>		
e310	Familiares cercanos	

GOS: Glasgow Outcome Scale; TBR: Test Barcelona Revisado; BDAE: Boston Diagnostic Aphasia Examination; Daniels: Daniels and Worthingham's Muscle Testing; mEFAP: Modified Emory Functional Ambulation Profile; FIM: Functional Independence Measure.

factores personales y los factores contextuales (entorno familiar y socio-laboral) para el planteamiento de objetivos. Dichos objetivos fueron reevaluados mensualmente con el fin de determinar logros, plantear nuevos objetivos y analizar los problemas encontrados para la consecución de los mismos. La duración total del PRI fue de seis meses, con una media de 10 sesiones individuales semanales. En la evaluación postratamiento se siguió el mismo procedimiento que para la toma de medidas pretratamiento.

#### Análisis estadísticos

Para la realización del análisis de datos se utilizó el paquete estadístico SPSS sobre nuestro diseño de medidas repetidas. Se llevó a cabo la separación de la muestra en dos grupos en función del tiempo de evolución de la lesión: menor de cinco años, mayor de cinco años. Ambos grupos recibieron el mismo tratamiento estadístico: la comparación de medias entre las diferentes puntuaciones pre y post tratamiento mediante la prueba t de Student para muestras relacionadas. Una vez calculadas las diferencias de medias pre-post, seleccionamos aquellos ítems CIF en los que obtuvimos diferencias significativas ( $p \leq 0,05$ ). A continuación, calculamos correlaciones entre aquellos ítems significativos

(por una lado, para las medidas pre-tratamiento, y por otro, para las medidas post-tratamiento) mediante el coeficiente de correlación de Pearson ( $p \leq 0,01$ ). Cabe destacar que no fue posible calcular dichas correlaciones para el grupo con evolución de la lesión mayor a cinco años dado que únicamente obtuvimos diferencia de medias para un solo ítem.

#### Resultados

En los pacientes con una evolución superior a cinco años obtuvimos, comparando las medias entre antes y después del tratamiento, diferencias estadísticamente significativas, mejorando las puntuaciones en la función mental del lenguaje del *Core Set* de la CIF después del tratamiento ( $p < 0,03$ ). Por su parte, en los pacientes con evolución inferior a cinco años, encontramos diferencias significativas de las medias entre antes y después del tratamiento con mejora de puntuaciones de las actividades de hablar ( $p < 0,01$ ), comer ( $p < 0,016$ ) y andar distancias largas ( $p < 0,005$ ), sobre diferentes superficies ( $p < 0,001$ ) o sorteando obstáculos ( $p < 0,008$ ). De igual modo mejoraron las puntuaciones de las funciones corporales como la recepción del lenguaje oral ( $p < 0,003$ ) y escrito ( $p < 0,01$ ); la expresión del lenguaje oral ( $p < 0,015$ ), escrito ( $p < 0,007$ ) y de signos ( $p < 0,028$ ), y



la fuerza de los músculos de un lado del cuerpo ( $p < 0,03$ ) y de la mitad inferior del cuerpo ( $p < 0,031$ ).

Tras el tratamiento, la actividad de hablar correlacionó significativamente con las funciones mentales del lenguaje y específicamente con la recepción del lenguaje oral ( $p < 0,000$ ) y escrito ( $p < 0,001$ ); la expresión del lenguaje oral ( $p < 0,000$ ), escrito ( $p < 0,000$ ) y de signos ( $p < 0,000$ ), y con las funciones integradoras del lenguaje ( $p < 0,000$ ). También se obtuvieron correlaciones significativas entre diferentes actividades relacionadas con la marcha: andar distancias largas correlacionó con andar sobre diferentes superficies ( $p < 0,000$ ) y con andar sorteando obstáculos ( $p < 0,000$ ). A su vez, andar sobre diferentes superficies correlacionó con andar sorteando obstáculos ( $p < 0,000$ ). Estas mismas actividades de andar mostraron correlación con las funciones relacionadas con la fuerza muscular; andar distancias largas correlacionó con la fuerza muscular de un lado del cuerpo ( $p < 0,002$ ), de la mitad inferior del cuerpo ( $p < 0,000$ ), de los músculos de todas las extremidades ( $p < 0,001$ ) y de los músculos de todo el cuerpo ( $p < 0,003$ ). De igual modo, andar sobre diferentes superficies correlacionó significativamente con la fuerza de los músculos de un lado del cuerpo ( $p < 0,002$ ), de la mitad inferior del cuerpo ( $p < 0,000$ ), de los músculos de todas las extremidades ( $p < 0,000$ ), de los músculos del tronco ( $p < 0,001$ ) y de los músculos de todo el cuerpo ( $p < 0,000$ ). La actividad de andar sorteando obstáculos correlacionó significativamente con la fuerza muscular de un lado del cuerpo ( $p < 0,000$ ), de la mitad inferior del cuerpo ( $p < 0,000$ ), de los músculos de todas las extremidades ( $p < 0,000$ ), de los músculos del tronco ( $p < 0,001$ ) y con la fuerza de los músculos de todo el cuerpo ( $p < 0,000$ ). Igualmente, tras el tratamiento se obtuvo correlación significativa entre la actividad de comer y la fuerza de los músculos de un lado del cuerpo ( $p < 0,007$ ).

## ■ Discusión

El presente estudio tiene especial relevancia dado que muestra resultados de gran utilidad tanto para el diseño de programas de rehabilitación eficaces, como para la mejora de las directrices de evaluación y tratamiento en pacientes con ACV, todo ello basado en la inclusión de la CIF dentro del contexto clínico neurorrehabilitador.

La escisión de la muestra en dos grupos, según los años de evolución de la lesión, vino justificada por la diferente respuesta al tratamiento que los pacientes con ACV muestran dependiendo del tiempo de evolución de la enfermedad. Una rehabilitación intensiva y precoz es fundamental ya que los mejores resultados se obtienen los dos primeros años tras la lesión [9]. De este modo, la práctica clínica es-

tablece que pacientes con menos de cinco años de evolución responden significativamente mejor al tratamiento que pacientes con más de cinco años de evolución, de ahí que no consideramos adecuado incluir a pacientes con distinta evolución temporal dentro del mismo grupo.

Los resultados obtenidos constatan que pacientes con menos de cinco años de evolución de la enfermedad responden significativamente mejor al tratamiento que pacientes con más de cinco años de evolución. De hecho, estos últimos apenas muestran mejoría tras el tratamiento salvo en las funciones del lenguaje referentes a la comprensión oral incluyendo la discriminación de palabras, órdenes y el material ideativo complejo. En cambio, el grupo de pacientes con evolución menor a cinco años obtiene mejoría significativa tras el tratamiento en actividades relacionadas con andar, hablar y comer, así como en funciones implicadas en dichas actividades tales como la recepción de lenguaje (oral y escrito), expresión de lenguaje (oral, escrito y de signos), funciones integradoras del lenguaje y fuerza de los músculos del cuerpo.

Estudios previos han evidenciado que los programas de rehabilitación en pacientes con daño cerebral tienen un efecto positivo sobre el progreso funcional, el nivel de independencia, el estatus laboral o del descenso de cuidado, y mejora de la calidad de vida [10]. En este sentido, una rehabilitación intensiva y precoz es fundamental, especialmente si tenemos en cuenta que a través de la rehabilitación se consigue un aumento en la calidad de vida de los pacientes y logros más notables que los derivados de la recuperación espontánea [11]. El aumento en la participación y grado de funcionalidad en las actividades descritas para el grupo de sujetos con menos de cinco años de evolución del ACV evidencia que en las actividades de andar, hablar y comer se encuentran implicadas funciones motoras para el desempeño de las actividades básicas de la vida diaria, lo que constituye uno de los principales objetivos en las primeras etapas de rehabilitación de todo PRI.

Tras el tratamiento obtuvimos correlaciones significativas entre ítems de distintas actividades y funciones corporales. Los ítems referidos a 'andar' y 'comer' correlacionaron con funciones de la fuerza de los músculos. Una explicación plausible puede ser que dado que las actividades de andar y comer conllevan aspectos motores comunes y son determinantes en la vida diaria del paciente, su automatización puede ser más efectiva, mejorando tras el tratamiento y aumentando el grado de participación. Con todo ello podemos concluir que el tratamiento sobre las actividades funcionales mejora significativamente las funciones corporales que están estrechamente ligadas a dicha actividad.



Destacamos la efectividad del PRI para la actividad de 'hablar' y las funciones del lenguaje implicadas en ella, concretamente: la recepción del lenguaje de signos; las funciones mentales necesarias para la producción de mensajes en lenguajes que utilizan signos hechos con las manos y otros movimientos; y las funciones mentales necesarias para organizar la información de los diferentes dominios del lenguaje. Todas ellas mejoraron tras el PRI, lo que pone de manifiesto que la terapia del lenguaje debe basarse en objetivos reales para aumentar el nivel de actividad/participación en la vida del paciente [12]. En esta línea, estudios previos acerca de la relación entre el ambiente y el tratamiento de la afasia han puesto de manifiesto que la generalización contextual implica la adquisición de conocimientos contextuales durante la terapia, además de los propiamente relacionados con las funciones lingüísticas alteradas en la afasia. Esto significa que para aprovechar al máximo dicha generalización, se requieren modificaciones terapéuticas y del ambiente enfocadas hacia la uniformidad entre ambas [13].

Asimismo, el hecho de que se obtenga una correlación entre la expresión de lenguaje de signos y la actividad de hablar tanto para las medidas pre como para las post tratamiento es indicativo de que los gestos están involucrados en el proceso de recuperación léxica [14]. Del mismo modo, la actividad de hablar correlaciona con las funciones integradoras del lenguaje, lo que apoya estudios previos que sugieren que los gestos pueden jugar un papel muy importante en la conceptualización del mensaje para ser verbalizado [15]. Por tanto, el gesto puede desempeñar un papel crucial, no solo en la producción del habla, sino también en la actividad cognitiva más general [16].

Finalmente, y aunque no sea el objetivo principal del presente trabajo, cabe destacar que el hecho de haber obtenido los mismos resultados significativos a partir de la CIF y de las correspondientes pruebas y escalas de valoración constata la intrínseca relación entre determinados ítems de la CIF y de baterías de evaluación estandarizadas, siendo su utilización conjunta especialmente ventajosa en el diseño de un PRI y en la valoración de los logros conseguidos.

Concluimos que el PRI desarrollado de acuerdo a la CIF ha sido eficaz en pacientes con DCS. Por tanto, la CIF se constituye como una herramienta imprescindible para valorar la situación inicial de los pacientes con DCS, su evolución y establecer criterios de cambio en las diferentes fases del proceso rehabilitador. Dentro de este entorno transdisciplinar, la CIF proporciona una sistematización del trabajo en equipo al englobar aspectos como son las actividades y participación, los factores ambientales y las funciones y es-

tructuras corporales del paciente, siendo su uso extensible a otros contextos sociales y educativos. ■

### Agradecimientos

Agradecemos a FUNDACIÓN MAPFRE la ayuda de investigación concedida para el desarrollo del presente proyecto.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asplund K, Tuomilehto J, Stegmayr B, Wester PO, Tunstall-Pedoe H. Diagnostic criteria and quality control of the registration of stroke events in the MONICA project. *Acta Med Scand* 1988; 728:26-39.
2. Cicerone KD, Dahlberg C, Kalmar K, Langenbahn DM, Malec JF, Bergquist TF, *et al.* Evidence-based cognitive rehabilitation: recommendations for clinical practice. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81:1596-615.
3. Cicerone KD, Dahlberg C, Malec JF, Langenbahn DM, Felicetti T, Kneipp S, *et al.* Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86:1681-92.
4. Evans CC, Sherer M, Nakase-Richardson R, Mani T, Irby JW. Evaluation of an interdisciplinary team intervention to improve therapeutic alliance in post-acute brain injury rehabilitation. *J Head Trauma Rehabil* 2008;23:329-38.
5. Bilbao A, Kennedy C, Chatterjic S, Üstün B, Vázquez-Barquero JL, Barth J. The ICF: Applications of the WHO model of functioning, disability and health to brain injury rehabilitation. *Neuro Rehabil* 2003; 18:239-50.
6. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Geneva: Author; 2001.
7. Geyh S, Cieza A, Schouten J, Dickson H, Frommelt P, Omar Z, *et al.* ICF core sets for stroke. *J Rehabil Med* 2004; 44(suppl):135-41.
8. Aldea A, Terradillos E, Terriza E. La CIF (Clasificación Internacional Funcional): Revisión en clave logopédica. En: Gallardo B, Moreno V (eds.). *Estudios de Lingüística Clínica: Aplicaciones clínicas*. Madrid: Editorial Academia; 2010. p. 7-28.
9. Wood RL, McCrea JD, Wood LM, Merriman RN. Clinical and cost effectiveness of post acute neurobehavioural rehabilitation. *Brain Inj* 1999; 13:69-88.
10. Malec JF, Basford JS. Postacute brain injury rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77:198-207.
11. Ashley M, Persel C. Traumatic brain injury recovery rates in post-acute rehabilitation: spontaneous recovery or treatment? *J Rehabil Outcome Measure* 1999; 3:15-21.



12. Duchan J, Black M. Progressing toward life goals: A person-centered approach to evaluating therapy. *Topics in Language Disorders*. 2001; 22:37-49.
13. McClung JS, Rothi LJ, Nadeau SE. Ambient experience in restitutive treatment of aphasia. *Front Hum Neurosci* 2010; 4:183.
14. Krauss RM, Chen Y, Gottesman RF. Lexical gestures and lexical access: A process model. En: D. McNeill (ed.). *Language and gesture*. New York: Cambridge University Press; 2000. p. 261-83.
15. McNeill, D. *Gesture and thought*. Chicago: University of Chicago Press; 2005.
16. Alibali MW, Kita S, Young A. Gesture and the process of speech production: We think, therefore we gesture. *Lang Cogn Proc* 2000;15:593-613.

---

#### Conflicto de intereses

Los autores hemos recibido ayuda económica de FUNDACIÓN MAPFRE para la realización de este trabajo. No hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial o de FUNDACIÓN MAPFRE.



F Forriol

## Jacques Arlet. 1940-

### Epónimos asociados

**Clasificación de Arlet-Ficat:** para la necrosis de la cabeza femoral (Figura 1) (Figura 2).

### Biografía

Jacques Arlet creció en el este de Francia y en París, despertando su interés por la reumatología durante su formación en el hospital Purpan de Toulouse, donde había una unidad de la especialidad. Desarrolló toda su actividad como reumatólogo hospitalario y los últimos 30 años como profesor de reumatología en la Facultad de Medicina de

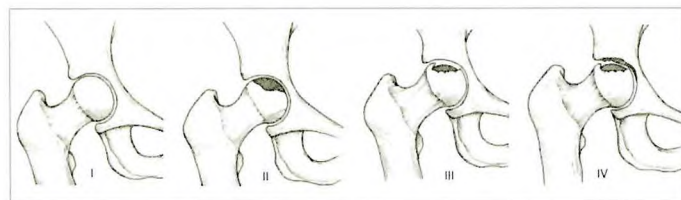


Fig. 1. Clasificación de la necrosis cefálica del fémur.

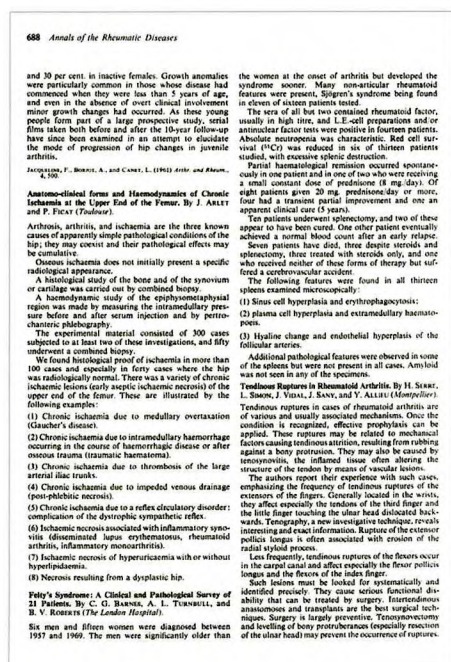


Fig. 2. Primera publicación de la clasificación de Ficat-Arlet en un resumen en inglés (Ann Rheum Dis 1970; 29:688).

Toulouse. Apasionado del senderismo y de la pintura además de seguidor apasionado del novelista belga Georges Simenon, en cuyas novelas «muchos de los personajes (...) son médicos. A Simenon le gustaban los médicos y tenía muchos médicos en su círculo de amigos. Hice, por diversión, el análisis de los personajes médicos en un centenar de textos de Simenon. Retrató todo tipo de médicos, médicos de cabecera, forenses, hospitalarios, etc., maravillosamente».

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arlet J, Ficat P. Anatomico-clinical forms and haemodynamics of chronic ischaemia at the upper end of the femur. Ann Rheum Dis 1970; 29:688.

## Charles-Édouard Brown-Séquard. 1817-1894

### Epónimos asociados

**Síndrome de Brown-Sequard:** hemisección de la médula espinal con alteraciones neurológicas por debajo de la lesión: parálisis y pérdida de la sensibilidad discriminativa y articular ipsilateral y de la sensibilidad termo-analgesia contralateral.

### Biografía

La vida de Charles-Édouard Brown-Séquard fue rica en movimiento y avatares, lejos de la tranquilidad necesaria al investigador [1][2]. Nació en Isla Mauricio, donde su padre, nacido en Filadelfia aunque de origen irlandés, fue un oficial de la marina estadounidense, que murió en un naufragio antes de nacer Charles-Édouard. Por eso adoptó el apellido de su madre en 1846, aunque no lo legalizó hasta 1858.

Acompañado de su madre, se trasladó a París para ser escritor, pero finalmente se inclinó por la medicina. Al finalizar la carrera trabajó con Trousseau Armand (1801-1867) y Henri Louis Roger (1809-1891), dos de los médicos más famosos del momento, pero abandonó la clínica para dedicarse a la fisiología. Al morir su madre, en 1843, entró en un largo periodo de confusión, volviendo a Isla Mauricio, pero, al ver que allí no tenía posibilidad para desarrollarse, regresó a París, donde se doctoró en 1846.



Realizaba sus experimentos en su apartamento, donde también alojaba a los animales. Trabajó con Pierre Rayer (1793-1867) en la fisiología de la digestión y del jugo gástrico. Entre 1843 y 1856 se dedicó al estudio de la vasomotricidad, que sería de gran utilidad a Claude Bernard. Sin embargo, pasaría a la posterioridad por la hemisección medular, descrita en su tesis, viendo que después de seccionar los cordones posteriores de la médula espinal en los vertebrados de sangre fría, las aves y los mamíferos, persistía la sensibilidad por debajo de la sección. También señaló la facilidad con la que había encontrado que la sensibilidad se transmite de un lado de la médula a la otra. En publicaciones posteriores estableció que la hemisección de la médula iba seguida de pérdida de la sensibilidad en el lado opuesto del cuerpo y se mantenía, e incluso aumentaba, en el mismo lado.

Para reducir sus gastos, bebía café sin cesar y eliminaba cualquier alimento, trabajando 18 horas diarias hasta que cayó gravemente enfermo por la infección de una herida por una punción en la sala de disección. Esto, unido a sus ideas revolucionarias, le llevó a Norteamérica. Embarcó, sin saber inglés, con una carta de recomendación de su amigo, el patólogo, neurocirujano y antropólogo Pierre Paul Broca (1824-1880), con la que se ofreció a la Universidad de Pensilvania. En Filadelfia a duras penas se ganaba la vida dando conferencias y enseñando francés.

Después de casarse en Boston, volvió a París en 1853, aunque, al no conseguir un puesto de trabajo adecuado, decidió seguir rumbo a Isla Mauricio. Allí organizó el tratamiento y control de la grave epidemia de cólera de 1854. Ingirió material vomitado por las víctimas para probar la eficacia del opio como tratamiento y escribió los síntomas que iba notando, tomando grandes dosis de láudano que a punto estuvieron de llevarle a la muerte.

Regresó a París, de nuevo, en 1855, estableciéndose como neurólogo gracias al préstamo de Pierre François Rayer Oliva (1793-1867), y dispuso de un estimulador eléctrico que aplicaba a sus pacientes. La observación de convulsiones en los conejillos de Indias actuando en la médula espinal le llevó a trabajar con la epilepsia, introduciendo el bromuro para su tratamiento, según lo sugerido por *sir* Charles Locock (1799-1875) en 1857.

En 1856 volvió a dar clases en Boston y súbitamente decidió vivir en Inglaterra, donde enseñó y trabajó en el Hospital Nacional para Paralíticos y Epilépticos (1860-1863). Fue elegido miembro de la Royal Society en 1861, pero la consulta le esclavizaba y no le dejaba tiempo para sus estudios, por lo que volvió a París y de nuevo a Boston, donde

Harvard le ofreció la cátedra de fisiología y patología, que ocupó entre 1864 y 1867.

A la muerte de su esposa, en 1867, regresó a París, donde impartió el curso de patología experimental y comparada en la Facultad de Medicina. Pero al ser ciudadano inglés y dadas sus inclinaciones libertarias, no pudo obtener el rango de profesor, por lo que regresó a Estados Unidos en 1870, casándose de nuevo dos años después. Fundó una nueva revista de fisiología y organizó un laboratorio en Nueva York, impartiendo conferencias en Boston, Londres, Dublín y París y publicando decenas de artículos científicos. Incrementó su actividad tras la temprana muerte de su segunda esposa y se casó por tercera vez con la viuda inglesa de un pintor.

En 1878 viajó de nuevo a París donde, finalmente, obtuvo la ciudadanía francesa y sucedió a Claude Bernard, recientemente fallecido, como profesor de medicina experimental en el Collège de France, puesto que conservaría hasta su muerte, dividiendo su tiempo entre París y Niza. Este periodo fue muy productivo: se adentró en el campo de la endocrinología y, tras los trabajos de Thomas Addison (1793-1860), demostró la gravedad de la adrenalectomía. También fue uno de los fundadores de la terapia de órganos, haciendo público un informe donde afirmaba haberse rejuvenecido a base de inyecciones subcutáneas de un líquido extraído de los testículos de cobayas y de perros recién sacrificados (Figura 1).



Fig. 1.



Su trabajo, aunque extravagante, estimuló el desarrollo de la organoterapia moderna y ejerció gran influencia en las hormonas sexuales [3]. Su gran aportación en estos años fue entender que con la secreción interna las células se vuelven dependientes por un mecanismo distinto de la acción del sistema nervioso.

A pesar de haber sufrido una gran pobreza, Brown-Séquard nunca se preocupó por el dinero. Nació como súbdito británico pero se nacionalizó ciudadano francés antes de convertirse en profesor, en el Collège de France, en 1878.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rengachary SS, Colen C, Guthikonda M. Charles-Edouard Brown-Sequard: An Eccentric Genius. *Neurosurgery* 2008; 62:954-64.
2. Ruch TC. Charles Edouard Brown-Séquard (1817-1894). *Yale J Biol Med* 1946; 18:227-38.
3. Brown-Sequard E. Note on the effects produced on man by subcutaneous injections of a liquid obtained from the testicles of animals. *Lancet* 1889; 137:105-7.

### Jacques Mathieu Delpech. 1777- 1832

#### Epónimos asociados

**Ley de Delpech:** la presión anormal sobre el cartílago de crecimiento lleva a cambios en la velocidad de crecimiento; en las zonas de mayor presión disminuye la velocidad, mientras que ésta se incrementa cuando disminuye la presión [1][2].

#### Biografía

Anatomista y cirujano francés, nacido en 1777 en Toulouse y fallecido el 28 de octubre de 1832 en Montpellier. Obtuvo su doctorado en medicina en París en 1801, volviendo a su ciudad natal como profesor de anatomía, donde optó a la cátedra de Cirugía, pero escogieron a Guillaume Dupuytren (1777-1835). Desde 1812 ocupó la cátedra de Cirugía en la Universidad de Montpellier.

Delpech fue un cirujano muy hábil aunque, como director del Hospital Saint-Eloi y jefe del servicio para enfermedades del aparato locomotor, se dedicó y fue un defen-



Fig. 1. Jacques Mathieu Delpech.

sor de los tratamientos conservadores en ortopedia. En su servicio dispuso de jardines para pasear, un gimnasio con calefacción para el invierno y otro al aire libre para el tratamiento de diversos trastornos del aparato locomotor. Sus pacientes pasaban largas estancias en el hospital, entre uno o dos años, hasta resolver sus enfermedades; en el centro disponían de uniformes especiales para realizar los ejercicios [3] (Figura 1).

Su vida estuvo llena de innovaciones y dedicación al tratamiento de las enfermedades músculo-esqueléticas. Fundó la revista *Chirurgie Clinique* de Montpellier (1823-1828) y la *Memorial des Hôpitaux du Midi et de la Clinique de Montpellier* (1829-1836). En 1809 tradujo la obra de Scarpa sobre los aneurismas. En las *Considérations sur la difformité appelée pied-bots*, describió la sección del tendón de Aquiles para el tratamiento del pie zambo, y fue el primero en demostrar el valor de las tenotomías en la corrección de las deformidades por contracturas musculares. En su manual *De l'par rapport à l'humaine orthomorphie espèce*, en dos volúmenes (1828), un amplio tratado de las deformidades de los huesos y las articulaciones, definió la naturaleza tuberculosa del mal de Pott. También fue el primero en efectuar seis casos de rinoplastia y reparar el labio inferior con un injerto de piel de la garganta. Sin embargo, Delpech siempre será recordado porque en su tratado *De l'orthomorphie* publicó, al mismo tiempo que Hueter y Volkmann, una ley sobre los efectos de las presiones sobre el cartílago de crecimiento.

Murió en 1832 a consecuencia de los disparos efectuados por un paciente al que había operado de un varicocele.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shapiro F. Pediatric orthopedic deformities. Basic science, diagnosis and treatment. Orlando, FL, Academic Press, 2001.
2. Delpech JM. De l'Orthomorphie, 2 vol. Paris: Gabon, 1828.
3. Cañadell J. Lesiones del cartílago de crecimiento. Ponencia oficial SECOT, Torremolinos 1976.
4. Glicenstein J. Pionniers et martyrs: Delpech, Guinard, Pozzi. Ann Chir Plast Esthét 54:171-5.

## Christian Johann Doppler. 1803-1853

### Epónimos asociados

**Efecto Doppler:** es un efecto de la física ondulatoria que ocurre cuando una fuente en movimiento emite ondas. Un observador situado delante de la fuente observará cómo la frecuencia de las ondas es mayor que la realmente emitida, mientras que un observador situado detrás de la fuente observará una mayor distancia entre los frentes de onda y, por lo tanto, una menor frecuencia. Ejemplo sencillo: el sonido de la sirena de un vehículo cambia conforme se acerca y, especialmente, cambia el tono cuando acaba de pasarnos. Por el contrario, el conductor no advierte dichos cambios.

### Biografía

Christian Johann Doppler nació el 29 de noviembre de 1803 en Salzburgo (Austria) en el seno de una familia dedicada a los negocios. Realizó sus estudios secundarios en Linz y, por consejo de uno de sus profesores, ingresó en el Instituto Politécnico de Viena, graduándose en 1825. Continuó sus estudios en la Universidad de Viena, donde fue contratado para impartir mecánica y matemáticas. Ante la falta de futuro universitario, trabajó 18 meses de contable en una fábrica de hilaturas de algodón. Cansado de su situación, quiso acceder a un puesto universitario en Estados Unidos pero finalmente eligió Praga, donde nunca llegó a enseñar por problemas burocráticos. Preparó oposiciones como profesor de matemáticas avanzadas para el Instituto Politécnico de Viena y de Praga. No tuvo éxito, pero fue contratado en Praga para impartir clases, a tiempo parcial, entre 1836 y 1838; en 1841 fue contratado como profesor a tiempo completo.

Presentó la idea sobre el efecto que lleva su nombre en una comunicación en el Congreso de Ciencias Naturales, celebrado en Praga en mayo de 1842, con el título *Über das farbige Licht der Doppelsterne*. La idea le surgió observando, durante mucho tiempo, los fenómenos de la naturaleza. En 1844 su salud había empeorado y, además, fue denunciado por sus alumnos por su exigencia docente, lo que le separó de la enseñanza hasta 1846. En junio de 1845, Ballot, un meteorólogo de Utrecht (Holanda), confirmó el principio de Doppler durante un viaje en tren. Doppler repitió el experimento colocando a un grupo de músicos en un ferrocarril y les indicó que tocaran la misma nota musical mientras que otro grupo de músicos, en la estación del tren, registraba la nota musical que oían cuando el tren se acercaba y alejaba de ellos sucesivamente. Una idea complicada, pero brillante. Es curioso que el ejemplo clásico que hoy mejor ilustra el *efecto Doppler* es el silbato de una locomotora acercándose y alejándose de un observador inmóvil. Más tarde, el físico francés Fizeau (1818-1896), quien había hecho las primeras mediciones de la velocidad de la luz, generalizó el trabajo de Doppler al aplicar su teoría no sólo al sonido, sino también a la luz, señalando en 1848 que los cuerpos celestes que se acercan a la Tierra se ven de color azul, mientras que los que se alejan se observan rojos. Esto significa que las ondas de luz, cuando se aproximan hacia el observador, se dirigen hacia el extremo ultravioleta del espectro y cuando se alejan, se aproximan hacia el extremo infrarrojo del mismo, es decir, que sus ondas, al igual que las sonoras, se vuelven más altas cuando se aproximan y más bajas cuando se distancian.



Fig. 1. Christian Johann Doppler.



Tras el éxito de estos trabajos, se le ofreció un puesto de profesor de matemáticas, física y mecánica en una pequeña ciudad de Checoslovaquia. Poco después, en 1849, fue contratado como profesor en el Instituto Politécnico de Viena, y en 1850 fue nombrado primer director del nuevo Instituto de Física de la Universidad de Viena, donde examinó a un joven monje de 20 años llamado Gregorio Mendel.

Doppler también publicó sobre magnetismo, electricidad, óptica y astronomía, entre otras, y creó numerosos instrumentos, especialmente ópticos, mejorando otros ya existentes. Era conocido por tener ideas muy originales, aunque algunas no podían llevarse a la práctica, pero en otros casos fueron origen de desarrollos posteriores. Evidentemente, la de mayor aplicación y difusión fue el efecto que lleva su nombre que, junto con el ultrasonido, han revolucionado el diagnóstico en medicina.

Enfermo de tuberculosis, partió para recuperarse a Venecia, falleciendo allí el 17 de marzo de 1853, a la edad de 50 años.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. José L. Fresquet, Universitat de València. 2004.

## Guillaume Benjamin Amand Duchenne de Boulogne. 1806-1875

### Epónimos asociados

**Atrofia muscular espinal de Aran-Duchenne:** adelgazamiento progresivo de los músculos posteriores por atrofia y parálisis (François Amilcar Aran 1817-1861).

**Enfermedad de Duchenne:** degeneración de las raíces posteriores de la médula espinal y del tronco encefálico.

**Enfermedad de Duchenne-Griesinger:** debilidad y seudohipertrofia de los músculos afectados (Wilhelm Griesinger, 1817-1868).

**Distrofia de Duchenne femenina:** síndrome clínico de Duchenne-Griesinger en las mujeres.

**Postura de Duchenne:** hombro en rotación externa por la parálisis del músculo trapecio.

**Síndrome de Duchenne:** amiotrofia causada por una parálisis bulbar crónica, que pueden representar las manifestaciones tempranas de la esclerosis lateral amiotrófica.

**Trócar de Duchenne:** aguja en forma de arpón para efectuar biopsias musculares percutáneas sin anestesia.

**Parálisis de Duchenne-Erb:** parálisis congénita por lesión del nervio del músculo braquial, del plexo braquial, durante el parto. Se manifiesta como una parálisis flácida de músculos del hombro y del brazo, participando las raíces cervicales de cuarto, quinto, sexto y los nervios cervicales (Wilhelm Heinrich Erb, 1840-1921).

### Biografía

Neurólogo francés, nacido el 17 de septiembre de 1806 en Boulogne-sur-Mer y fallecido el 15 de septiembre de 1875 en París. Guillaume Benjamin Amand Duchenne, descendiente de una familia relacionada con el mar del Norte, rompió la tradición, a pesar de los esfuerzos de su padre, y se decantó por la ciencia. Con 21 años de edad, comenzó los estudios de medicina con maestros como René-Théophile-Hyacinthe Laënnec (1781-1826), el barón Guillaume Dupuytren (1777-1835), François Magendie (1783-1855) y Léon Cruveilhier (1791-1874), graduándose en París en 1831. Probablemente influenciado por Dupuytren, presentó su tesis sobre las quemaduras.

Debido a la muerte de su padre, regresó a Boulogne, donde ejerció la medicina durante 10 años. Se casó en 1831, pero su esposa murió en el parto de fiebre puerperal, por lo que fue acusado por la familia política, que le retiró la custodia de su hijo. Perdió a gran parte de sus pacientes y, después de un nuevo matrimonio, regresó a París en 1842, sin nada más que su ilusión por la investigación neurológica y, especialmente, la electropuntura, inventada recientemente por Magendie y Jean-Baptiste Sarlandière (1787-1838).

En París no fue bien recibido. Fue ridiculizado por su acento y sus modales provincianos, siendo conocido como Duchenne de Boulogne para evitar la confusión con Édouard Adolphe Duchesne (1894-1869), médico de moda. Trabajó en las clínicas y hospitales de caridad, y ganó su sustento de la práctica privada, viviendo para sus pacientes y para los estudios neurológicos, realizados de manera poco ortodoxa pero efectiva. Sin embargo, fue un investigador diligente y metódico, analizando las historias clínicas. Cuando era necesario seguía a sus pacientes de un hospital a otro para completar sus estudios. De esta manera logró un material completo con buenos seguimientos, muy superior al que podía disponer cualquier otro médico u hospital. Además de su recorrido hospitalario diario, estableció sesiones clínicas donde acudían médicos extranje-





Fig. 1. Guillaume Benjamin Amand Duchenne de Boulogne.

ros. Cada mes organizaba cenas con sus colegas –Charcot, Pierre Paul Broca (1824-1880), Auguste Nélaton (1807-1873) y Edmé Félix Alfred Vulpian (1826-1887)–, en las que veían preparaciones histológicas con cuadros divertidos para entretener a su nieto.

Duchenne fue una figura solitaria de los hospitales de París, mofa de internos y desprecio de sus compañeros. Sin embargo, demostró enorme valentía y saber lo que quería, por lo que no tardó en obtener una reputación como neurólogo, con un cierto reconocimiento académico. Desarrolló su interés por las enfermedades musculares, electrodiagnóstico y estimulación eléctrica. De estos trabajos se conserva una magnífica colección fotográfica (Figura 1) y un intercambio de correspondencia con Charles Darwin (1809-1882), quien sacó numerosas anotaciones para su tratado *La expresión de las emociones en el hombre y en los animales* (1872). Duchenne construyó su propio aparato de estimulación neuromuscular y desarrolló la técnica del uso de electrodos de superficie, pues los estimuladores eléctricos anteriores causaban daños tisulares y quemaduras. La fuente de energía consistía en una batería de carbón-zinc. Con la estimulación eléctrica provocaba movimientos musculares como una forma de terapia, pero luego descubrió sus

posibilidades como método de diagnóstico. Analizó el mecanismo de la expresión facial, el cual fue publicado e ilustrado por numerosas fotografías, siendo uno de los primeros en utilizar fotografías para ilustrar los procesos de enfermedad.

Duchenne distinguió entre la estimulación indirecta «a través» de los nervios y la estimulación directa del músculo. También realizó la electroestimulación del recto y la vejiga en la incontinencia y de útero en las amenorreas. Los primeros resultados se describieron en un informe a la Académie de Médecine de París en 1848.

Fue probablemente la primera persona en utilizar el procedimiento de biopsia para obtener tejido de un paciente vivo para el examen microscópico. Para ello desarrolló una aguja de punción que llevaba su nombre. Esto despertó controversia en la prensa por la moralidad de examinar tejidos vivos.

Sin embargo, Duchenne fue poco ambicioso, aunque hacia el final de su vida se estableció con Jean-Martin Charcot (1825-1893) en el Hôtel de Salpêtrière. Charcot fue uno de sus buenos amigos y lo reconocía como maestro; aunque en Francia no era querido, había adquirido un alto reconocimiento internacional y a principio de la década de 1870 viajó, siendo recibido en la corte de la reina Victoria de Inglaterra y en la corte de Felipe IV de España.

Durante la última parte de su vida Duchenne fue un hombre feliz, sobre todo después de reunirse con su hijo, al que apenas había conocido, que se dedicó a la neurología en París. Desgraciadamente, su vástago murió muy pronto de fiebre tifoidea. A raíz de ello, Duchenne se deterioró con una aterosclerosis cerebral y falleció en 1875 de una hemorragia cerebral. En sus últimos días escribió con su propia mano sus propias vivencias sobre la hemiparesia progresiva.

Después de su muerte fue reconocido en la Salpêtrière y a pesar de que no se le dio un reconocimiento oficial de la Academia de Medicina y el Instituto de Francia, había sido nombrado miembro honorario o correspondiente de las academias en Roma, Madrid, Estocolmo, San Petersburgo, Ginebra y Leipzig.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rondot PG. Duchenne de Boulogne (1806-1875). *J Neurol* 2005; 252:866-7.
2. Parent A. Duchenne de Boulogne (1806-1875). *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11:411-2.



3. Parent A. Duchenne De Boulogne: a pioneer in neurology and medical photography. *Can J Neurol Sci* 2005; 32:369-77.
4. Clarac F, Massion J, Smith AM. Duchenne, Charcot and Babinski, three neurologists of La Salpêtrière Hospital, and their contribution to concepts of the central organization of motor synergy. *J Physiol Paris* 2009; 103:361-76.

## John Lachman. 1956-1989

### Epónimos asociados

**Prueba de Lachman:** con el paciente en decúbito supino, sobre la mesa de exploración, y la rodilla lesionada flexionada 20°, en rotación externa. Con una mano se sujeta el extremo distal del fémur y con la otra la extremidad proximal de la tibia. Con el pulgar, apoyado sobre la tuberosidad anterior de la tibia, se debe mover simultáneamente la tibia hacia delante y el fémur hacia atrás para analizar el desplazamiento anterior de la tibia, que siempre se debe comparar con el lado contralateral.

### Biografía

Nacido en Filadelfia (EE.UU.), fue profesor de Cirugía Ortopédica en la Temple University, donde había estudiado medicina y realizado su residencia con JD Moore, a quien sustituyó como profesor. Como él mismo solía decir, tan solo quería servir a Dios y a la ortopedia; buen católico, fue muy querido por sus compañeros y residentes, quienes le conocían como «Latch» (Figura 1).

Torg escribió en su artículo que Lachman había observado, en numerosas ocasiones, que algunos pacientes, en posición supina, con una lesión del ligamento cruzado anterior (LCA) mostraban una subluxación anterior pasiva de la tibia proximal con relación al fémur. Analizando esta observación, comprobó que la insuficiencia del LCA venía determinada fácilmente solicitando la rodilla en extensión más que produciendo el clásico cajón anterior. En su artículo, Torg señala que su primera experiencia con esta prueba fue, como residente, presentando un paciente a su jefe. Al levantar la sábana, Lachman lo vio y dijo que tenía el LCA roto; el cajón anterior era inapreciable. Sin embargo, la cirugía demostró la lesión del ligamento.

Es cierto que, en 1875, Georgios C. Noulis (1849-1915), en Grecia, describió lo que hoy conocemos como prueba de



Fig. 1. John Lachman.

Lachman de esta forma: «...fija el muslo con una mano; con la otra mano sujeta la pierna justo por debajo de la rodilla con el pulgar al frente y el resto de los dedos por detrás; entonces trata de empujar la tibia hacia delante y hacia atrás... Cuando únicamente el LCA está roto, el movimiento hacia delante se ve cuando la rodilla está ligeramente flexionada» [1-3]. Sterling Ritchey, del Walter Reed Army Hospital, en Washington DC, redescubrió el test [4], pero no fue hasta 1976 cuando Joseph Torg lo popularizó con su publicación como un medio de evaluación preoperatorio de la rotura del LCA y postoperatorio como evaluación de la cirugía [5]. Además, un caso curioso dentro de los epónimos, se lo dedicó a su jefe y maestro.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schindler OS. Surgery for anterior cruciate ligament deficiency: a historical perspective. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2012; 20:5-47.
2. Noulis G. Entorse du genou. Thèse N° 142. Fac Med, Paris 1875.
3. Chouliaras V, Pässler H. The history of the anterior cruciate ligament from Galen to double-bundle ACL reconstruction. *Acta Orthop Trauma Hellen* 2007; 58: [http://www.acta-ortho.gr/v58t2\\_4.html](http://www.acta-ortho.gr/v58t2_4.html).
4. Ritchey SJ. Ligamentous disruption of the knee. A review with analysis of 28 cases. *US Armed Forces Med* 1960; 11:167-76.
5. Torg JS, Conrad W, Kalen V. Clinical diagnosis of anterior cruciate ligament instability in the athlete. *Am J Sport Med* 1976; 4:84-91.



**Carl B. Schlatter.** 1864-1934

**Robert Bayley Osgood.** 1873-1956

### Epónimos asociados

**Enfermedad de Osgood-Schlatter:** osteocondrosis de la tuberosidad de la tibia y una de las causas más comunes de dolor de rodilla en el adolescente.

**Operación de Schlatter:** gastrectomía con yeyunostomía término-lateral del esófago.

### Biografía de Carl B. Schlatter

Nacido el 18 de marzo de 1864 en Wallisellen-Zurich (Suiza), Schlatter estudió en las universidades de Zurich, Heidelberg, Viena y París, doctorándose en medicina por la Universidad de Zurich en 1889. Al año siguiente partió hacia Viena para trabajar con Theodore Billroth (1829-1894) y Eduard Albert (1841-1900). De vuelta en Zurich, trabajó con Krönlein (1847-1910) en la Clínica Universitaria de Zurich, donde se convertiría más adelante en profesor de cirugía hasta su jubilación. Fue un cirujano muy hábil y un profesor muy querido y recordado.

Además de describir la enfermedad que lleva parcialmente su nombre, de manera independiente, con Robert Bayley Osgood (1873-1956) [1], realizó, con éxito en 1897 la primera gastrectomía. En 1914-1915, al inicio de la Primera Guerra Mundial, trabajó en campos de prisioneros y, posteriormente, en el Hospital Militar de Stuttgart. Poco antes de retirarse cayó enfermo y murió repentinamente de una enfermedad pulmonar en 1934.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schlatter C. Verletzungen des schnabelförmigen Forsatzes der oberen Tibiaepiphyse. [Bruns] Beiträge zur klinischen Chirurgie 1903; 38: 874-87.

### Biografía de Robert Bayley Osgood

Cirujano ortopédico, nacido el 6 de julio de 1873 en Salem, Massachusetts (EE.UU.), y fallecido en 1956. Estudió y se doctoró en la Facultad de Medicina de la Universidad de Harvard en 1899. Realizó su internado, en primera instancia, en el recientemente creado servicio de radiología y fue allí donde hizo sus observaciones sobre las alteraciones en el desarrollo de la tuberosidad anterior de la tibia [1]. Su interés por la radiología duró poco, aunque le dejó impor-

tales marcas cancerígenas en sus manos. Schlatter publicaría sus observaciones algo más tarde [2] (Figura 1).

Viajó por Alemania, Francia y el Reino Unido, donde conoció a Hugh Owen Thomas y a su sobrino Robert Jones (Figura 2). A su vuelta a Estados Unidos, trabajó con Joel E. Goldthwait y John Painter en su práctica privada. Pasó como adjunto al servicio de cirugía ortopédica del Carney Hospital, en Boston, y posteriormente se incorporó al Massachusetts General Hospital, donde fue jefe de servicio de cirugía ortopédica en 1919. En 1922 fue nombrado jefe de servicio del Children's Hospital.

Estuvo muy interesado en la investigación, analizando el metabolismo de los pacientes reumáticos. Demostró, con William B. Lucas, que el virus de la poliomielitis permanecía latente en los nódulos linfoides naso-faríngeos de los monos durante al menos seis meses, pudiendo contagiar a otros animales durante ese tiempo. Con Goldthwait y Painter participó en uno de los primeros libros de cirugía ortopédica, *Diseases of the bones and joints*, publicado en dos volúmenes.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Osgood RB. Lesions of the tibial tubercle occurring during adolescence. Boston Med Surg J 1903; 148:114-7.
2. Obituario. Robert B Osgood. J Bone Joint Surg (Am) 1957; 39-A:726-33.



**Fig. 1.** Robert Bayley Osgood.



**Fig. 2.** Robert Jones y Robert Osgood con sus perros.



## Su Majestad la Reina preside la entrega de los Premios FUNDACIÓN MAPFRE

Recibidas cerca de 300 candidaturas en la presente convocatoria, en todas las áreas premiadas.

FUNDACIÓN MAPFRE ha entregado sus premios anuales 2012, que distinguen a personas e iniciativas en aquellas áreas de interés general para la sociedad en las que trabaja la institución. El acto, celebrado el pasado mes de abril, fue presidido por Su Majestad la Reina y contó con la participación de Jorge Fernández, Ministro de Interior; Antonio Huertas, Presidente de MAPFRE; Alberto Manzano, Presidente de FUNDACIÓN MAPFRE, y José Manuel Martínez, Presidente de Honor de MAPFRE, así como numerosos invitados entre los que se contó con la asistencia de S.A.R. la Infanta Doña Elena, Directora de Proyectos Sociales y Culturales de FUNDACIÓN MAPFRE, y Salvador Victoria Bolívar, Consejero de Asuntos Sociales de la Comunidad de Madrid.

Los objetivos de estos premios, extendidos a España, Portugal y los países de Iberoamérica, y que este año han recibido cerca de 300 candidaturas, son: distinguir la trayectoria social y profesional de una persona mayor de 70



S. M. la Reina, S.A.R. la Infanta Doña Elena, el Ministro del Interior, el Consejero de Asuntos Sociales de la Comunidad de Madrid, los presidentes de MAPFRE y de FUNDACIÓN MAPFRE y el Presidente de Honor de MAPFRE, con los premiados.



años en el área de la salud; premiar la investigación en traumatología mediante el reconocimiento de un trabajo que suponga la aplicación de nuevas técnicas, tanto en traumatología como en cirugía ortopédica; reconocer a una institución que contribuya al desarrollo sostenible de la sociedad, y promover la superación de barreras para la integración de las personas con discapacidad.

Los premios, cada uno dotado con 30.000 euros y una escultura original de Alberto Corazón, se han entregado en esta ocasión a las siguientes personas e instituciones:

**Premio «A Toda una Vida Profesional»:** al Doctor José María Segovia de Arana, por su trayectoria en el mundo de la gestión, la formación médica y la investigación, lo que ha contribuido a la modernización y consolidación del actual modelo de la sanidad pública española.



Doctor José María Segovia de Arana, Premio «A Toda una Vida Profesional».

**Premio «Desarrollo de la Traumatología Aplicada»:** al proyecto «Valoración de la posición del cotilo en la pelvis mediante sistema navegado. Estudio anatómico», llevado a cabo por el Doctor Jaime Baselga García-Escudero,



Doctor Jaime Baselga García-Escudero, Premio «Desarrollo de la Traumatología Aplicada».

traumatólogo y cirujano ortopédico en el Hospital Ruber Internacional de Madrid.

**Premio «Mejor Actuación Medioambiental»:** a la asociación privada no lucrativa Alianza Trinacional para la Conservación del Golfo de Honduras (TRIGO), dedicada a la conservación de la diversidad biológica y a la mejora de la calidad de vida de las comunidades locales a través de la protección y el uso sostenible de los recursos marino-costeros en esta zona. El premio fue recogido por Celia Mahung, Presidenta de TRIGO.

**Premio «Superando Barreras»:** a la Federación Española de Sordoceguera (FESOCE), de Barcelona, institución sin ánimo de lucro creada en 2008. Su objetivo es prestar apoyo a personas sordociegos, a sus familias y a los profesionales que trabajan con ellas, así como defender sus derechos e intereses para favorecer su integración familiar, educativa, laboral y social, y promover su máxima autonomía personal. El premio fue recogido por Ricard López Manzano, Presidente de FESOCE. ■



## Convocatoria 2012 de Ayudas a la Investigación, Becas Ignacio Hernando de Larramendi, Beca Primitivo de Vega y Becas de formación de españoles en el extranjero de FUNDACIÓN MAPFRE

Con el objeto de promover la investigación y la formación en las áreas en las que trabaja FUNDACIÓN MAPFRE se convocan en el año 2012 los siguientes premios, becas y ayudas:

- 75 Ayudas a la Investigación en Salud, Medio Ambiente, Prevención y Seguros.
- 8 Becas Ignacio Hernando de Larramendi de formación e investigación en Salud, Prevención y Medio Ambiente.

- Beca Primitivo de Vega de investigación sobre atención a las personas mayores.
- 5 Becas de formación en el extranjero para profesionales españoles de la salud.

Para optar a todas las convocatorias los interesados pueden consultar las bases completas, la documentación requerida y los plazos en [www.fundacionmapfre.com](http://www.fundacionmapfre.com)

El ámbito de las convocatorias se extiende a España, Portugal e Iberoamérica, quedando fuera de este marco territorial las Becas de profesionales españoles en el extranjero.

### Ayudas a la Investigación

Resumen de las bases para acceder a estas 75 ayudas.

FUNDACIÓN MAPFRE convoca 75 Ayudas a la Investigación con el objeto de facilitar apoyo económico para la realización de proyectos de investigación en las siguientes áreas: Salud (45 ayudas), Prevención y Medio Ambiente (20 ayudas) y Seguros (10 ayudas).

Las áreas temáticas sobre las que deberán versar los proyectos son las siguientes:

#### Prevención

- Riesgos personales (domésticos, deportivos, laborales).
- Prevención contra incendios.
- Riesgos naturales.

#### Salud

- Cirugía ortopédica, traumatología y rehabilitación.
- Daño cerebral y medular (excluyendo neurodegenerativas).
- Valoración del daño corporal.
- Gestión sanitaria: calidad y seguridad clínica.
- Promoción de la salud: alimentación y ejercicio físico.

#### Medio Ambiente

- Conservación de los recursos naturales.
- Ahorro de energía.
- Prevención de la contaminación ambiental.
- Educación medioambiental.



#### Seguros

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



Las Ayudas están dirigidas a investigadores o equipos de investigación, del ámbito académico y del profesional, que deseen desarrollar programas de investigación en las áreas mencionadas, de forma independiente o en el marco de universidades, empresas o centros de investigación a los que estén adscritos.

El ámbito de la convocatoria se extiende a España, Portugal e Iberoamérica. La dotación económica de cada ayuda será de un máximo de 15.000 euros y su duración de un año natural desde la fecha de aceptación y formalización.

Para optar a las ayudas, los interesados deberán cumplimentar en la dirección de Internet

[www.fundacionmapfre.com/ayudas2012](http://www.fundacionmapfre.com/ayudas2012)

el cuestionario nº 1 de solicitud del director del proyecto y obtener el número de registro.

Posteriormente se deberá remitir una copia firmada de dicho cuestionario incluyendo el mencionado número de registro, al domicilio de España que se indica en las bases y antes del **11 de octubre de 2012**, junto con la siguiente documentación:

**1. Cuestionario de solicitud** que se incluye en esta convocatoria y que se encuentra disponible en:

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

**2. Currículum vitae profesional**, con fotografía reciente y extensión máxima de cinco folios, con especial énfasis en la temática del proyecto presentado.

**3. Fotocopia de los títulos universitarios** de los que se esté en posesión, así como certificación académica de estudios o expediente académico oficial en el que figuren de forma detallada las materias, calificaciones obtenidas y la fecha de su obtención.

**4. Fotocopia del pasaporte, cédula o documento nacional de identidad.**

**5. Documento de presentación** del candidato por parte de la institución a la que pertenezca.

**6. Carta de aceptación** por parte de la universidad, institución educativa, de investigación o centro sanitario, donde se pretende realizar la formación o investigación, según modelo formalizado adjunto a esta convocatoria y también disponible en [www.fundacionmapfre.com](http://www.fundacionmapfre.com)

**7. Memoria explicativa** del proyecto de formación o investigación que se pretende realizar, con una extensión de cinco a diez folios, con fuente Arial a tamaño 12 puntos, incluyendo un presupuesto detallado del mismo y cronograma de desarrollo. Se descartarán las solicitudes cuyo presupuesto de realización supere la cuantía máxima establecida para las becas y que no contemplen forma de financiación adicional.

**8. En proyectos de investigación del Área de Salud, certificación de la comisión de ética del centro** en el que vaya a realizarse la investigación o documentación que acredite no ser precisa. Si el trabajo fuera de experimentación animal será preciso certificado de la comisión de la experimentación animal del centro.

**9. Si el solicitante está en posesión de cualquier otro tipo de beca o ayuda económica**, debe indicar la institución que la concede, el motivo y la cuantía de la misma.

Las solicitudes y la documentación presentadas a esta convocatoria que no hayan obtenido la beca serán destruidas al mes de hacerse público el fallo. ■

Puede consultar las bases completas en <http://www.fundacionmapfre.com/salud>

## Becas Ignacio Hernando de Larramendi

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

Las becas fueron creadas en homenaje y reconocimiento a Ignacio Hernando de Larramendi, primer presidente de FUNDACIÓN MAPFRE y principal impulsor del Sistema MAPFRE. Están dirigidas a la formación o investigación de profesionales iberoamericanos y portugueses, dentro de las áreas de Prevención, Salud y Medio Ambiente. Con ellas se desea contribuir a facilitar el acceso de estos profesionales a

las instituciones de alto nivel o especialización en el propio país del becario, en España o en otros países del mundo. Desde su creación se han otorgado más de 110 becas Larramendi a profesionales iberoamericanos y portugueses.

FUNDACIÓN MAPFRE convoca este año ocho becas dirigidas a facilitar el apoyo económico para la formación o investigación de profesionales iberoamericanos o portu-  
gue-



ses en las áreas de Salud (4 becas) y de Prevención y Medio Ambiente (4 becas). Las áreas sobre las que deberán versar la formación o investigación serán las siguientes:

### Prevención

- Riesgos personales (domésticos, deportivos, laborales).
- Prevención contra incendios.
- Riesgos naturales.

### Salud

- Cirugía ortopédica, traumatología y rehabilitación.
- Daño cerebral y medular (excluyendo neurodegenerativas).
- Valoración del daño corporal.
- Gestión sanitaria: calidad y seguridad clínica.
- Promoción de la salud: alimentación y ejercicio físico.

### Medio Ambiente

- Conservación de los recursos naturales.
- Ahorro de energía.
- Prevención de la contaminación ambiental.
- Educación medioambiental.

La dotación económica de cada una de las becas será de 15.000 euros y su duración es de un año natural desde la aceptación y formalización de las mismas. Los requisitos que deben reunir los participantes en esta convocatoria son los siguientes:

- Acreditar ser ciudadano de cualquier país iberoamericano o de Portugal con residencia fuera de España.
- Ser presentado por una universidad, institución educativa, de investigación o centro sanitario, que expresamente se comprometa a supervisar las actividades formativas y/o de investigación del candidato.
- Adjuntar carta de aceptación o admisión del responsable del centro donde se pretende adquirir la formación o desarrollar la investigación

Para optar a las becas, los interesados deberán cumplimentar en [www.fundacionmapfre.com/larramendi2012](http://www.fundacionmapfre.com/larramendi2012) el cuestionario nº1 de solicitud del director del proyecto y obtener el número del registro. Posteriormente se deberá remitir una copia firmada de dicho cuestionario, incluyendo el mencionado número de registro, antes del **19 de octubre de 2012** al domicilio de España que se indica en las bases, junto con la siguiente documentación:

**1. Cuestionario de solicitud** que se incluye en esta convocatoria y que se encuentra disponible en [www.fundacionmapfre.com](http://www.fundacionmapfre.com)

**2. Currículum vitae profesional**, con fotografía reciente y extensión máxima de cinco folios, con especial énfasis en la temática del proyecto presentado.

**3. Fotocopia de los títulos universitarios** de los que se esté en posesión, así como certificación académica de estudios o expediente académico oficial en el que figuren de forma detallada las materias, calificaciones obtenidas y la fecha de su obtención.

**4. Fotocopia del pasaporte, cédula o documento nacional de identidad.**

**5. Documento de presentación** del candidato por parte de la institución a la que pertenezca.

**6. Carta de aceptación** por parte de la universidad, institución educativa, de investigación o centro sanitario, donde se pretende realizar la formación o investigación, según modelo formalizado adjunto a esta convocatoria y también disponible en [www.fundacionmapfre.com](http://www.fundacionmapfre.com)

**7. Memoria explicativa** del proyecto de formación o investigación que se pretende realizar, con una extensión de cinco a 10 folios, con fuente Arial a tamaño 12 puntos, incluyendo un presupuesto detallado del mismo y cronograma de desarrollo. Se descartarán las solicitudes cuyo presupuesto de realización supere la cuantía máxima establecida para las becas y que no contemplen forma de financiación adicional.





8. En proyectos de investigación del **Área de Salud**, **certificación de la comisión de ética del centro** en el que vaya a realizarse la investigación o documentación que acredite no ser precisa. Si el trabajo fuera de experimentación animal será preciso certificado de la comisión de la experimentación animal del centro.

9. Si el solicitante está en posesión de cualquier otro tipo de beca o ayuda económica, debe indicar la institución que la concede, el motivo y la cuantía de la misma.

Las solicitudes y la documentación presentadas a esta convocatoria que no hayan obtenido la beca serán destruidas al mes de hacerse público el fallo. ■

Puede consultar las bases completas de la convocatoria en <http://www.fundacionmapfre.com/salud>

## Beca Primitivo de Vega

Dedicada a proyectos de atención de las personas mayores.

FUNDACIÓN MAPFRE convoca la «Beca Primitivo de Vega 2012», otorgando una ayuda a una entidad jurídica o persona física dedicada a la atención a las personas mayores. Su dotación económica es de 15.000 euros y tiene una duración de un año.

La «Beca Primitivo de Vega» de Investigación se convoca con carácter anual, desde el año 2007, en homenaje y reconocimiento a Primitivo de Vega, que fue Presidente de MAPFRE ASISTENCIA y de MAPFRE QUAVITAE hasta su fallecimiento en 2006, y que dedicó una parte importante de su actividad profesional, en los últimos años, al área de atención de las personas mayores.

El objetivo es fomentar la investigación entre las instituciones y profesionales que trabajan con los mayores. Los proyectos de investigación que se presenten a esta convocatoria deberán versar sobre alguna de las áreas temáticas siguientes:

- Instrumentos de clasificación de la dependencia y de los usuarios, para establecer grupos homogéneos de intervención o instrumentos innovadores de medición en alguna de las siguientes áreas: funcional, física o psicosocial.
- Programas realizados en gestión sanitaria geriátrica.
- Innovaciones tecnológicas que favorezcan la independencia, control, supervisión, seguridad y garantía de la atención a la persona mayor.
- Investigaciones y programas de prevención de accidentes en personas mayores.



- Desarrollo de técnicas de tratamiento sobre población mayor: traumatológicas, daño cerebral, medular y promoción de hábitos de vida saludable.

No se contemplarán proyectos de investigación de estudios farmacológicos, bioquímicos, moleculares, etc. o que estén incluidos dentro de otro proyecto de investigación.

El plazo de solicitud finaliza el **19 de octubre de 2012**, inclusive. ■

Más información en la web <http://www.fundacionmapfre.com/salud>



## Becas de formación de españoles en el extranjero de FUNDACIÓN MAPFRE

Convocadas cinco ayudas para estancias en el extranjero de profesionales de la salud.

La convocatoria de «Becas de formación en el extranjero de profesionales españoles 2012» otorga cinco ayudas en el área de salud con un monto individual de 4.000 euros.

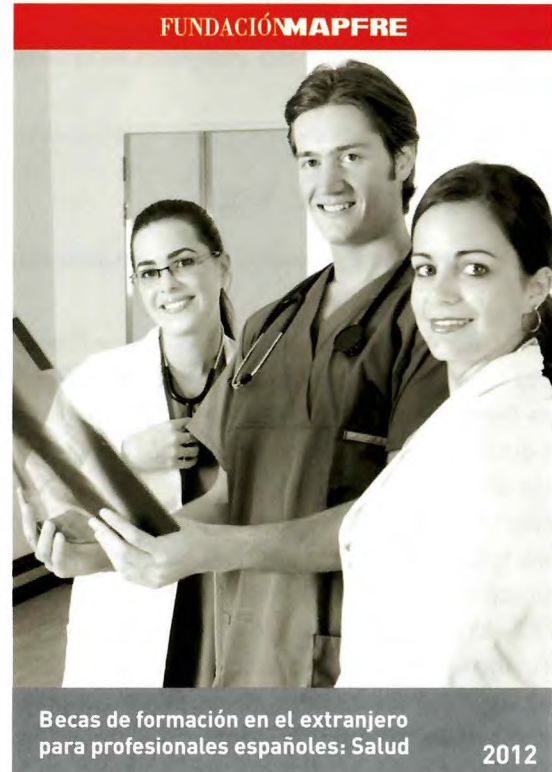
El fin de estas becas es fomentar y apoyar la educación sanitaria y la investigación científica, promoviendo con ello una mejor calidad de vida de las personas.

En este marco se apoyará la formación en el extranjero de cinco profesionales en temas relacionados con:

- Traumatología y cirugía ortopédica.
- Rehabilitación.
- Valoración del daño corporal.
- Daño cerebral y medular (excluyendo neurodegenerativas).
- Gestión sanitaria (calidad y seguridad clínica).
- Promoción de la salud (alimentación y ejercicio físico).

Las becas tendrán una duración no inferior a dos meses. La asignación económica se abonará en España a la firma del protocolo de desarrollo de la beca. El periodo de inicio comenzará inmediatamente después de producirse el fallo.

Los aspirantes deberán presentar sus solicitudes antes del **19 de octubre de 2012**. Para optar a estas becas los interesados deberán cumplimentar con carácter obligatorio el formulario de solicitud en la dirección de Internet [www.fundacionmapfre.com/espanoles2012](http://www.fundacionmapfre.com/espanoles2012). ■



Más información en la web <http://www.fundacionmapfre.com/salud>



## Participación en el XXXI Congreso Nacional de Ortopedia y Traumatología en México D.F.

FUNDACIÓN MAPFRE estuvo presente en este importante evento, al que asistieron unos 2.000 profesionales.

El World Trade Center de México D.F. acogió, del 27 de abril al 1 de mayo pasados, el Congreso Nacional de Ortopedia y Traumatología, celebrado conjuntamente con la 57ª reunión anual del Colegio Mexicano de Ortopedia y Traumatología. El foro congregó a unos 2.000 profesionales de la traumatología y otras especialidades médicas, tanto mexicanos como del resto de América Latina. Junto a ellos también hubo una importante participación de profesionales españoles, entre los que destacó el Doctor Francisco Forriol, Vicepresidente de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología y Director de la revista TRAUMA de FUNDACIÓN MAPFRE.

El Instituto de Prevención, Salud y Medio Ambiente de FUNDACIÓN MAPFRE presentó en el Congreso las novedades sobre las diferentes actividades que actualmente están vigentes para América: la convocatoria de becas de formación orientada a los profesionales iberoamericanos y la publicación científica TRAUMA, dirigida a profesionales de la medicina, además de facilitar información sobre las futuras ayudas a la investigación y las becas Ignacio Hernando de Larramendi, que se convocarán próximamente.



De izquierda a derecha: Raúl Iñiguez, Coordinador de Salud y Servicios Médicos de MAPFRE Tepeyac; Yolanda Minguez; Enrique Kassian; Ismael Campos e Iztel Contreras.

Todos los asistentes al Congreso, que fue organizado por el Colegio Mexicano de Ortopedia y Traumatología, recibieron información sobre FUNDACIÓN MAPFRE, y un numeroso grupo contactó directamente con la entidad a través de un espacio en el que se presentaron las actividades, que despertaron un gran interés.

La Presidenta del XXXI Congreso, Doctora Graciela Gallardo García, visitó el *stand* de la Fundación junto con un nutrido grupo de profesionales del comité organizador, destacando la importante participación de la Fundación, única entidad fundacional participante. Al acto de inauguración asistieron Enrique Kassian, Director Ejecutivo de Recursos Humanos y Medios de MAPFRE Tepeyac, e Ismael Campos, Director General de ITSEMAP en México, junto con Yolanda Minguez, Subdirectora del Instituto de Prevención, Salud y Medio Ambiente de FUNDACIÓN MAPFRE. Conviene destacar la gran colaboración que prestó Iztel Contreras, Coordinadora de FUNDACIÓN MAPFRE en México, lo que permitió el éxito de nuestra presencia en el evento. |



La Presidenta del XXXI Congreso nacional visitando el espacio de FUNDACIÓN MAPFRE con miembros de su equipo y anteriores presidentes.



## V Congreso Internacional de Enfermería en Emergencia y Desastres en Perú

Primera participación de FUNDACIÓN MAPFRE en el país andino.

Del 24 al 26 de febrero pasados tuvo lugar en Lima (Perú), en las instalaciones del auditorio Angélica Gallegos Escobedo de la Universidad Tecnológica del Perú, el V Congreso Internacional de Enfermería en Emergencias y Desastres, junto con el II Encuentro de la Red de Enfermería en Emergencias y Desastres de Perú, que contó por primera vez con la colaboración de FUNDACIÓN MAPFRE a través del Instituto de Prevención, Salud y Medio Ambiente.

La Sociedad Peruana de Enfermeros en Emergencias y Desastres (SOPEED) incluye, entre sus diversos objetivos, la mejora continua de las capacidades del profesional de enfermería. Dentro de este marco organizó el mencionado acto bajo el lema «Juntos por un propósito: oportunidad, seguridad en emergencias y desastres».

El trauma es un problema de salud pública a nivel mundial y nacional debido a su elevada morbilidad, a las secuelas físicas y psico-emocionales que provoca y a su gran repercusión socioeconómica para el paciente, la familia y la sociedad en general. El contenido programático del Congreso tuvo el propósito de actualizar y fortalecer las competencias de los enfermeros de los servicios de emergencia, considerados como la puerta de entrada a las instituciones de salud; así como a los profesionales de la salud que trabajan dentro de la red de emergencias y que tienen la responsabilidad de realizar la gestión del riesgo, bajo la premisa de brindar oportunidad y seguridad en el cuidado enfermero. Junto a ello se encuentra el riesgo latente en nuestra sociedad de los grandes desastres naturales y los producidos por el hombre, causantes de graves daños.

Por ello, dentro de los temas debatidos en este foro se presentó el Modelo Extrahospitalario de Triage Avanzado para incidentes con múltiples víctimas (META), experiencia española financiada por una beca de FUNDACIÓN MAPFRE. Dicho sistema fue expuesto por el Dr. Pedro Arcos González, de la Universidad de Oviedo, quien desarrolló el tema de acuerdo a su experiencia y a la investigación realizada.

En el Congreso también se contó con la participación de destacados ponentes latinoamericanos, como las licenciadas Liliana Luna Ríos (Argentina), Luz Adriana Escobar Mora (Colombia) y Constanza Donato M. (Chile), cuyas aportaciones enriquecieron el evento.

Cerca de 500 profesionales de la enfermería del Perú participaron en el Congreso, con quienes se intercambiaron ex-



Mario Paya Aregui, Vicepresidente de MAPFRE Perú, informó de las actividades de FUNDACIÓN MAPFRE en América Latina durante la clausura del evento.



De izda. a dcha., Mario Paya, licenciadas Ruth Aliaga (Perú), Liliana Luna (Argentina) y Roxana Obando (SOPEED), Dr. Pedro Arcos (FUNDACIÓN MAPFRE) y Luz Adriana Escobar (Colombia).

periencias que permitirán redimensionar la mejora de la práctica del cuidado y la toma de decisiones en la gestión del riesgo en situaciones de urgencias, emergencia y desastres.

La colaboración del Instituto de Prevención, Salud y Medio Ambiente permitió que las enfermeras peruanas conocieran el modelo META y otros contenidos del avance de la atención en urgencias y desastres.



La clausura del evento contó con la participación de Mario Paya Aregui, Vicepresidente de MAPFRE en Perú, quien mencionó las actividades de apoyo que FUNDACIÓN MAPFRE imparte en los países iberoamericanos e invitó a los participantes a informarse de las actividades, becas y ayudas para 2012.

También participaron el Dr. Celso Bambaren Alatrística, representante de OPS en Perú; Ana María Arenas, Decana del Colegio de Enfermeras del Perú; Roxana Obando, Presidenta de la Sociedad Peruana de Enfermeros en Emergencias y Desastres (SOPEED), y Ruth Aliaga, miembro de SOPEED. ■

## Symposium sobre traumatología en Portugal

Organizado en Lisboa por FUNDACIÓN MAPFRE y la Sociedad Portuguesa de Ortopedia y Traumatología.

FUNDACIÓN MAPFRE, en colaboración con la Sociedad Portuguesa de Ortopedia y Traumatología (SPOT), organizó el pasado 24 de marzo en Lisboa, en la sede de la Ordem dos Médicos, el I Symposium sobre Traumatismos Pélvicos. El objetivo de este encuentro fue analizar el tipo de lesiones que se producen en la pelvis, principalmente como consecuencia de caídas, atropellos y accidentes de coche.

A la jornada, en la que también se presentaron las conclusiones de un informe que investiga el origen de este tipo de lesiones, asistieron más de 100 profesionales de la medicina y expertos en la prevención de accidentes.

Se trata de una jornada en la que FUNDACIÓN MAPFRE por primera vez ha reunido a representantes de dos instituciones de gran prestigio (SPOT y la Sociedad Portuguesa de Ortopedia y Traumatología), con algunos de los más destacados profesionales lusos, y donde ha participado uno de los principales especialistas en traumatología pélvica de España, el Doctor Pedro Cano, Director del Servicio de Traumatología del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla.

El Doctor Miguel Marta, traumatólogo y coordinador del Grupo de Estudio de Trauma de la Sociedad Portuguesa de Ortopedia y Traumatología, durante su intervención indicó que «procurar mejorar la cooperación entre los distintos actores que prestan atención a los pacientes traumatizados y promover prácticas adecuadas de seguridad son otros objetivos del Symposium sobre lesiones pélvicas. Los accidentes de tráfico son las causas que más frecuentemente causan lesiones pélvicas, siendo los peatones atropellados las principales víctimas».

El último informe anual de la Autoridad Nacional de Seguridad Vial (ANSR) revela que por cada muerto en el carretera hay un promedio de cuatro heridos graves y 60 heridos leves, lo que representa una enorme carga para las víctimas, las familias, el sistema sanitario portugués y la



Antonio Pereira, Roxo Neves, Yolanda Minguez y Paulo Marqués.

capacidad productiva del país, ya que la gran mayoría son jóvenes.

Los accidentes de tráfico son una preocupación importante para todos, y, de hecho, junto con la tuberculosis y la malaria, la principal causa de muerte en el mundo. Se estima que hay cada año más de 1,3 millones de muertes y cerca de 50 millones de heridos en todo el mundo a causa de accidentes de tráfico. Las proyecciones indican que estas cifras aumentarán un 65% en los próximos 20 años, a menos que haya un nuevo compromiso con la prevención.

El acto de inauguración contó con la participación de Roxo Neves, Presidente de la SPOT; Antonio Pereira Coelho, Presidente de la Ordem Dos Médicos; Paulo Marques Augusto, Presidente de la Autoridade Nacional de Seguridad Rodoviaria; Rui Pinto, Presidente de la Sociedad Portuguesa de Ortopedia y Traumatología 2012, y Yolanda Minguez, Subdirectora del Instituto de Prevención, Salud y Medio Ambiente de FUNDACIÓN MAPFRE. ■



## La valoración del daño corporal, a estudio

Córdoba acoge una jornada médico-jurídica.

FUNDACIÓN MAPFRE, en colaboración con la Asociación de Médicos Forenses de Andalucía (AMFA), organizó el pasado 8 de junio una jornada profesional para analizar el estado y dificultades existentes en la valoración del daño corporal.

La jornada, titulada «II Jornada médico-jurídica sobre aspectos prácticos en la valoración del daño corporal. Nexo de causalidad y estado anterior: dificultades y criterios», reunió a magistrados, jueces, abogados, médicos forenses e inspectores médicos, entre otros profesionales. En la misma se estudiaron criterios de actuación que eviten, o por lo menos limiten las discrepancias que en ocasiones se producen en la valoración de las lesiones que sufre el paciente.

El acto de inauguración, celebrado en el Palacio de Congresos de Córdoba, corrió a cargo de Eduardo Baena, Presi-



De izquierda a derecha: Isidoro Borrego, Yolanda Minguez, José Luis Garrido, María Teresa Domínguez, Eduardo Baena, Cesáreo García, Fernando Martín y Rafael Soria, Director Territorial Córdoba-Jaén de MAPFRE FAMILIAR.



Ponentes de la jornada junto con Ángel de Benito, Director de Gestión Médica de MAPFRE FAMILIAR

dente de la Audiencia Provincial de Córdoba; Cesáreo García, Presidente del Colegio de Médicos de Córdoba; Fernando Martín, Presidente de la Asociación de Médicos Forenses de Andalucía, e Isidoro Borrego, Director Técnico Territorial de MAPFRE FAMILIAR en Málaga.

En la clausura participaron Ana Tamayo, Teniente de Alcalde Delegada de Movilidad, Accesibilidad y Transporte del Ayuntamiento de Córdoba; María Teresa Domínguez, Jefe del Servicio Médico de la Dirección General Territorial Sur, y Yolanda Minguez, Adjunta a la Dirección del Instituto de Prevención, Salud y Medio Ambiente de FUNDACIÓN MAPFRE. ■



## Los escolares de Guadalajara aprenden hábitos saludables

La campaña «Vivir en Salud» recalca en la provincia alcarreña.

Aprender hábitos alimentarios saludables es lo que harán a lo largo de dos meses más de 2.000 escolares de toda la provincia de Guadalajara a través de la campaña «Vivir en Salud», iniciativa presentada por FUNDACIÓN MAPFRE en el centro San José de Guadalajara.

En el acto de presentación de la campaña intervinieron Ana Guarinos, Presidenta de la Diputación de Guadalajara, José Luis Condado, Delegado de la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha en Guadalajara, y Carlos Álvarez, Presidente del Instituto de Prevención, Salud y Medio Ambiente de FUNDACIÓN MAPFRE.

El objetivo principal de este proyecto, que se extenderá a otras localidades de la provincia, es promover hábitos de vida saludable en escolares de seis a ocho años, a través de materiales educativos novedosos en los que se facilitan recomendaciones y consejos. También se impulsará la participación de los alumnos en talleres y actividades divertidas



El proyecto enseñará a los escolares de seis a ocho años de edad a aprender hábitos de vida saludable.



De izda. a dcha., José Luis Condado, Ana Guarinos y Carlos Álvarez, en el acto de presentación de la campaña.

que les permitan aprender las propiedades y los beneficios que aportan determinados alimentos, saber cómo se prepara un desayuno saludable y ser conscientes de la importancia de realizar ejercicio físico de manera habitual.

Cabe destacar que los malos hábitos de nutrición y la falta de actividad física se relacionan con las principales causas de enfermedad y muerte en el mundo desarrollado, entre las que se incluyen las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo, como la hipertensión, la diabetes, la obesidad, el sobrepeso y el sedentarismo.

Además de Carlos Álvarez, Ana Guarinos y José Luis Condado, participaron en el acto Marta Valdenebro, Diputada Provincial de Cultura y Educación de la Diputación Provincial de Guadalajara, y Violeta Miguel, Coordinadora de Educación de la Consejería de Educación, Cultura y Deportes de la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha en Guadalajara. ■



## El profesor Francisco Forriol, director de la revista *TRAUMA* de FUNDACIÓN MAPFRE, nombrado miembro correspondiente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia

Pronunció el discurso «La vida cotidiana de las células óseas».

El Dr. Francisco Forriol fue introducido en la Real Academia de Medicina de Murcia, el pasado 7 de mayo, por el profesor Manuel Clavel, como miembro correspondiente de la misma.

El profesor Clavel destacó los años, del nuevo miembro correspondiente, dedicados a la cirugía ortopédica y traumatología, como investigador del sistema musculo-esquelético; hizo un repaso de sus publicaciones y de sus líneas de investigación. El profesor Forriol contestó con el discurso «La vida cotidiana de las células óseas». Posteriormente, el Presidente de la Real Academia, el doctor Emilio Robles, le concedió el diploma y le impuso la insignia de la institución. ■



El profesor Forriol, situado entre la profesora Trinidad Herrero, secretaria de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia, y el profesor Manuel Clavel.

## «Con mayor cuidado» recibe el Premio SENDA a la Responsabilidad Social

Ana Mato, Ministra de Sanidad, entregó el galardón a la campaña de prevención de accidentes en personas mayores.

FUNDACIÓN MAPFRE ha sido galardonada con el Premio SENDA a la Responsabilidad Social por el proyecto «Con mayor cuidado», que sensibiliza a las personas mayores sobre la importancia de adoptar hábitos preventivos que ayudan a evitar accidentes, dentro y fuera del hogar.



Antonio Guzmán recibió el galardón de manos de la Ministra de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Ana Mato.

Antonio Guzmán, Director General del Instituto de Prevención, Salud y Medio Ambiente de FUNDACIÓN MAPFRE, recogió el premio de manos de Ana Mato, Ministra de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, quien felicitó a los premiados y destacó la relevancia de estos galardones, en el Año Europeo del Envejecimiento Activo y de la Solidaridad Intergeneracional. Antonio Guzmán destacó que «en esta campaña han participado más de 120.000 mayores. Actualmente estamos desarrollando actividades en Argentina, Brasil, México, Portugal, Puerto Rico y Uruguay».

Otros galardonados fueron: Manolo Escobar (Mayor Activo); Consejería de Familia e Igualdad de Oportunidades de Castilla y León (Institucional); Doctor José Manuel Ribera Casado (profesional del sector); Proyecto Social TV, coordinado por Fundación Vodafone, con la participación de Cruz Roja Española y Fundación TECSOS (Iniciativa Innovadora); Geriatros (Grupo Residencial), y patronales FED, LARES y AESTE y sindicatos CC OO y UGT (Premio Especial del Jurado). Para mayor información sobre la campaña y los materiales se puede consultar [www.conmayorcuidado.com](http://www.conmayorcuidado.com) ■



# Normas para la publicación de artículos

### Información general

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

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

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

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

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

■ Los trabajos deben remitirse a:

FUNDACIÓN MAPFRE

A/A. TRAUMA FUNDACIÓN MAPFRE

Paseo de Recoletos 23, 28004 Madrid

Tel: 91 581 64 19 / 91 581 63 16

Fax: 91 581 85 35

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

También pueden remitirse por e-mail a:

[fundacion.salud@mapfre.com](mailto:fundacion.salud@mapfre.com)

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

- **Derechos de autor:** Todo manuscrito irá acompañado de una carta firmada por todos los autores señalando: «Los abajo firmantes transfieren, en el caso de que el trabajo titulado: ... sea publicado, todos los derechos de autor a TRAUMA FUNDACIÓN MAPFRE que será propietaria de todo el material remitido, en caso de su publicación.» Los autores enviarán un escrito señalando el conflicto de intereses.

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

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

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

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

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

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

- **Normas éticas:** En el caso de que se presenten experimentos con seres humanos se especificará si los procedimientos seguidos en el estudio están de acuerdo con las normas éticas del comité responsable de investigación



clínica, de acuerdo con la declaración de Helsinki: [www.wma.net/s/ethicsunit/helsinki.htm](http://www.wma.net/s/ethicsunit/helsinki.htm)

Todos los manuscritos de investigación clínica y de experimentación animal irán acompañados por un certificado de la Comisión Ética o de la Comisión de Experimentación Animal del centro donde se haya efectuado el estudio.

Los autores deben mencionar en la sección de métodos que los procedimientos utilizados en los pacientes y controles han sido realizados tras obtener el consentimiento informado.

### I Secciones de la publicación

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

mente de FUNDACIÓN MAPFRE. De la misma manera se presentarán las novedades editoriales relacionadas con las áreas de actuación de la Fundación.

### I Normas generales de envío del manuscrito

1. **Texto.** Se remitirán dos copias completas del texto y de las ilustraciones. El texto se mecanografiará con letra Arial 12 en castellano, a doble espacio, en hojas DIN A4 (máximo 30 líneas por hoja) blancas numeradas y con márgenes laterales amplios. Se acompañará de una versión en soporte informático en CD ROM. El manuscrito debe seguir el estilo internacionalmente aceptado, para lo que se recomienda seguir los consejos que a continuación se detallan:
2. **Página de presentación o del título:** en la primera página del artículo figurará:
  - Título en castellano y en inglés.
  - Apellido/s e inicial del nombre de los autores.
  - Centro de trabajo de los autores y departamento/s a los que se atribuye/n el trabajo.
  - Apellido/s e inicial del nombre del autor que se responsabiliza del trabajo, con la dirección, teléfono, fax y e-mail donde quiera recibir la correspondencia.
  - La/s fuente/s de financiación del trabajo.
  - Conflicto de intereses.
3. **Resumen (Abstract):** En la segunda página figurará un resumen estructurado, en español y en inglés (de no más de 250 palabras). Se presentará de la siguiente forma:
  - **Objetivo del trabajo.**
  - **Material (Pacientes) y Método:** Detallando el diseño del estudio, las pruebas diagnósticas y la dirección temporal (retrospectivo o prospectivo). Se mencionará el procedimiento de selección de los pacientes, los criterios de entrada, el número de los pacientes que comienzan y terminan el estudio. Si es un estudio experimental se indicará el número y tipo de animales utilizados.
  - **Resultados:** Se mostrarán los resultados más relevantes del estudio y su valoración estadística.
  - **Conclusiones:** Se mencionarán las que se sustentan directamente en los datos obtenidos.
  - **Palabras clave (Key-words):** Debajo del resumen se incluirán de tres a seis palabras clave para la identificación del trabajo según la lista de encabezamientos de



temas médicos (MeSH) del Index Medicus/Medline. Se puede disponer de más información en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/meshbrowser.cgi>

### 4. Partes del texto:

- **Introducción:** Será concisa evitando los recuerdos históricos, indicando la hipótesis y los objetivos del trabajo.
- **Material y Métodos:** Se mostrará la serie de pacientes y los criterios de selección, detallando el experimento realizado, las técnicas empleadas, los métodos de valoración, etc. Debe hacerse especial mención al seguimiento clínico de los pacientes o animales de investigación. Las técnicas específicas se explicarán brevemente citando referencias bibliográficas si fuese necesario. Nunca deben presentarse los nombres ni las iniciales de los pacientes. Se comunicará el nombre genérico de los fármacos utilizados, así como la dosis administrada y la vía utilizada, evitando nombres comerciales. Los modelos experimentales se pormenorizarán para permitir a otros investigadores reproducir los resultados. Debe indicarse igualmente el tipo de análisis estadístico utilizado precisando el intervalo de confianza.
- **Resultados:** Serán descriptivos y se expondrán de manera concisa, sucesiva y lógica en el texto, apoyados en tablas y figuras. El número de tablas y figuras está limitado. El texto, las figuras y las tablas forman un conjunto de forma que los resultados sean fáciles de comprender, evitando repeticiones.
- **Discusión:** Deben explicarse, no repetirse, los resultados obtenidos y su fiabilidad y correlacionarse con los de otros autores. Se contrastarán con técnicas diferentes utilizadas por otros autores para lo que se recomienda una revisión bibliográfica adecuada. Debe resaltarse la trascendencia clínica del estudio y su proyección futura. Las conclusiones serán claras y concisas, evitando presentar conclusiones que no se desprendan directamente de los resultados del trabajo.
- **Agradecimientos:** Sólo se expresará a aquellas personas o entidades que hayan contribuido claramente a

hacer posible el trabajo. Se agradecerán las contribuciones que no justifican la inclusión como autor; la ayuda técnica; la ayuda económica y material, especificando la naturaleza de este apoyo y las relaciones que pueden plantear un conflicto de intereses.

- **Bibliografía:** Aparecerá al final del manuscrito, antes de las tablas y figuras. Se incluirán únicamente aquellas citas que se consideren importantes y hayan sido leídas por los autores. Todas las referencias deben estar citadas en el texto.

Las referencias se numerarán de forma consecutiva al orden de aparición en el texto. Las referencias se identificarán en el texto, tablas y leyendas mediante números arábigos entre corchetes. Las referencias que se citan solamente en las tablas o leyendas deben ser numeradas de acuerdo a la secuencia establecida por la primera identificación en el texto de dicha tabla o ilustración. Las abreviaturas de las revistas serán las del List of Journals Indexed, del Index Medicus. Disponibles en:

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

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

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

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

**Artículo con más de seis autores:** Bernabeu E, Sánchez-Brea LM, Larena A, Cáceres DA, de la Piedra C, Montero M et al. Análisis por micrometría óptica directa y confocal de quitosano en medio de cultivo de osteoblastos. *Patología del Aparato Locomotor* 2005; 3:144-51.



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

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

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

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

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

- **Tablas:** Las tablas se ordenarán en guarismos arábigos, con numeración independiente entre sí, consecutivamente según el orden de aparición en el texto y pa-

recerán en el lugar adecuado del texto como (tabla). Las tablas irán incluidas en el manuscrito, en páginas independientes, después de la bibliografía. Cada tabla estará encabezada por su número y título correspondiente. En caso de colocar abreviaturas se explicarán al pie de la tabla. Se evitarán diseños con bordes, sombreados y rellenos.

- **Figuras y fotografías:** Las figuras (gráficos, dibujos y fotografías) se ordenarán en guarismos arábigos con numeración independiente entre sí, consecutivamente según el orden de aparición en el texto y abreviadas en el texto con la palabra (fig. ). El texto de las figuras irá en hoja aparte, después de la bibliografía. La calidad de la iconografía será profesional, no se aceptan fotocopias. Las fotografías en papel no irán montadas y tendrán un tamaño de 13 x 18 cm. La resolución mínima será de 300 puntos por pulgada y en un ancho mínimo de 10 cm. En su reverso, escrito a lápiz, figurará el número correspondiente, el título del trabajo, las iniciales de los autores y una flecha que indique el sentido de su colocación. También se podrán enviar figuras en formato digital en un CD con ficheros en formatos legibles (TIFF, JPEG,...). Si se envían figuras de otra publicación deberán acompañarse del permiso correspondiente para su reproducción, señalando la procedencia. ■