

Trauma

Vol 25 nº 4 Octubre/Diciembre 2014

ISSN: 1888-6116

FUNDACIÓN MAPFRE

ÍNDICE | CONTENTS

181

Caracterización de las alteraciones vestibulares en pacientes con síndrome de latigazo cervical

Vestibular disorders in patients with whiplash injury syndrome

ESPINOSA-SÁNCHEZ JM, CONDE-NEGRI E, LÓPEZ-ESCÁMEZ JA

188

Estudio prospectivo multicéntrico de una cohorte para evaluar la calidad de vida de pacientes intervenidos de fractura subcapital de fémur

Multicentre prospective cohort study to assess the quality of life of patients undergoing surgery for subcapital femoral fracture

MARTINEZ-ZAPATA MJ, JORDÁN M, AGUILERA X, ET AL

196

Implicaciones del uso de órtesis dinámicas en la mejora de la calidad de vida de los pacientes con ictus

Implications of using dynamic orthoses in the improvement of the quality of life for patients with stroke

GONZÁLEZ BERNAL J, GONZÁLEZ SANTOS J, CUESTA GÓMEZ JL, ET AL

200

Intervención escolar para corregir el sobrepeso y la obesidad. Diseño, implementación y evaluación de un programa de educación física para primer ciclo de ESO

School based intervention to correct overweight and obesity. Design, implementation and evaluation of a physical education program on first cycle of ESO children

CONTRERAS JORDÁN OR, PASTOR-VICEDO JC, GIL MADRONA P, ET AL

208

Obesidad, actividad física y dolor lumbar: un análisis genéticamente informativo

Obesity, physical activity and low back pain: A genetically informative analysis

SÁNCHEZ-ROMERA JF, DARIO AB, COLODRO-CONDE L, ET AL

219

Modulación farmacológica de la cicatriz glial para la reparación de lesiones del SNC

Pharmacological modulation of the glial scar for CNS injury repair

ROMERO-RAMÍREZ L, BARREDA-MANSO MA, DÁMASO-RIQUELME E, ET AL

226

Optimización de la metodología de cultivo de condrocitos de discos procedentes de hernias discales y comprobación de la presencia del Toll-like receptor 4 (TLR 4)

Optimization of methods of chondrocyte cell culture from human disc hernia subjects and testing the presence of Toll-like receptor 4 (TLR 4)

KRZYŻANOWSKA A, CABRERIZO M, ALEMANY S, ET AL

232

Nuevos biomateriales: estudio *in vivo* del carburo de silicio como material osteointegrador

New biomaterials: *In vivo* study of silicon carbide as boneintegration material

RODIÑO-PADÍN J, CASTAÑO-MONTÓN V, BORRAJO PJ, ET AL

237

Regeneración ósea por medio de células madre en combinación con beta-fosfato tricálcico

Bone regeneration using stem cells in combination with beta-tricalcium phosphate carrier

BLANCO ANTONA L, GARCÍA CENADOR MB, SÁNCHEZ LEDESMA MJ, ET AL

245

Epónimos (17)

FORRIOL F



Trauma

Editor: Antonio Guzmán Córdoba.

Director: Francisco Forriol Campos.

Consejo de redacción: Javier Alonso Santos, Ángel de Benito Cordón, Jorge Sala Márquez.

Comité editorial: Mar Carreño Martínez, Antonio Delgado Lacosta, Pedro J. Delgado Serrano, Antonio Hernando de Lorenzo, Eugenio Laborda Calvo, Jesús Vaquero Crespo, Marta Zimmermann Verdejo.

Consejo asesor: Alicia Bartolomé Villar, Andrés Barriga Martín, Enrique Cáceres Palou, Pedro Cano Luis, Andrés Carranza Bencano, Purificación de Castro Lorenzo, José A. de Pedro Moro, Mariano de Prado Serrano, Francisco del Piñal Matorras, Francisco de la Gala Sánchez, José F. Fabregat Sancho, Alejandro Fernández Domingo, Jose M. Fernandez Medina, Enrique Gil Garay, Francisco Gomar Sancho, Enrique Gómez Barrena, Pedro Guillén García, Daniel Hernández Vaquero, Carmen Hernando de Larramendi y Martínez, Eduardo Hevia Sierra, Antonio Laclériga Giménez, Manuel Leyes Vence, Luis López-Durán Stern, Felipe López-Oliva Muñoz, Antonio Maestro Fernández, Fernando Marco Martínez, Manuel Mendoza López, José J. Mendoza Vera, Manuel Miranda Mayordomo, Antonio Murcia Mazón, Pedro L. Ripoll Pérez de los Cobos, Carlos Rodríguez Merchán, F. Javier Vaquero Martín, Carlos Villas Tomé.

Secretaría de redacción: Óscar Picazo Ruiz.

Dirección y redacción: FUNDACIÓN MAPFRE

Área de Salud y Prevención

Paseo de Recoletos 23, 28004 Madrid.

Tel.: (34) 915 816 419 · (34) 915 816 316.

Fax: (34) 915 818 535.

e-mail: fundacion.salud@mapfre.com

www.fundacionmapfre.com/salud

Suscripciones y atención al cliente:

FUNDACIÓN MAPFRE

e-mail: fundacion.salud@mapfre.com

Tel.: (34) 915 816 419 · (34) 915 816 316.

Edita: FUNDACIÓN MAPFRE

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

Diseño y realización: Comark XXI S.L.

e-mail: direccion@comarkxxi.com

Imprime: C.G.A.

Publicación trimestral (4 números al año).

Depósito Legal: M-8907-2008.

ISSN: 1888-6116.

Un compromiso reforzado

F. Forriol

FUNDACIÓN MAPFRE ha abordado cambios en su estructura que han desembocado en la creación de dos nuevas áreas: el Área de Prevención y Seguridad Vial y el Área de Promoción de la Salud. Se estructuran así las actividades de prevención de accidentes en todos sus ámbitos y de cuidado de la salud en dos grandes unidades funcionales, pero sin perder el objetivo primordial de contribuir al bienestar de los ciudadanos y la sociedad.

Con esto se da mayor énfasis en lo que corresponde a nuestro Área, la promoción de la salud entre la población. Este concepto no es nuevo y se conoce desde hace muchos años. De hecho, la OMS, en 1948, había definido la salud como «un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de enfermedad o dolencia». Fue un cambio de mentalidad importante, poco después de finalizar la Segunda Guerra Mundial, para hacer ver que la salud no solo se define en función de la enfermedad. Sin embargo, la promoción de la salud se ha desarrollado en los últimos años y ha adquirido preponderancia en la sociedad actual gracias a la investigación y a los nuevos conocimientos sobre diferentes patologías y al desarrollo de la tecnología médica, que permite prevenir y diagnosticar de una manera más temprana y fiable. Sin olvidar las campañas desarrolladas tanto por los gobiernos y organismos supranacionales como por las diferentes organizaciones privadas implicadas en estos proyectos.

En octubre de 1986 se celebró en Ottawa (Canadá), la Primera Conferencia Internacional de Promoción de la Salud, que se tradujo en la «Carta de Ottawa para la Promoción de la Salud». El éxito de esta conferencia aconsejó la celebración de otras que fueron desarrollando y adaptando las primeras conclusiones con una reunión sobre política pública saludable, en Adelaida (Australia), en 1988, y otra sobre entornos

que apoyan la salud, en Sundsvall (Suecia), en 1991, que han ayudado a comprender e iniciar las estrategias para llevar al mundo real la promoción de la salud. De nuevo otra conferencia, celebrada en 1997 en Yakarta (Indonesia), con el atrayente título de «Nuevos actores para una nueva era: guiando la promoción de la salud hacia el siglo XXI», estableció las guías básicas para el tiempo en el que actualmente estamos inmersos. Tras la conferencia asiática y la de México DF, en 2000, se establecieron las prioridades en el campo de la salud para nuestro siglo: promover la responsabilidad social, mejorar la inversión de los gobiernos en salud, unir a profesionales de diferentes áreas, mejorar las posibilidades y capacidades de la sociedad, garantizar las infraestructuras y, sobre todo, conseguir una participación social que mueva a la acción.

Sin embargo, tampoco podemos olvidar que la salud no es un concepto aislado, pues esta no es posible en un ambiente de conflicto armado o de guerra, ni tampoco en un medio de pobreza donde hay otras prioridades y con todo lo que lleva implícito: falta de vivienda, de higiene, escolarización o educación. Pero también es necesaria su promoción en países desarrollados, ya que la falta de tiempo por las exigencias laborales, el tiempo necesario para los traslados, la alimentación inadecuada, la falta de ejercicio o el sedentarismo conllevan problemas que afectan al desarrollo equilibrado de la persona. Así, en cualquier lugar y en cualquier circunstancia, la salud es un recurso para la vida de cada día, nunca el objetivo de vivir. Hoy, sin que quepa ninguna duda, la salud, con su dimensión espiritual, goza de un reconocimiento cada vez mayor y constituye un derecho humano fundamental y básico. Por eso FUNDACIÓN MAPFRE quiere involucrarse cada vez más en las acciones de la promoción de la salud y prevención de los accidentes que fomenten y defiendan el bienestar individual y social. ■

Caracterización de las alteraciones vestibulares en pacientes con síndrome de latigazo cervical

Vestibular disorders in patients with whiplash injury syndrome

Espinosa-Sánchez JM ¹, Conde-Negri E ², López-Escámez JA ³

¹ Unidad de Otorrinolaringología, Hospital San Agustín, Linares, Jaén, España. ² Unidad de Rehabilitación. ³ Unidad de Otorrinolaringología, Hospital de Poniente, El Ejido, Almería, España.

Esta investigación ha sido financiada por FUNDACIÓN MAPFRE

Resumen

Objetivo: Determinar la prevalencia de alteraciones vestibulares en pacientes con síndrome de latigazo cervical (SLC).

Material y método: Estudio transversal en 24 pacientes consecutivos atendidos por presentar SLC con grado II o III de la Quebec *Task Force* y tiempo de evolución menor de seis meses. Se realizó exploración clínica vestibular completa y exploración instrumental con videonistagmografía (VNG), incluyendo prueba calórica bitérmica, registro de potenciales evocados miogénicos vestibulares (VEMPs), prueba de la vertical visual subjetiva (VVS) y posturografía dinámica. También fueron evaluados mediante los cuestionarios SF-36 (salud general), DHI-S (discapacidad vestibular) y SIMS (simulación).

Resultados: La prevalencia de alteraciones vestibulares se situó en el 25%. El reflejo vestibulo-cólico evaluado mediante VEMPs estaba alterado en el 25% de los pacientes con SLC. La VSV se encontraba alterada en el 17% de los casos. La posturografía dinámica identificó un patrón vestibular en el 25% de los casos. La estimación de simulación entre los pacientes con SLC se produjo, al menos, en el 25% de los casos.

Conclusión: La alteración de varias pruebas vestibulares en pacientes con SLC sugiere una disfunción vestibular asociada a ILT prolongada. Las puntuaciones elevadas en los cuestionarios de discapacidad vestibular (DHI) y de simulación de síntomas (SIMS) podrían ser utilizadas como indicadores de percepción de trastorno vestibular grave e ILT prolongada.

Palabras clave:

Latigazo cervical, mareo, vértigo, potenciales evocados miogénicos vestibulares, posturografía, simulación.

Abstract

Objective: To determine the prevalence of vestibular dysfunction in patients with whiplash.

Material and method: A cross-sectional study including 24 consecutive patients with grade II or III whiplash according to the Quebec Task Force scale and time course < 6 months. A complete vestibular examination with video-oculographic recording was performed including a bithermal caloric test, vestibular evoked myogenic potentials (VEMPs), subjective visual vertical (SVV) and dynamic posturography. We also used the questionnaires SF-36 (general health), DHI-S (vestibular handicap) and SIMS (malingering).

Results: The prevalence of vestibular dysfunction is around 25%. The vestibulo-colic reflex evaluated by VEMPs was absent in 25% of patients with whiplash. SVV was abnormal in 17% of cases. Dynamic posturography showed a vestibular pattern in 25% of cases. Scores suggesting malingering in whiplash was observed in 25% of cases.

Conclusion: The finding of several abnormal tests in patients with whiplash suggests a vestibular dysfunction associated with a long incapacity. High scores in the DHI and SIMS scales could be useful as predictors of severe vestibular disorder with long incapacity.

Key words:

Whiplash injury, dizziness, vertigo, vestibular evoked myogenic potentials, posturography, malingering.

Correspondencia

JA López-Escámez
Grupo de Otorología & Otoneurología CTS495, Área de Medicina Genómica, GENYO (Centro de Genómica e Investigación Oncológica) Pfizer/Universidad de Granada/ Junta de Andalucía, PTS Avda. Ilustración, 114. 18016 Granada, España.
E-mail: antonio.lopezescamez@genyo.es

Introducción

El latigazo cervical, o *whiplash* en la literatura anglosajona, es un mecanismo de lesión traumática que aparece sobre todo en accidentes de tráfico, generalmente tras colisiones posteriores por alcance, en los que se produce una aceleración-desaceleración brusca con transferencia de la energía del impacto al cuello, desencadenando una serie de movimientos complejos sobre la cabeza, el cuello y la parte superior del tórax que pueden ocasionar un conjunto de síntomas y signos a los que se denomina síndrome del latigazo cervical (SLC). Los síntomas más comunes son los cervicales (dolor, rigidez). De modo llamativo y característico, las exploraciones complementarias no suelen evidenciar alteraciones.

El SLC es un problema de salud importante por su frecuencia, la discapacidad que origina y el coste que conlleva. Su incidencia se estima entre 70-300 casos nuevos por 100.000 habitantes y año en los países occidentales [1]. Más de 25.000 españoles sufren al año un latigazo cervical, correspondiendo un 98% de ellos a accidentes de tráfico. El 50% de los pacientes con esguince o latigazo cervical tardan entre uno y tres meses en recuperarse, mientras que el 10% sufre dolor crónico. La proporción de pacientes que siguen de baja laboral al cabo de seis meses del SLC se estima entre un 9% y un 26% [2]. En el Reino Unido se calcula que el coste anual derivado del SLC se acerca a los 3,1 billones de libras [3].

El mecanismo patogénico que subyace en el SLC es la distensión de los tejidos cervicales en un primer tiempo y la distensión comprensión de los mismos por flexión, generada por las fuerzas de inercia en un segundo tiempo. Hasta el momento resulta una incógnita determinar las verdaderas causas de la sintomatología que caracterizan este cuadro. Aunque conocemos el mecanismo de producción y el cuadro clínico, desconocemos la lesión orgánica que lo justifique, siendo difícil detectar lesiones ligamentosas e inestabilidad cervical en pruebas de imagen. Diferentes estudios apuntan en algunos pacientes una pequeña disfunción del sistema nervioso central, lesiones ligamentosas, articulares, neuropáticas, musculares e incluso la posibilidad de lesión del ganglio espinal.

La mayoría de las publicaciones acerca del SLC se refieren a dolor cervical y a signos músculo-esqueléticos, siendo escasas las relacionadas con síntomas neuro-otológicos, y ello a pesar de aparecer hasta en el 50% de los pacientes en algunas series [4][5]. Con frecuencia, los síntomas mareo, vértigo e inestabilidad son agrupados dentro de una misma categoría, siendo difícil entonces conocer su verdadera frecuencia.

Para explicar la aparición de vértigo tras un latigazo cervical se han propuesto varias hipótesis: isquemia transitoria por compresión de la arteria vertebral [6], mecanismo neu-

rovascular [7], disfunción en el sistema nervioso central por microhemorragias, conmoción o estiramiento a nivel de los hemisferios cerebrales, cerebelo o troncoencéfalo [4][8][9], afectación de los órganos otolíticos con o sin canalitiasis [10] o alteración en las aferencias propioceptivas cervicales [11]. En los pacientes con latigazo cervical puro, sin traumatismo craneal, se ha señalado que el probable origen del mareo, la inestabilidad y las alteraciones en el control postural sea primariamente cervical, por disfunción en los receptores localizados en las articulaciones y los músculos del cuello [5][12][13]. Así, se ha señalado que la rigidez cervical propia del SLC produce un aumento de la ganancia del reflejo cérvico-ocular [14].

En los pacientes con SLC los síntomas vestibulares podrían ser explicados por alteraciones vestibulares localizadas tanto en los canales semicirculares (vértigo) como en los órganos otolíticos (mareo, desequilibrio) [14]. Existiría igualmente una alteración en las aferencias cervicales propioceptivas suscitada por una alteración en los mecanorreceptores cervicales. Esto condicionaría una alteración en los reflejos cérvico-cólico, cérvico-ocular, vértigo-cólico y vértigo-ocular.

Hace unos pocos años era difícil estudiar otra aferencia vestibular distinta de los canales semicirculares; sin embargo, en la actualidad contamos con nuevas herramientas diagnósticas que permiten localizar la lesión también en los órganos otolíticos. Los potenciales miogénicos evocados vestibulares (*vestibular-evoked myogenic potentials*, VEMPs) son una técnica innovadora para estudiar la función de los órganos otolíticos, en concreto del sáculo, evaluando el reflejo vértigo-cólico (RVC) [15]. La verticalidad subjetiva (VVS) es una prueba que evalúa la percepción subjetiva de la verticalidad y es una forma indirecta de evaluar la integridad de la función del utrículo [16]. Por otro lado, contamos con la posturografía dinámica, que es una prueba estandarizada mediante el test de organización sensorial y que evalúa la contribución del sistema propioceptivo de los miembros inferiores, el sistema visual y el sistema vestibular, permitiendo una valoración global del equilibrio.

Con este conjunto de pruebas podríamos clarificar la fisiopatología de los síntomas vestibulares en pacientes con SLC.

Por otra parte, hasta ahora ningún estudio sobre síntomas vestibulares en SLC ha considerado la alta frecuencia de simuladores recogida en la literatura [17]. El cuestionario SIMS, recientemente validado en castellano, ha mostrado su eficacia para detectar simulación en este contexto [18][19].

El objetivo de este estudio es caracterizar las alteraciones vestibulares en pacientes afectados de SLC tras accidente de tráfico. Así, los objetivos específicos planteados son determinar la prevalencia de alteraciones vestibulares en el SLC; estudiar las alteraciones del reflejo vértigo-ocular me-

dianter VNG y prueba calórica bitérmica; estudiar las alteraciones del reflejo vestibulo-cólico mediante potenciales evocados vestibulares (VEMPs) y vertical subjetiva visual (VSV); estudiar las alteraciones del reflejo vestibulo-espinal mediante posturografía y, por último, determinar la asociación entre la sintomatología referida, las alteraciones en las pruebas vestibulares (VNG, VEMPs, VVS) y los resultados en los cuestionarios de discapacidad vestibular y de simulación de síntomas.

■ Material y metodología

Se diseñó un estudio descriptivo transversal en pacientes consecutivos que acudían a la consulta de Medicina Física y Rehabilitación por presentar dolor o rigidez cervical tras un accidente de tráfico con colisión posterior o lateral. Como criterios de inclusión hemos considerado a individuos mayores de 18 años, con SLC clasificable como grado II o III de la Quebec *Task Force* [1] y con tiempo de evolución menor de seis meses desde el latigazo. Se excluyó a los sujetos que referían pérdida de conciencia tras el accidente, traumatismo craneal, historia previa de vértigo o hipoacusia, enfermedad psiquiátrica o enfermedad neurológica. Los sujetos que aceptaban entrar a formar parte del estudio se citaron después en una consulta específica de otorrinolaringología en dos ocasiones. En la primera visita se realizó una anamnesis, exploración clínica y audiometría tonal liminar (ATL), y los pacientes contestaron a los cuestionarios DHI y SF-36. En la segunda visita, realizada la misma semana, se llevaron a cabo las pruebas vestibulares instrumentales y se completó el cuestionario SIMS.

A todos se les realizó una historia clínica, exploración física otorrinolaringológica completa y una exploración clínica vestibular. Ésta consistió en una exploración con gafas de Frenzel de nistagmo espontáneo y nistagmo evocado por la mirada en paciente sentado y vista al frente, nistagmo posicional en supino y en decúbito lateral derecho e izquierdo, maniobra oculo-cefálica de Halmagyi, maniobras de Dix-Hallpike y McClure, así como pruebas de Romberg sensibilizada, de los índices y Unterberger. Cada paciente respondió al cuestionario autoadministrado de discapacidad *Dizziness Handicap Inventory* (DHI), de Jacobson y Newman, en su versión abreviada y validada para habla castellana [20]; así como al cuestionario de simulación de síntomas SIMS [18] y al SF-36 de salud general, que evalúa ocho dominios: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental.

Como pruebas complementarias se practicaron ATL; videonistagmografía (VNG) con prueba calórica bitérmica mediante irrigación con agua (Interacoustics modelo VO425); potenciales miogénicos evocados vestibulares cer-

vicales (cVEMP) por medio de un equipo SMART-EP con módulo de VEMPs, determinando umbral de respuesta a 0.5, 1 y 2 kHz, latencia de P1 y N1 a 0.5, 1 y 2 kHz y amplitud interaural a 0.5, 1 y 2 kHz.; prueba de VVS y posturografía con plataforma SPS SYNAPSIS mediante las seis condiciones del test de organización sensorial, evaluando después los resultados del análisis sensorial según tres patrones (somatosensorial, visual, vestibular) y el índice de agregación (composite).

No se contempló la realización de pruebas de diagnóstico por la imagen adicionales a las de la práctica clínica habitual.

Durante la visita inicial se recogieron, en un cuaderno de datos diseñado para el estudio, las variables demográficas (sexo, edad) y las variables clínicas: tiempo de evolución desde la fecha del accidente (días), tipo de síntoma vestibular (vértigo, mareo, síntomas vestibulo-visuales, síntomas posturales), así como si el paciente estaba en situación de incapacidad laboral temporal (ILT) y la duración de la misma (días). Los cuestionarios (DHI-S, SIMS y SF-36) se corrigieron obteniendo la puntuación en ellos.

Respecto a las pruebas complementarias, se determinó el umbral auditivo promedio en frecuencias conversacionales (PTA) en cada oído. En la VNG se trataron como variables cualitativas la presencia o no de nistagmo espontáneo, nistagmo de agitación cefálica y nistagmo posicional, y se cuantificó el porcentaje de paresia canalicular. La respuesta en los VEMPs se consideró como variable cualitativa (normal, alterado), al igual que la prueba de la VSV. La puntuación obtenida en el análisis sensorial mediante la plataforma posturográfica se trató como una variable cualitativa, según el porcentaje alcanzado en cada patrón se encontrase dentro de parámetros normales o no.

Recogida de datos

A cada individuo paciente se le asignó un código en una hoja de cálculo Excel con clave custodiada por el investigador principal, respetando la confidencialidad de los datos de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, sobre Protección de datos de carácter personal, y a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de los derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. El proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica provincial y se atiene a la Declaración de Helsinki.

Análisis estadístico de datos

Se realizó con el programa SPSS 15.0, efectuándose un análisis descriptivo de las variables cualitativas (frecuencia, porcentaje) y cuantitativas (media, mediana, desvia-

ción estándar e intervalo de confianza al 95%). Los parámetros de la exploración vestibular evaluados fueron: el porcentaje de paresia canalicular, la latencia y amplitud de P1 y N1 y los grados de inclinación en VVS. Las puntuaciones en los cuestionarios DHI-S y SIMS fueron empleadas para determinar el nivel de discapacidad percibida a causa del mareo y estimar el riesgo de simulación de síntomas respectivamente. El nivel de significación aceptado fue $p < 0.05$.

Resultados

Se incluyeron un total de 24 pacientes, que fueron evaluados en las consultas de rehabilitación y otorrinolaringología del Hospital de Poniente. La primera visita se realizó en la consulta de rehabilitación, donde se seleccionaron pacientes que habían tenido un accidente de tráfico con colisión posterior y presentaban sintomatología compatible con síndrome de latigazo cervical grados IIa, IIb y III.

La muestra fue seleccionada de forma consecutiva y estuvo formada por seis hombres y 18 mujeres (Tabla 1). La edad media de los pacientes fue de 39 ± 12 (media \pm desviación estándar), con un rango 21-59 años. No se obtuvo información más detallada sobre las causas de los accidentes de tráfico que provocaron el SLC al quedar fuera de los objetivos del proyecto.

La evaluación clínica se realizó a los cuatro meses y medio (138 ± 79 días) después del accidente (rango 60-435 días). Esta es la demora correspondiente a las dos consultas de atención especializada (rehabilitación y otorrinolaringología).

Todos los pacientes presentaban SLC después del accidente: cuatro tenían grado IIa, 11 grado IIb y 9 grado III.

De los 24 pacientes, 20 referían haber presentado algún trastorno vestibular, que comenzó en los días posteriores al accidente, con síntomas variables que incluían vértigo rotatorio de breve duración, mareo, síntomas visuales-vestibulares, inestabilidad o lateropulsión. Once individuos (46%) presentaron vértigo rotatorio, generalmente de breve duración, que era sugerente de vértigo posicional paroxístico benigno; doce pacientes (50%) referían mareo no rotatorio de difícil clasificación pero que afectaba a sus actividades cotidianas; y 17 pacientes tenían inestabilidad o lateropulsión durante la deambulación (71%).

El tiempo de incapacidad laboral temporal fue muy variable entre los individuos evaluados tras SLC. La media fue de 4 ± 50 días (rango 0-132 días). Nueve individuos no estuvieron de baja ningún día por el accidente, mientras que siete pacientes (29%) presentaban un tiempo igual o mayor a 90 días.

Dos mujeres que inicialmente habían aceptado participar en el estudio rechazaron continuarlo por motivos diversos. La primera porque refería que no presentaba síntomas vestibulares en el momento de la segunda consulta, aunque había estado de baja durante dos meses; la segunda había tenido el accidente a los 170 días y refería inestabilidad, pero se negó a participar en el estudio. Una tercera mujer con SLC grado III y síntomas vestibulares rechazó participar en el estudio para no ser sometida a pruebas de exploración.

Finalmente, nueve pacientes incluidos en el estudio y que inicialmente aceptaron todo el protocolo no acudieron a la cita para la exploración instrumental, ni aceptaron completar el cuestionario SIMS de simulación de síntomas. De estos, siete habían presentado síntomas vestibulares y tres habían estado de baja laboral.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con síndrome de latigazo cervical (N=24)

Características clínicas	Media (DE)
Edad	39 (12)
Tiempo de evolución (días)	138 (79)
Tipo	IIa -4; IIb-11; III-9
Tiempo de ILT	4 (50) (rango: 0-132)
Puntuación DHI-S	14 (11)
Sospecha de simulación de síntomas (SIMS)	4 casos (9 individuos rechazaron participar)
Nistagmo espontáneo	Ningún caso
Nistagmo agitación cefálica	1 caso
Nistagmo posicional	3 casos
Paresia conducto-horizontal	1 caso
Alteración potenciales evocados vestibulares	3 casos
Alteración vertical subjetiva visual	3 casos
Alteración posturografía dinámica	3 casos

Cinco pacientes presentaban una historia de cefalea migrañosa y tres de ellos una hipoacusia neurosensorial bilateral moderada que no había sido diagnosticada previamente.

Exploración vestibular instrumental

Un total de 12 pacientes fueron evaluados mediante exploración vestibular instrumental completa. En la VNG ningún individuo presentó nistagmo espontáneo, y solo un caso tenía un nistagmo inducido por la agitación cefálica. Tres pacientes presentaban nistagmo posicional, aunque no tenían clínica vertiginosa durante la exploración. Solo una de estas pacientes había referido una historia clínica sugerente de vértigo posicional paroxístico benigno y la prueba de Dix-Hallpike no fue positiva en la consulta. La prueba calórica bitérmica solo fue patológica en una paciente que presentó una hipofunción vestibular bilateral. Así, solo dos de los 12 pacientes evaluados (17%) presentaron alteraciones vestibulares en la VNG, pero no pudieron ser atribuidas al SLC.

Tres pacientes (25%) presentaron alteraciones en los potenciales evocados vestibulares, con ausencia de reflejo vestibulo-cólico. Además, dos de estos tres pacientes presentaron un nistagmo posicional concomitantemente. Sin embargo, mientras que uno de los pacientes no estuvo de baja, el otro caso permaneció 120 días. En consecuencia, la alteración combinada de estas pruebas no parece asociarse a baja laboral.

En la VVS, dos pacientes presentaron una alteración en esta prueba y uno de ellos también tenía alterados los VEMPs y el registro de nistagmo posicional, lo que confirma una alteración del sistema vestibular en este caso, a pesar de la normalidad de la prueba calórica bitérmica.

En la prueba de posturografía dinámica, 12 pacientes completaron el test de organización sensorial, y de ellos, cuatro presentaron alteraciones relevantes. La primera paciente presentaba un déficit sensorial múltiple que afectaba a los patrones somatosensorial, visual y vestibular. Los otros tres pacientes presentaban un patrón vestibular aislado con valores patológicos en la puntuación agregada (composite).

Cuestionarios de discapacidad y simulación de síntomas

Todas las puntuaciones medias del SF-36 de todas las dimensiones fueron patológicas, pero destacan los dominios de rol emocional, rol físico y dolor corporal. El cuestionario DHI-S tuvo una puntuación de 14.58 ± 11.16 (0-40), lo que indica una gran variabilidad. Siete de los ocho individuos con ILT superior a 90 días tuvieron puntuaciones elevadas en este cuestionario. El cuestionario SIMS fue realizado en 12 individuos, negándose a realizarlo 13 de los pacientes del es-

tudio. A pesar del número elevado de pérdidas, cuatro de los 12 individuos presentaron puntuaciones que indicaban sospecha de simulación y dos de ellos habían estado 90 y 120 días de baja, respectivamente. De estos cuatro pacientes con el SIMS patológico, una era la disfunción sensorial múltiple, que no había estado de baja, y los otros tres presentaban el patrón vestibular en la posturografía dinámica.

Discusión

El mareo es un síntoma común en pacientes con SLC. La discrepancia en la frecuencia de este síntoma en el SLC recogida en la literatura obedece a que hasta ahora no contábamos con una definición y se interpretaba en sentido amplio, tanto por los pacientes que lo refieren como por los propios profesionales. En la actualidad solo se consideran como síntomas vestibulares el vértigo, el mareo, los síntomas visuo-vestibulares y los síntomas posturales, entre los que se incluye la inestabilidad, conforme a las definiciones contempladas en el documento de consenso de la Barany Society [21]. En nuestra serie, 20 de los 24 pacientes presentaron síntomas vestibulares (83%). Este elevado porcentaje destaca sobre el recogido en la literatura y probablemente obedece a que se interrogó específicamente sobre síntomas vestibulares. Si consideramos cada síntoma de modo independiente –vértigo (46%) y mareo (50%)–, los porcentajes se atienen más a lo descrito en otros trabajos. Resulta muy llamativo el porcentaje del 71% que presentaban síntomas posturales (inestabilidad, lateropulsión), pues esto se suele asociar a un trastorno del equilibrio de larga evolución y provoca una discapacidad relevante.

Respecto al tiempo de ILT, cabe hacer algunas consideraciones. En primer lugar, el amplio rango observado (0-132 días), destacando por un lado cómo nueve de 24 individuos (37,5%) no estuvieron ningún día de baja, mientras que siete (29%) estuvieron más de 90 días. Además, dos pacientes con 60 y 170 días de baja rechazaron continuar con el estudio. Es más, nueve pacientes incluidos en el estudio no acudieron a la cita de exploración instrumental –en la que también se habría de realizar el cuestionario de simulación SIMS–, pese a que siete de ellos presentaban síntomas vestibulares.

En el estudio video-oculográfico del RVO es de destacar que fue normal en el 83% de los sujetos evaluados. Ninguno de los tres pacientes con nistagmo posicional cumplía los criterios diagnósticos de VPPB, a pesar de ser este el que podría considerarse el tipo de trastorno vestibular más común en pacientes con SLC. El sujeto con hipofunción vestibular bilateral presentaba mareo y desequilibrio de larga evolución, de modo que no se puede establecer una relación causa-efecto con el SLC.

El RVC se estudió mediante los VEMPs. Tres pacientes (25%) no mostraron respuesta, lo que podría indicar una alteración del sáculo o del nervio vestibular inferior. Otros autores también han evidenciado en algunos pacientes con SLC un aumento de latencia en los VEMPs o su ausencia bilateral, relacionándolo con la afectación del RVC y con disfunción otolítica [14][22]. El hecho de que dos de estos tres pacientes presentaran además un nistagmo posicional sugiere la existencia de una disfunción mixta afectando tanto al sáculo como a los conductos semicirculares.

Para estudiar la función utricular empleamos la prueba de la VVS. Es de destacar cómo dos pacientes mostraron alteraciones en esta prueba, y uno de ellos además tenía alterados los VEMPs y presentaba nistagmo posicional, todo ello a pesar de la normalidad de la prueba calórica. Esto refuerza nuestro planteamiento y el de otros autores de que el estudio de la función vestibular en el SLC debe ser más amplio de lo considerado hasta hace unos pocos años [15]. La prueba calórica, considerada el referente de la exploración vestibular instrumental, solo contempla la estimulación del canal semicircular horizontal.

Respecto a los hallazgos en la posturografía dinámica, apreciamos que en uno de los pacientes con hallazgos patológicos el déficit sensorial múltiple obedecía a un trastorno independiente del SLC. Los otros tres casos mostraban un patrón vestibular aislado y se trataba de pacientes que habían presentado bajas de 90, 120 y 132 días, lo que sugiere que el patrón vestibular podría asociarse a una ILT prolongada. Sin embargo, es importante destacar que solo uno de estos tres casos tenía una alteración en los VEMPs, siendo el resto de pruebas vestibulares normales (incluyendo el nistagmo posicional, la prueba calórica y la vertical subjetiva). En cualquier caso, parece importante desarrollar un programa de rehabilitación vestibular temprana para facilitar el retorno del paciente a sus actividades de la vida diaria [23].

Como resumen, podemos ver que la alteración de una sola prueba no es indicativa de una ILT más prolongada, pero la alteración de al menos dos pruebas sí parece indicar riesgo de ILT prolongada.

Todos los pacientes mostraron puntuaciones patológicas en el SF-36, siendo de destacar que la puntuación elevada en las dimensiones emocional, física y dolor corporal del cuestionario indica que estos pacientes tienen una percepción muy severa de su incapacidad. Por el contrario, en el cuestionario específico de mareo DHI-S la variabilidad es muy amplia, aunque es de destacar que siete de los ocho individuos con ILT superior a 90 días tuvieron puntuaciones elevadas en este cuestionario, lo que indicaría que la percepción subjetiva de la discapacidad asociada al mareo estaría asociada a una prolongación de la ILT.

Es muy llamativo que trece pacientes del estudio se negasen a responder al cuestionario de simulación SIMS. En la literatura se recoge cómo la expectativa de compensación económica es uno de los factores determinantes en la ILT del SLC. Llama poderosamente la atención el estudio de Ferrari *et al.*, en el que ponen de manifiesto cómo en aquellos países en los que se indemniza el SLC no se cronifica, resolviéndose la sintomatología antes de seis semanas, mientras que en aquellos otros que sí indemnizan los síntomas tienden a magnificarse y cronificarse [24]. A pesar de esto, estudios recientes no evidencian relación entre el establecimiento de compensación económica y la recuperación funcional [25].

Como limitaciones de nuestro estudio sobresale en primer lugar que el tamaño de muestra alcanzado no permite generalizar las conclusiones obtenidas, por lo que sería necesario aumentar el número de individuos para obtener una muestra más representativa.

Aunque muchos pacientes con SLC aceptaron participar en el estudio, la negativa de varios de ellos a la realización de pruebas vestibulares de forma sistemática, así como a contestar el SIMS, podría indicar una sospecha de simulación en algunos de ellos. Así, tres de los siete pacientes con ILT > 90 días se negaron a completar la exploración instrumental. Pensamos que la combinación de varias pruebas de exploración vestibular con el cuestionario SIMS permite identificar a los individuos con SLC y patología vestibular concomitante que exacerban sus síntomas y, en algunos casos, presentan una ILT prolongada.

Conclusiones

La prevalencia de alteraciones vestibulares en el SLC se sitúa en el 25%. Las alteraciones del reflejo vestibulo-ocular estimadas mediante VNG y prueba calórica bitérmica indican que la mayoría de los pacientes presentan una respuesta calórica normal, siendo esta prueba de escasa utilidad en el SLC. El reflejo vestibulo-cólico evaluado mediante potenciales evocados vestibulares cervicales (VEMPs) está alterado en el 25% de los pacientes con SLC. La VVS es una prueba complementaria y se encuentra alterada en el 17% de los casos. La posturografía dinámica permite identificar un patrón vestibular en el 25% de los casos. La alteración de varias pruebas vestibulares en pacientes con SLC sugiere una disfunción vestibular asociada a ILT prolongada. Las puntuaciones elevadas en los cuestionarios de discapacidad vestibular (DHI) y de simulación de síntomas (SIMS) podrían ser utilizadas como indicadores de percepción de trastorno vestibular severo e ILT prolongada. La estimación de simulación entre los pacientes con SLC es de al menos el 25% de los casos. ■

Agradecimientos

El estudio ha sido financiado por FUNDACIÓN MAPFRE y forma parte de una tesis doctoral en preparación de Juan Manuel Espinosa Sánchez.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Spitzer WO, Skovron ML, Salmi LR, Cassidy JD, Duranceau J, Suissa S, *et al.* Scientific monograph of the Quebec Task Force on whiplash-associated disorders: redefining «whiplash» and its management. *Spine (Phila Pa 1976)* 1995; 20(8 Suppl):1S-73S.
2. Scholten-Peeters GG, Verhagen AP, Bekkering GE, Van der Windt DA, Barnsley L, Oostendorp RA, *et al.* Prognostic factors of whiplash-associated disorders: a systematic review of prospective cohort studies. *Pain* 2003; 104:303-22.
3. Galasko G, Murray P, Stephenson W. Incidence of whiplash-associated disorder. *BCMJ* 2002; 44:237-40.
4. Oosterveld WJ, Kortschot HW, Kingma GG, De Jong HA, Saatci MR. Electronystagmographic findings following cervical whiplash injuries. *Acta Otolaryngol* 1991; 111:201-5.
5. Treleaven J, Jull G, Sterling M. Dizziness and unsteadiness following whiplash injury: characteristic features and relationship with cervical joint position error. *J Rehabil Med* 2003; 35:36-43.
6. Compere WE Jr. Electronystagmographic findings in patients with «whiplash» injuries. *Laryngoscope*. 1968; 78:1226-33.
7. Hyslop HG. Intra-cranial circulatory complications of injuries to the neck. *Bull N Y Acad Med* 1952; 28:729-38.
8. Macnab I. Acceleration injuries of the cervical spine. *J Bone Joint Surg (Am)* 1964; 46-A:1797-9.
9. Ommaya AK, Faas F, Yarnell P. Whiplash injury and brain damage: an experimental study. *JAMA* 1968; 204:285-9.
10. Brandt T, Daroff RB. Physical therapy for benign paroxysmal positional vertigo. *Arch Otolaryngol* 1980; 106:484-5.
11. Hinoki M, Niki H. Neurotological studies on the role of the sympathetic nervous system in the formation of traumatic vertigo of cervical origin. *Acta Otolaryngol Suppl* 1975; 330:185-96.
12. Treleaven J, Jull G, LowChoy N. The relationship of cervical joint position error to balance and eye movement disturbances in persistent whiplash. *Man Ther* 2006; 11:99-106.
13. Treleaven J. Sensorimotor disturbances in neck disorders affecting postural stability, head and eye movement control. *Man Ther* 2008; 13:2-11.
14. Montfoort I, Van Der Geest JN, Slijper HP, De Zeeuw CI, Frens MA. Adaptation of the cervico- and vestibulo-ocular reflex in whiplash injury patients. *J Neurotrauma* 2008; 25:687-93.
15. Murofushi T, Kaga K. Vestibular evoked myogenic potential. Its basic and clinical applications. Tokyo: Springer, 2009.
16. López-Escámez JA. Pruebas de función otolítica. Vertical subjetiva visual. En: Barona de Guzmán R, Marco Algarra J y Pérez Fernández N. Vértigo: valoración y tratamiento. Rehabilitación vestibular. Servicio de Publicaciones, Universidad Católica de Valencia, 2009.
17. Cassidy JD, Carroll LJ, Côté P, Lemstra M, Berglund A, Nygren A. Effect of eliminating compensation for pain and suffering on the outcome of insurance claims for whiplash injury. *N Engl J Med* 2000; 342:1179-86.
18. González Ordi H, Santamaría Fernández P. Adaptación española del Inventario Estructurado de Simulación de Síntomas – SIMS. Madrid: TEA Ediciones, 2009.
19. González-Ordi H, Santamaría-Fernández P, Fernández-Martín P. Precisión predictiva del Inventario de Simulación de Síntomas – SIMS en el contexto médicolegal. *Edipsykhé* 2010; 9: 3-22.
20. Pérez N, Garmendia I, Martín E, García-Tapia R. Adaptación cultural de dos cuestionarios de medida de la salud en pacientes con vértigo. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2000; 51:572-80.
21. Bisdorff A, Von Brevern M, Lempert T, Newman-Toker DE. Classification of vestibular symptoms: towards an international classification of vestibular disorders. *J Vestib Res* 2009; 19:1-13.
22. Solarino B, Coppola F, Di Vella G, Corsalini M, Quaranta N. Vestibular evoked myogenic potentials (VEMPs) in whiplash injury: a prospective study. *Acta Otolaryngol* 2009; 129:976-81.
23. Pleguezuelos Cobo E, García-Alsina J, García Almazán C, Ortiz Fandiño J, Pérez Mesquida ME, Guirao Cano L, *et al.* Alteraciones del control postural en fases iniciales del latigazo cervical. *Med Clin (Barc)* 2009; 132:616-20.
25. Ferrari R, Russell AS. Epidemiology of whiplash: an international dilemma. *Ann Rheum Dis* 1999; 58:1-5.
26. Spearing NM, Gyrd-Hansen D, Pobereskin LH, Rowell DS, Connelly LB. Are people who claim compensation «cured by a verdict»? A longitudinal study of health outcomes after whiplash. *J Law Med* 2012; 20:82-92.

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.

Estudio prospectivo multicéntrico de una cohorte para evaluar la calidad de vida de pacientes intervenidos de fractura subcapital de fémur

Multicentre prospective cohort study to assess the quality of life of patients undergoing surgery for subcapital femoral fracture

Martínez-Zapata MJ^{1,2}, Jordán M³, Aguilera X³, Cánovas E¹, Urrutia G^{1,2} (en nombre del grupo TRANEXFER)

¹ Centro Cochrane Iberoamericano. IIBSant Pau. Barcelona, España. ² CIBERESP. ³ Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Esta investigación ha sido financiada por FUNDACIÓN MAPFRE

Resumen

Objetivo: Describir la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en pacientes con fractura subcapital de fémur.

Pacientes y métodos: Estudio de cohortes dentro de un ensayo clínico que evalúa la eficacia de diferentes tratamientos hemostáticos en pacientes sometidos a cirugía por fractura subcapital de fémur. Variable principal: CVRS a los cinco días postquirúrgicos medida con el cuestionario EQ-5D-5L y EQ-VAS. Se incluyeron 101 pacientes, con 84 (8) años y el 78,2% fueron mujeres.

Resultados: Previo a la fractura, el 67,9% y el 65,5% de los pacientes presentaban alguna limitación en la movilidad y en la realización de las actividades cotidianas, respectivamente. El EQ-VAS fue de 66,6 (18,8). Con la fractura femoral las puntuaciones de la CVRS descendieron significativamente, especialmente en las dimensiones de movilidad, realización de actividades cotidianas y autocuidado. El EQ-VAS fue de 30,5 (16,0). La CVRS de los pacientes tras la cirugía mejoró significativamente ($p < 0,001$), aunque no se alcanzaron los niveles basales. El EQ-VAS fue de 42,6 (13,7) a los cinco días de la cirugía y de 53,7 (14,7) a los 30 días, sin diferencias significativas entre los grupos de intervención.

Conclusión: La fractura subcapital de fémur que precisa una artroplastia total o parcial altera la calidad de vida de los pacientes. Tras la cirugía los pacientes mejoran progresivamente, aunque a corto plazo, no alcanzan los niveles previos a la fractura.

Palabras clave:

Fractura subcapital de fémur, calidad de vida, ácido tranexámico, cola de fibrina, hemostasia.

Abstract

Objective: To describe health-related quality of life (HRQoL) in patients with subcapital femur fracture.

Patients and methods: Multicenter cohorts study within a randomized clinical trial, evaluating the efficacy of different hemostatic treatments in patients undergoing surgery for subcapital femur fracture. The primary endpoint was HRQoL after five days of surgery using the generic EQ-5D-5L and EQ-VAS questionnaire. One hundred one patients were included, who were, in average, 84 (8) years of age and of which 78.2% were women.

Results: Prior to fracture, 67.9% and 65.5% of patients had some limitation in mobility and performance of everyday activities; the EQ-VAS was 66.6 (18.8). After fracture, HRQoL scores decreased significantly, especially in the dimensions of mobility, self-care, and performance of everyday activities; the EQ-VAS was 30.5 (16.0). The HRQoL of patients after surgery improved significantly ($p < 0.001$), although basal levels were not reached. The EQ-VAS was 42.6 (13.7) five days after surgery and 53.7 (14.7) thirty days after surgery, with no significant differences between intervention groups.

Conclusion: Subcapital femoral fractures that require partial or total arthroplasty significantly alters the quality of life of patients. After surgery, patients' HRQoL improve progressively, although in the short term they do not reach basal levels.

Key words:

Subcapital femur fracture, quality of life, tranexamic acid., fibrin glue, hemostasis.

Correspondencia

MJ Martínez Zapata
Sant Antoni M^a Claret, 167. 08025 Barcelona, España.
E-mail: mmartinez@sanpau.cat

Introducción

Las fracturas proximales de fémur o fracturas de cadera suelen ser causadas por un traumatismo de alta energía en los adultos jóvenes, mientras que en los ancianos lo son por uno de baja energía [1]. Lo más frecuente es que se produzcan en los ancianos presentando una de las más altas tasas de morbilidad y mortalidad. En concreto, la mortalidad puede llegar a ser del 18% al 33% al año [2]. La edad, el sexo, la demencia y la fragilidad están asociados con mayor mortalidad. Generalmente, estas fracturas ocurren en una paciente anciana octogenaria que sufre un traumatismo severo producido por una caída. El hecho de que afecte más al sexo femenino que al masculino posiblemente esté relacionado con la longevidad mayor de las mujeres y la osteoporosis. Una de las consecuencias en los pacientes que han sufrido una fractura de cadera es que disminuye considerablemente su estatus funcional y, consecuentemente, la calidad de vida, del orden del 29% en las habilidades finas motoras al 56% en el índice de movilidad [2].

Las fracturas de la porción proximal del fémur son un problema importante de salud, especialmente en las personas ancianas, en las que representan del 42% al 50,6% de todas las fracturas [3]. Durante los años 2000-2002 se produjeron en España 119.021 fracturas de fémur proximal, el 90,5% en pacientes de más de 65 años y el 74,3% en mujeres. En un estudio realizado en Cataluña en 2010, se recogió información de los hospitales públicos y se incluyeron un total de 721 fracturas proximales de fémur. El 43% de estas fueron subcapitales y un porcentaje importante (85%) de ellas necesitó de la implantación de una prótesis parcial o total. El coste medio intrahospitalario por paciente y episodio representa 10.896 €, y se incrementa hasta 16.681 € para aquellos pacientes que requieren atención sanitaria continuada tras el alta [4]. Además del tratamiento quirúrgico de la fractura, es importante atender otras condiciones asociadas, específicamente la anemia, que se ha relacionado con un aumento de la morbilidad y la mortalidad de los pacientes quirúrgicos [5]. Puede producir angor, infarto, insuficiencia cardíaca y retrasar la rehabilitación y la consecuente autonomía de los pacientes.

La fractura proximal de fémur es una patología importante desde el punto de vista sanitario y de costos para el SNS. Uno de los objetivos de la cirugía ortopédica es la rápida recuperación del paciente con las mínimas complicaciones. Por ello, las estrategias para mejorar los resultados clínicos se basan en disminuir el dolor, reducir el sangrado postoperatorio y mejorar el rango de movilidad y estabilidad del paciente. Hemos realizado un subestudio para evaluar la calidad de vida de los pacientes con la hipótesis de

que la fractura de cadera reduce la calidad de vida global y que posiblemente los tratamientos experimentales evaluados (ácido tranexámico y cola de fibrina) en comparación con los de la hemostasia habitual podrían mejorarla especialmente en la primera semana postoperatoria.

Pacientes y métodos

Estudio de cohortes dentro de un ensayo clínico aleatorizado, abierto, multicéntrico y paralelo que evalúa la eficacia del ácido tranexámico tópico y la cola de fibrina en comparación con la hemostasia habitual (grupo control) en pacientes sometidos a cirugía por fractura subcapital de fémur. El ensayo clínico fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la clínica de referencia (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau) y de los centros participantes, así como por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. El número de registro del protocolo en la base de datos www.clinicaltrials.gov es NCT02150720. Para el estudio de calidad de vida se incluyeron aquellos pacientes que cumplieron los requisitos de inclusión del ensayo clínico: pacientes ingresados a través del Servicio de Urgencias, de ambos sexos, de 18 o más años, con el diagnóstico de fractura subcapital de fémur tributaria de prótesis total o parcial de cadera, que aceptaron participar y firmaron el consentimiento informado. Además, se incluyeron aquellos pacientes que presentaron algún criterio de exclusión del ensayo clínico pero que consintieron participar. Se excluyeron los pacientes que presentaban demencia, desorientación o trastornos psiquiátricos importantes y no tenían un acompañante próximo que pudiera responder al cuestionario de calidad de vida.

A todos los pacientes se les realizó una intervención quirúrgica abierta de cadera siguiendo un protocolo estandarizado. La intervención precisó de anestesia, cuyo tipo y modalidad fue valorada por el Servicio de Anestesia y Reanimación. A los pacientes se les colocó una prótesis parcial o total de cadera según los requerimientos de la fractura. Los pacientes que fueron incluidos en el ensayo clínico antes del cierre de la herida quirúrgica y de acuerdo con la asignación aleatoria del estudio recibieron uno de los siguientes tratamientos hemostáticos: Grupo 1, en el que se administró una dosis intra-articular (o tópica) de 1 g de ácido tranexámico más hemostasia habitual; Grupo 2, en el que se administró una dosis tópica de cola de fibrina (Evicel®) 5 ml plus más hemostasia habitual; y Grupo 3, en el que se aplicó hemostasia habitual o cauterización de los puntos de sangrado con un bisturí eléctrico. Los pacientes que no participaron en el ensayo clínico y que fueron incluidos en el estudio de calidad de vida recibieron hemostasia

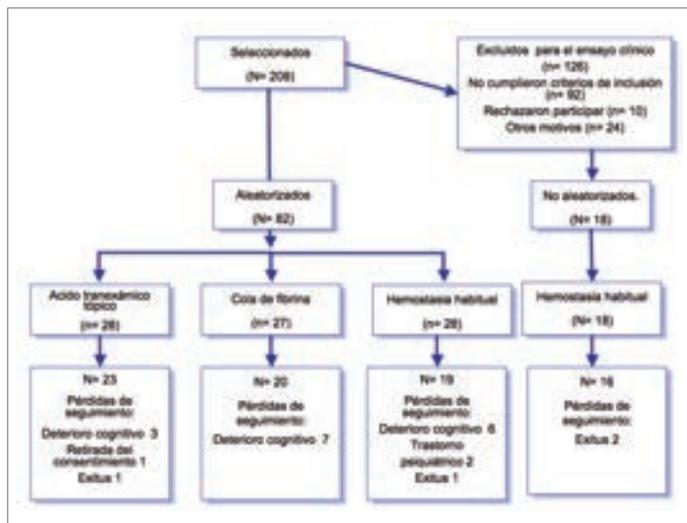


Fig. 1. Flujo de los pacientes del estudio.

habitual (Grupo 4). Se colocó un drenaje del número 8 en la herida quirúrgica antes de su sutura y se mantuvo durante al menos 24 horas. En los pacientes que participaron en el ensayo clínico el drenaje estuvo cerrado la primera hora para no interferir con la actividad de los tratamientos tópicos.

Desde febrero de 2013 hasta abril de 2014 se seleccionaron 208 pacientes con fractura subcapital de fémur, de los cuales 101 cumplían los requisitos y aceptaron participar en el estudio de calidad de vida; 87 pacientes fueron incluidos en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, 4 en el Hospital Clínic de Barcelona, 6 en el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona y 4 en el Hospital Universitari Mútua de Terrassa. Por grupo de intervención, 28 pacientes fueron incluidos en el grupo de ácido tranexámico tópico, 27 en el de cola de fibrina y 46 en el grupo de hemostasia habitual (28 incluidos en el ensayo clínico y 18 que sólo participaron en el estudio de calidad de vida). Veintitrés pacientes fueron pérdidas para el análisis de la calidad de vida por diferentes causas (Figura 1).

La edad media de los pacientes fue de 84 (8) años y el IMC de 24,9 (3,5). El 78,2% fueron mujeres. Los pacientes procedían de su domicilio en un 68,3% de los casos. Los principales antecedentes patológicos fueron hipertensión arterial (61,4%), intervención quirúrgica previa por cualquier causa (54,4%) y diabetes mellitus (21,8%) (Tabla 1). La mayoría de los pacientes presentaron un riesgo quirúrgico de II (35,6%) o III (47,5%). El tipo de anestesia más utilizado fue la raquídea (74,9%) y en menor frecuencia la combinada (21,6%) y la general (4%). El 93,1% de los pacientes recibió una prótesis parcial de cadera y el resto una total, y en el 39,6% fue cementada. La duración de la cirugía fue de 78,5 (20,3) minutos, sin diferencias significativas

entre los grupos de tratamiento ($p=0,788$) (Tabla 2). La estancia hospitalaria fue de 11,8 (10,3) días, sin diferencias significativas entre los grupos de tratamiento ($p=0,646$). El destino al alta de los pacientes fue mayoritariamente un centro público, privado o concertado (61,5%) (Tabla 3). Durante el ingreso hospitalario, cuatro pacientes fueron éxitos. En los primeros 30 días de seguimiento tras el alta, cuatro pacientes precisaron un reingreso hospitalario: uno por edema agudo de pulmón, otro por una infección del tracto urinario y dos por una luxación de la prótesis de cadera.

Variable principal

Mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud a los cinco días de la intervención quirúrgica. La calidad de vida fue evaluada mediante un cuestionario genérico EQ-5D-5L autoaplicado por el paciente o con ayuda de un acompañante próximo que conocía al paciente. Dicho cuestionario tiene cinco dimensiones sobre diferentes estados de salud como movilidad, autocuidado, actividades diarias, dolor/discomfort y ansiedad/depresión [6]. Cada dimensión tiene cinco niveles de gravedad. Además, el EQ realiza una valoración global de la salud del paciente mediante una escala analógica visual (EQ-VAS) vertical que va del 0 al 100 (máxima puntuación) en la que se cuestiona al paciente de manera general cómo ha sido su salud en el día en que se le aplica el cuestionario. La calidad de vida del paciente fue evaluada basalmente (estado antes de la fractura), preoperatoriamente (estado tras la fractura antes de la intervención quirúrgica), a los cinco días, 30 (± 15) días, seis meses y 12 meses postoperatorios.

Variables secundarias

Variables descriptivas como edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), antecedentes patológicos y quirúrgicos, acompañamiento del paciente y dónde/con quién vivía habitualmente, tipo de prótesis, duración de la cirugía, tipo de anestesia, riesgo operatorio (ASA), días de estancia hospitalaria, reingresos y mortalidad. Calidad de vida del paciente a los 30 (± 15) días, seis meses y 12 meses postoperatorios. En el presente trabajo sólo se presentan resultados hasta los 30 (± 15) días y calidad de vida estratificada por sexo, IMC, ASA y grupo de intervención (grupo 1 de ácido tranexámico tópico, grupo 2 de cola de fibrina, grupo 3 del ensayo clínico de hemostasia habitual y grupo 4 observacional de hemostasia habitual).

Estudio estadístico

Para el ensayo clínico se calculó el número necesario de pacientes aceptando un riesgo alfa de 0,05 y beta de 0,2,

Tabla 1. Características sociodemográficas y antecedentes patológicos de los pacientes

	Grupo 1 Ácido tranexámico tópico n=28 n	Grupo 2 Cola de fibrina n=27 n	Grupo 3 Hemostasia habitual n=28 n	Grupo 4 Hemostasia habitual observacional n=18 n	Total N=101 n (%)	p
Género						
Hombre	5	8	6	3	22 (21,8)	0,681
Mujer	23	19	22	15	79 (78,2)	
Edad: años media (DS)	86 (8)	82 (8)	85 (7)	82 (10)	84 (8)	0,286
IMC media (DS*)	25,1 (3,8)	25,1 (3,1)	24,1 (3,8)	26,8 (1,8)	24,9 (3,5)	0,305
El paciente vive habitualmente						
Solo en su domicilio	7	5	6	3	21 (20,8)	
Con un cuidador en su domicilio	1	1	4	1	7 (6,9)	
Con la familia	11	14	6	10	41 (40,6)	
En un centro privado	4	5	4	3	16 (15,8)	
En un centro público	2	0	2	1	5 (4,9)	
En un centro concertado	0	0	1	0	1 (0,9)	
Desconocido	3	2	5	0	10 (9,9)	
Antecedentes patológicos						
Hipertensión arterial	18	13	18	13	62 (61,4)	
Intervención quirúrgica por cualquier causa	12	17	15	11	55 (54,4)	
Diabetes mellitus	7	3	3	9	22 (21,8)	
Enfermedad pulmonar	3	4	3	2	12 (11,9)	
Enfermedad coronaria	0	0	0	11	11 (10,9)	
Insuficiencia renal crónica	4	2	2	2	10 (9,9)	
Otros	13	16	16	12	57 (56,4)	

*DS: desviación estándar.

una diferencia mínima de 250 ml de pérdidas de sangre entre dos grupos asumiendo la existencia de tres grupos, una desviación estándar de 340 ml y una pérdida del 18%. Así, se determinó que serían necesarios 55 sujetos por grupo y en total 165 sujetos. Los cálculos se realizaron con el programa GRANMO [8]. Según la naturaleza de las variables se calculó el porcentaje y el número de casos (variables categóricas), así como la media con su desviación típica (DE) (variables cuantitativas). Para el EQ-5D-5L se calculó la frecuencia de cada nivel de gravedad de cada dimensión y se estratificó el análisis por sexo, IMC, ASA y grupo de intervención. El EQ-VAS se analizó mediante el análisis de la varianza (ANOVA). Se realizó un análisis de regresión mediante un modelo lineal generalizado (GLM) para evaluar la influencia en la calidad de vida de diferentes factores como la edad, el sexo y la hemostasia recibida. Para el análisis estadístico se usó el programa SPSS22 (SPSS/PC Version 22 for Windows) (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Resultados

El cuestionario de calidad de vida basal, antes de la fractura de cadera, mostró que el 67,9% y el 65,5% de los pacientes presentaban alguna limitación en la movilidad y en la realización de las actividades cotidianas, respectivamente. Aproximadamente la mitad, tenían limitaciones en el autocuidado, presentaban dolor/malestar y ansiedad/depresión. La valoración global de la salud en el EQ-VAS fue de 66,6 (18,8), sin diferencias significativas entre los grupos de intervención (Tabla 4).

Con la fractura femoral y de forma previa a la cirugía, las puntuaciones de calidad de vida descendieron significativamente respecto a la basal, especialmente en las dimensiones de movilidad, realización de actividades cotidianas y autocuidado. La valoración global en la puntuación de la EQ-VAS fue de 30,5 (16,0), sin diferencias significativas entre los grupos de intervención. A los cinco días de la intervención quirúrgica y al mes de seguimiento los pacientes mejo-

Tabla 2. Cirugía, riesgo quirúrgico y tipo de anestesia administrada a los pacientes

	Grupo 1 Ácido tranexámico tópico n=28 n	Grupo 2 Cola de fibrina n=27 n	Grupo 3 Hemostasia habitual n=28 n	Grupo 4 Hemostasia habitual observacional n=18 n	Total N=101 n (%)	p
Prótesis e cadera						
Parcial	27	24	26	17	94 (93,1)	
Total	1	3	2	1	7 (6,9)	
Cementación	8	11	14	7	40 (39,6)	
Duración de la cirugía:						
minutos media (DS*)	76,2 (21,5)	79,4 (23,9)	77,7 (16,9)	83,3 (17,4)	78,5 (20,3)	0,788
ASA†						
I	0	0	0	1	1 (1,0)	
II	9	16	11	0	36 (35,6)	
III	14	6	12	16	48 (47,5)	
IV	1	2	0	1	4 (4,0)	
V	0	0	0	0	0 (0)	
Desconocido	4	3	5	0	12 (11,9)	
Tipo de anestesia						
Raquídea	16	23	21	15	75 (74,4)	
General	1	0	2	1	4 (4,0)	
Combinada						
Raquídea más bloqueo femoral	2	2	3	0	7 (7,0)	
General más raquídea	2	0	0	0	2 (1,9)	
Raquídea más sedación	0	0	0	1	1 (0,9)	
General más raquídea	2	0	0	0	2 (1,9)	
General más bloqueo femoral	0	0	0	1	1 (0,9)	
Desconocida	6	2	2	0	10 (10,0)	

*DS: desviación estándar; † ASA = Clasificación del riesgo quirúrgico de la American Society of Anesthesiologists.

Tabla 3. Estancia hospitalaria y destino al alta de los pacientes

	Grupo 1 Ácido tranexámico tópico n=28 n	Grupo 2 Cola de fibrina n=27 n	Grupo 3 Hemostasia habitual n=28 n	Grupo 4 Hemostasia habitual observacional n=18 n	Total N=101 n (%)	p
Estancia hospitalaria:						
días media (DS*)	14,0 (18,4)	10,7 (5,5)	11,3 (5,5)	10,4 (4,1)	11,8 (10,3)	0,646
Destino del paciente al alta						
Solo a su domicilio	1	1	0	0	2 (1,9)	
Con un cuidador a su domicilio	1	0	2	0	3 (2,9)	
Con la familia	1	5	6	7	19 (18,9)	
A un centro privado	4	4	5	3	16 (15,9)	
A un centro público	6	12	4	3	25 (24,8)	
A un centro concertado	8	2	9	2	21 (20,8)	
Otros*	7	3	2	1	15 (14,8)	

*DS: desviación estándar; † Cuatro pacientes fueron éxitus y de 11 no disponemos información

Tabla 4. Calidad de vida EQ5D-5L

	Basal N=78 n (%)	Preoperatorio N=80 n (%)	Planta (5 días) N=78 n (%)	Ambulatorio (30±15 días) N=61 n (%)
Movilidad				
No tengo problemas para caminar	25 (32,1)	0 (0)	0 (0)	4 (6,6)
Tengo problemas leves para caminar	22 (28,2)	0 (0)	1 (1,3)	12 (19,7)
Tengo problemas moderados para caminar	19 (24,4)	1 (1,3)	22 (28,2)	19 (31,1)
Tengo problemas graves para caminar	9 (11,5)	2 (2,5)	45 (57,7)	16 (26,2)
No puedo caminar	3 (3,8)	77 (93,6)	10 (12,8)	10 (16,4)
Autocuidado				
No tengo problemas para lavarme o vestirme	41 (52,7)	0 (0)	0 (0)	9 (14,8)
Tengo problemas leves para lavarme o vestirme	14 (17,9)	0 (0)	5 (6,5)	18 (29,5)
Tengo problemas moderados para lavarme o vestirme	9 (11,5)	2 (2,5)	22 (28,2)	10 (16,4)
Tengo problemas graves para lavarme o vestirme	14 (17,9)	2 (2,5)	37 (47,4)	16 (26,2)
No puedo lavarme o vestirme	0 (0)	76 (95,0)	14 (17,9)	8 (13,1)
Actividades cotidianas				
No tengo problemas para realizarlas	27 (34,6)	0 (0)	0 (0)	3 (4,9)
Tengo problemas leves para realizarlas	20 (25,6)	0 (0)	0 (0)	7 (11,5)
Tengo problemas moderados para realizarlas	12 (15,4)	1 (1,2)	8 (10,3)	21 (34,4)
Tengo problemas graves para realizarlas	18 (23,1)	5 (6,3)	45 (57,7)	20 (32,8)
No puedo realizarlas	1 (1,3)	74 (92,5)	25 (32,0)	10 (16,4)
Dolor/malestar				
No tengo dolor ni malestar	38 (48,7)	1 (1,2)	2 (2,6)	14 (23,0)
Tengo dolor o malestar leve	17 (21,8)	3 (3,8)	20 (25,6)	25 (41,0)
Tengo dolor o malestar moderado	15 (19,2)	23 (28,7)	36 (46,2)	18 (29,5)
Tengo dolor o malestar fuerte	8 (10,3)	27 (33,8)	18 (23,1)	3 (4,9)
Tengo dolor o malestar extremo	0 (0)	26 (32,5)	2 (2,6)	1 (1,6)
Ansiedad/depresión				
No estoy ansioso ni deprimido	40 (51,3)	13 (16,2)	16 (20,5)	31 (50,8)
Estoy levemente ansioso o deprimido	23 (29,5)	26 (32,5)	29 (37,2)	15 (24,6)
Estoy moderadamente ansioso o deprimido	14 (17,9)	22 (27,5)	26 (33,3)	14 (23,0)
Estoy muy ansioso o deprimido	1 (1,3)	10 (12,5)	5 (6,4)	1 (1,6)
Estoy extremadamente ansioso o deprimido	0 (0)	9 (11,3)	2 (2,6)	0 (0)
EQ VAS de 0 a 100 media (DS*)	66,6 (18,8)	30,5 (16,0)	42,6 (13,7)	53,7 (14,7)

*DS: desviación estándar.

raron progresivamente, aunque no alcanzaron los niveles basales. La valoración global en la puntuación de la EQ-VAS fue de 42,6 (13,7) y 53,7 (14,7) respectivamente, sin diferencias significativas entre los grupos de intervención, ni en relación al género, IMC o ASA (Figura 2). Al analizar la evolución de los pacientes hubo una mejoría significativa en el tiempo ($p < 0,001$) (Figura 3).

Discusión

La fractura de fémur es una patología de creciente importancia en las personas de edad avanzada debido al en-

vejecimiento de la población, tanto por las consecuencias de salud que implica, como por los importantes costes sociales y económicos asociados. En nuestro estudio incluimos 101 pacientes con fractura subcapital de fémur, en su mayoría de edad avanzada, principalmente mujeres con múltiples antecedentes patológicos. Basalmente, de forma previa a la fractura, los pacientes tenían una funcionalidad limitada, y casi dos terceras partes presentaban algún problema en la movilidad o en la realización de las actividades cotidianas. Importante también es el hallazgo de que casi la mitad de los pacientes presentaban dolor o malestar, y

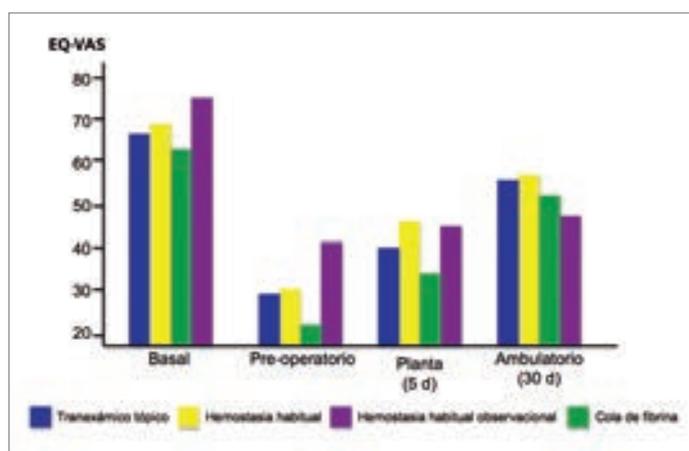


Fig. 2. Evolución de la calidad de vida por grupo de intervención.

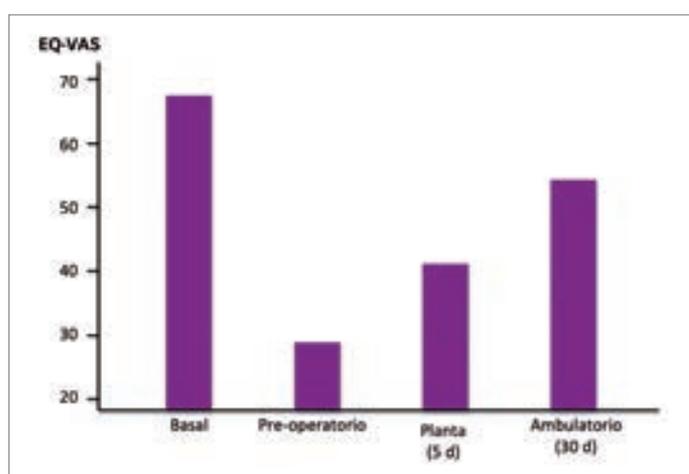


Fig. 3. Evolución general de la calidad de vida.

ansiedad o depresión antes de la fractura. Estos datos son propios de una población frágil asociada a la edad. Es destacada la disminución en la autonomía del paciente y en la valoración global de la salud del paciente con la fractura. A los cinco días postoperatorios hubo una mejoría en todas las dimensiones de la calidad de vida, aunque no se apreciaron diferencias en los resultados en los grupos de intervención del estudio en los que se usó cola de fibrina o ácido tranexámico con respecto a los grupos de hemostasia habitual. Al mes de seguimiento, los resultados en la calidad de vida mejoraron con respecto al preoperatorio, pero no alcanzaron los niveles basales.

Las fracturas de cadera tienen implicaciones no sólo sanitarias, sino también sociales y económicas. Como se observa en nuestro estudio, los pacientes tuvieron un ingreso prolongado (12 días) y al alta fueron mayoritariamente a un centro público, privado o concertado (61,5%). El riesgo de éxitus y el de reingreso hospitalario también fueron

importantes. En un estudio prospectivo [8] que ha evaluado la calidad de vida en 672 pacientes con cirugía protésica, 169 eran pacientes de cirugía programada protésica de cadera y el resto de rodilla. Utilizaron como cuestionarios uno general (el SF-36) y uno específico (el WOMAC). La mayoría de los pacientes percibieron mejoría al año de la intervención. No obstante, este estudio excluyó los pacientes con fracturas de cadera, precisamente la población diana de nuestro estudio. Y también descartó que los familiares de los pacientes pudieran valorar la calidad de vida de los mismos, por lo que incrementó el número de pacientes perdidos. En nuestro estudio, el diseño del EQ permitió que en algunos pacientes la valoración fuera realizada por un familiar. No obstante, se perdieron pacientes debido a que no todos iban acompañados de un familiar y presentaban limitaciones psíquicas importantes. A diferencia del estudio de Serra-Sutton *et al.* [8], no hallamos que el género influyera en la calidad de vida, posiblemente por el relativo pequeño número de pacientes con sexo masculino incluidos, que pudo impedir cualquier asociación. No nos planteamos estratificar por edad, debido a que la mayoría de los pacientes se concentran en un rango de edad muy determinado.

Aunque no hemos identificado estudios que focalicen en la CVRS en pacientes con fractura subcapital de cadera, como limitaciones de nuestro estudio podemos destacar que incluyó un número relativamente bajo de pacientes. Esto se debió a que el objetivo inicial fue valorar la calidad de vida de los pacientes incluidos en un ensayo clínico que evalúa la eficacia de diferentes alternativas para reducir el sangrado postoperatorio. Los criterios de inclusión/exclusión del ensayo clínico condicionaron el reclutamiento de los pacientes. No obstante, debido a estas dificultades se abrió la inclusión a aquellos pacientes que presentaron una fractura subcapital de fémur subsidiaria de prótesis y que no participaban en el ensayo clínico por diversos motivos. Por otro lado, el cuestionario de calidad de vida basal fue aplicado cuando el paciente ya tenía la fractura de cadera; por tanto, pudo existir un sesgo en su valoración. El horizonte temporal de los datos que se presentan en el presente trabajo es relativamente corto, máximo un mes tras la cirugía. No obstante, se aprecia el impacto a nivel sanitario y social que conlleva la patología estudiada. La fractura subcapital de fémur que precisa una artroplastasia total o parcial altera de forma importante la calidad de vida de los pacientes. A los cinco días de la intervención quirúrgica y al mes de seguimiento los pacientes mejoran progresivamente, aunque no alcanzan los niveles previos a la fractura. ■

Agradecimientos

A los pacientes que han aceptado participar, al personal de enfermería y al resto de los componentes del servicio de COT del HSCSP. A las secretarías de COT y del Centro Cochrane Iberoamericano-Servicio de Epidemiología del HSCSP. A FUNDACIÓN MAPFRE y al Ministerio de Sanidad y Política Social, porque han permitido el desarrollo del estudio gracias a la financiación recibida (nº de proyecto SA/12/AYU/456 y EC11/341, respectivamente). El doctor Marcos Jordán es candidato a doctor en el Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de Barcelona.

Investigadores

GRUPO TRANEXFER

- **Investigadora coordinadora:** M^a José Martínez Zapata. Centro Cochrane Iberoamericano. IIB Sant Pau.
- **Investigadores principales de cada centro:** Marcos Jordán. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona. Salvi Prat Fabregat. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Clínic de Barcelona. José Antonio Hernández. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona (Barcelona). José María Mora Guix. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital de Terrassa (Barcelona). Pablo Castellón Bernal. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología de la Mutua de Terrassa (Barcelona). Mónica Salomó. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario Parc Taulí de Sabadell.
- **Investigadores colaboradores:** Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona: Ainhoa Rodríguez-Arias Pal. Alba Bosch Llovet. Gerard Urrútia Cusí. José Antonio Fernández Núñez. José Carlos González Rodríguez. Julio De Caso Rodríguez. M^a del Carmen Pulido. Marius Valera Pertegás. Xavier Aguilera Roig. Xavier Crusí Sererols. Hospital Universitario Parc Taulí de Sabadell: Anna Alavedra. Hospital de Terrassa-Consorci Sanitari de Terrassa: Anna Canalías Bages. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona: Leonardo Ruiz. Hospital Universitari Mútua de Terrassa: Francesc Anglès Crespo. Marga Novellas Canosa. Banc de Sang i Teixits de Catalunya: Núria Martínez Llonch. Pilar Ortiz Camacho. Hospital Clínic de Barcelona: Pilar Camacho. Gestión de los datos: Esther Cánovas Martínez. Centro Cochrane Iberoamericano. IIB Sant Pau.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Singer BR, McLauchlan GJ, Robinson CM. Epidemiology of fractures in 15,000 adults: The influence of age and gender. *J Bone Joint Surg (Br)* 1998; 80-B: 243-8.
2. Bentler S E, Liu L, Obrizan M, Cook EA, Wright KB, Geweke JF, *et al.* The aftermath of hip fracture: discharge placement, functional status change, and mortality. *Am J Epidemiol* 2009; 170:1290-9.
3. Clement ND, Aitken SA, Duckworth AD, Moqueen MM, Court-Brown CM. The outcome of fractures in very elderly patients. *J Bone Joint Surg (Br)* 2011; 93-B:806-10.
4. Sahota O, Morgan N, Moran CG. The direct cost of acute hip fracture care in care home residents in the UK. *Osteoporos Int*; 23:917-20.
5. Carson JL, Duff A, Poses RM, Berlin JA, Spence RK, Trout R *et al.* Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 1996; 348:1055-60.
6. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, *et al.* Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D. (EQ-5D-5L). *Qual Life Res* 2011; 20:1727-36.
7. GRANMO. Calculadora de tamaño muestral GRANMO. Versión 7.12 Abril 2012. <http://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/granmo/>
8. Serra-Sutton V, Allepuz A, Martínez O, Espallargues M, Grupo Trabajo Evaluación Artroplastias en Cataluña. Factores relacionados con la calidad de vida al año de la artroplastia total de cadera y rodilla: estudio multicéntrico en Cataluña. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 2013; 57:254-62.

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.

Implicaciones del uso de órtesis dinámicas en la mejora de la calidad de vida de los pacientes con ictus

Implications of using dynamic orthoses in the improvement of the quality of life for patients with stroke

González Bernal J¹, González Santos J¹, Cuesta Gómez JL¹, De la Fuente Anuncibay R¹, Tárrago Mínguez R², Grau Rubio C²

¹ Departamento de Ciencias de la Educación. Universidad de Burgos, Burgos, España. ² Departamento de Didáctica y Organización Escolar. Universidad de Valencia, Valencia, España.

Esta investigación ha sido financiada por FUNDACIÓN MAPFRE

Resumen

Objetivo: Estudiar la eficacia de las órtesis dinámicas en la mejora funcional y calidad de vida en personas con discapacidad.

Material y método: Se realizó un estudio de 40 pacientes con daño cerebral adquirido por diversos motivos, principalmente por ictus. Tras una primera valoración se confeccionaron órtesis dinámicas a medida. La utilización de las mismas se estableció en un periodo de tres meses con uso diurno. Tras completar el tratamiento se procedió a una segunda evaluación. Se utilizó una metodología que contempla grupo control y grupo experimental. Las escalas utilizadas fueron la Fugl-Meyer *Assessment Scale* y la escala Wolf Motor Function. El tiempo medio por valoración y usuario fue aproximadamente de una hora.

Resultados: Tras la valoración una vez finalizado el tratamiento con órtesis, se encontraron diferencias significativas en todos los sujetos independientemente de que pertenecieran al grupo control o al grupo experimental, aunque no se apreciaron diferencias significativas entre los grupos, registrándose mejorías en ambos.

Conclusión: El tratamiento con órtesis dinámicas en personas que han sufrido daño cerebral mejora los síntomas de éstas. Sin embargo, es difícil precisar hasta qué punto, la mejoría es debida a la utilización de las órtesis o a la evolución propia de la enfermedad.

Palabras clave:

Órtesis dinámicas, rehabilitación, ictus, daño cerebral.

Abstract

Objective: To study the effectiveness of dynamic orthoses on functional improvement and quality of life of people with disabilities.

Material and method: We carried out a study with 40 acquired brain injury patients. The injury was due to various reasons, mainly to stroke. After an initial assessment, custom-fitted dynamic orthoses were produced for each patient. We set the use of it for a period of three months for daytime wear. After completing treatment we proceeded to a second assesment. We used a methodology that considers control and experimental group. The scales used were the Fugl -Meyer Assessment Scale and the Wolf Motor Function scale. The average time for assessment for each user is approximately one hour.

Results: In the assessment after treatment with orthoses, significant differences in all subjects regardless of whether they belonged to the control group or the experimental group were found. Although, no significant differences between groups were appreciated, finding improvements in both of them.

Conclusion: Treatment with dynamic orthoses in people that have suffered brain damage improves symptoms of it. However, it is difficult to determine whether the improvement is due to the use of orthoses or to the evolution of the disease.

Key words:

Orthotic device, rehabilitation, stroke, brain damage.

Correspondencia

J González-Bernal
Dpto. de Ciencias de la Educación. Facultad de Humanidades y Educación.
Universidad de Burgos. Villadiego, s/n 09005 Burgos, España.
E-mail: jejavier@ubu.es

■ Introducción

Las enfermedades cerebrovasculares son todas aquellas alteraciones encefálicas secundarias a un trastorno vascular, definidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el desarrollo de signos clínicos de alteración focal o global de la función cerebral, con síntomas que tienen una duración de 24 horas o más, o que progresen hacia la muerte y no tienen otra causa aparente más que la vascular [1]. En todos los estudios epidemiológicos de población, la aparición de nuevos casos está vinculada a la edad. La proporción de nuevos eventos se incrementa sensiblemente a partir de los 60 años. El 75% de casos son primeros eventos y el resto, recidivas. La incidencia de enfermedad cerebrovascular en España oscila entre 120 y 350 casos anuales por 100.000 habitantes. La incidencia es menor en mujeres (169/100.000) que en hombres (183- 364/100.000) [2]. Es la primera causa de mortalidad en España en las mujeres y la tercera en los hombres, tal y como como señala la Sociedad Española de Neurología [3].

Actualmente su alta supervivencia no está asociada a una recuperación total, pues hasta el 90% sufre secuelas que en el 30% de los casos incapacitan al individuo para su autonomía en las actividades de la vida diaria, generándose una demanda de cuidados y una necesidad de institucionalización con un considerable gasto sanitario y social. Las tasas de incidencia se multiplican por 10 en la población mayor de 75 años de edad. Además, entre un 5 y un 11% de la población mayor de 65 años refiere antecedentes clínicos de ictus [4]. La principal complicación, la hemiplegia, ocasiona secuelas funcionales [5][6] que afectan tanto al paciente como a los familiares con los que vive (en ocasiones supone un trauma familiar, ya que el paciente puede necesitar cuidados constantes). El programa rehabilitador del ictus es un proceso complejo que requiere un abordaje multidisciplinario, siendo elementos clave el inicio precoz, la intensidad adecuada, la evaluación periódica y la participación activa de pacientes y cuidadores [7].

El objetivo del trabajo es evaluar la eficacia mediante el uso de órtesis dinámicas de movimiento avanzadas en la recuperación funcional de las personas con daño cerebral en fase crónica, aportando datos que evidencian su eficacia.

■ Pacientes y metodología

Los criterios de inclusión de la muestra fijados en el estudio aseguraron que la misma estuviera compuesta por pacientes que hubieran sufrido un daño cerebral en el último año, que presentaran hemiplegia y tuvieran afectada la funcionalidad del miembro superior –con una puntuación 2 en la escala Asworth–.

La muestra quedó constituida por un grupo de 40 personas con daño cerebral, de ellas 20 pertenecientes al grupo experimental y 20 al grupo control. Al ser una órtesis dinámica, las personas del grupo experimental han llevado la órtesis durante la actividad diaria, retirándose ésta durante la noche. Las personas del grupo control no han llevado la órtesis.

La mayoría de pacientes eran internos de los centros seleccionados (ADACEBUR de Burgos y la red de centros Benito Menni –Madrid, Valladolid y Arrasate, Mondragón–), lo que ha facilitado, por una parte, el control de un mayor número de variables, tales como el tipo de daño cerebral, sexo, edad, tiempo desde el daño cerebral, tratamiento, horas de rehabilitación diaria, uso de la órtesis, toxina botulínica, entrenamiento en AVDs, entre otras; y por otra parte, que la variable independiente, el uso de la órtesis dinámica, esté lo menos influida por variables extrañas, como tiempo de uso de la órtesis, tipo de tratamiento de rehabilitación o el uso del miembro hemipléjico.

Para la selección de los instrumentos de medida se testaron varias escalas y finalmente se seleccionados las siguientes: Fugl Meyer *Assessment Scale* (actividad motora) [8]; valoración del Balance Muscular de la musculatura implicada; valoración del Balance articular de las articulaciones implicadas y escala de Wolf Motor Function [9].

Con la finalidad de proceder a la valoración de los pacientes, se formó a dos profesionales contratadas por la Universidad de Burgos. Además de los centros señalados se contó con la colaboración del Hospital Universitario de Burgos, en virtud del convenio que el hospital, a través del SACyL, mantiene con la Universidad de Burgos.

La evaluación de pacientes fue compleja debido a la distancia geográfica entre los centros y a los aspectos formales y éticos de la recogida de información. Cada valoración ha precisado de aproximadamente una hora por usuario. Con la colaboración de profesionales de la empresa en la que se han adquirido las órtesis se procedió a la medición de todos los pacientes de la muestra. Esta fase ha obligado al desplazamiento a los distintos centros y, en algunos casos, a domicilios particulares de los pacientes.

Una vez realizadas las mediciones para ajustar la órtesis de forma individualizada, se procedió a realizar los ajustes necesarios y posteriormente a su colocación a los pacientes de la muestra. Se adquirieron 20 órtesis, de las cuales 18 son de brazo y dos de hombro. Tras la valoración del paciente, se consideró que requería de una más completa que le facilitara mayor funcionalidad. Finalizada la recogida de datos de la fase de evaluación, estos se introdujeron en SPSS para su tratamiento y posterior análisis.

Resultados

Todos los pacientes finalizaron el programa de tratamiento sin que se detectaran problemas en su utilización ni otras complicaciones clínicas relacionadas con la utilización de la órtesis. Al inicio los grupos fueron homogéneos, sin mostrar diferencias significativas. Comparando los grupos al final del estudio, se aprecian diferencias significativas en algunas de las pruebas realizadas para el miembro afecto entre la primera evaluación y la segunda.

Se obtuvieron mejoras significativas en el grupo total, en la puntuación total de la Fugl Meyer ($p=,003$), en la subprueba Función motora de la Fugl Meyer ($p=,002$), en la puntuación tiempo de la Wolf ($p=,033$) y en la variable fuerza de la Wolf ($p=,018$). Los valores recogidos en la variable peso de la Wolf y en la puntuación total de la Wolf no mostraron diferencias significativas ($p=,769$ y $p=,159$).

Por otra parte, se ha realizado la prueba Ancova, que recoge las mejoras de cada grupo en la investigación, señalando la diferencia entre el postest y el pretest. En todas las pruebas, excepto en la Wolf Motor, el grupo experimental expresa mayor mejoría, si bien la diferencia con el grupo control no es significativa.

Discusión

Uno de los principales problemas a solucionar por los Sistemas de Salud en todo el mundo es disponer de un sistema bien organizado de atención al paciente con ictus que permita dar respuesta a las necesidades de cada enfermo, así como una mejor utilización de los recursos. La carencia de este tipo de sistema organizativo ocasiona que el cumplimiento de las recomendaciones sobre intervenciones específicas que hacen las guías de práctica clínica tenga poco impacto en la mejora de los resultados [10]. Muchos pacientes no reciben tratamientos efectivos por una variedad de razones. Una de ellas es que el ictus ocurre bruscamente y requiere una aproximación organizada y multidisciplinar urgente para optimizar la terapia y la evolución. Un determinante clave para mejorar el pronóstico es la administración de las medidas terapéuticas en el tiempo adecuado y por profesionales expertos. Este problema ha llevado a investigar y probar actualmente distintas terapias con diferentes resultados: terapias basadas en sistemas robóticos como medidas para recuperar miembros superiores en sujetos con hemiparesia leve-moderada [11]; rehabilitación neuropsicológica en la fase aguda de la lesión [12]; terapias de neurorehabilitación del miembro superior en pacientes con ictus, con el fin de establecer la eficacia de terapias con orientación funcional a tareas y empleo de nuevas tecnologías en la recuperación funcional del miembro superior

[13]; así como estudios dirigidos a evaluar la percepción que el familiar tiene de los problemas de la persona afectada por un daño cerebral adquirido y su asociación a sus propios síntomas de estrés, depresión y duelo [14].

La rehabilitación por medio de órtesis dinámicas, como es el caso presentado también es una terapia que requiere evidencias científicas que avalen su eficacia, siendo el objetivo prioritario que los pacientes con ictus reciban la atención y los recursos más apropiados a su condición clínica de forma precoz. Es decir, poder ofrecer una atención neurológica especializada y urgente a todos estos pacientes.

Los resultados de nuestro estudio sugieren que la órtesis dinámica es eficaz para promocionar la recuperación funcional del miembro superior en sujetos con una hemiparesia leve-moderada en fase crónica tras presentar un ictus, tal y como revela la evolución observada en la puntuación de las escalas empleadas. Los pacientes mostraron una mejoría tanto en las escalas de función como de actividad corporal del miembro superior, sin apreciarse cambios relevantes en la subprueba de peso ni en la Wolf Motor. No obstante, no existen diferencias significativas entre el grupo control y el grupo experimental, lo que hace difícil determinar la mejoría de la órtesis, si bien la puntuación de mejora es siempre mayor en el grupo experimental, apreciándose las mayores diferencias en la subescala Función motora de la Fugl Meyer y en la subescala Fuerza de la Wolf Motor, escalas relevantes para la mejora de la funcionalidad del miembro superior en las actividades de la vida diaria.

Nuestros resultados deben interpretarse con las limitaciones propias de la muestra y del proceso empleado. Una de las limitaciones de nuestro estudio radica en la dificultad para precisar si las causas de la mejoría obtenidas son debidas a la utilización de las órtesis o a la evolución propia de la enfermedad, ya que no hemos encontrado diferencias significativas entre el grupo experimental y el grupo control.

En la valoración funcional de necesidades ortésicas del usuario y la posterior adaptación y colocación de una órtesis dinámica de movimiento que hemos realizado durante seis meses, se ha conseguido obtener una valoración del cambio funcional que ésta ha generado a través de medidas objetivas, lo que ha permitido comparar los resultados con la situación inicial de la persona.

Nuestro trabajo ha permitido establecer mejorías evaluadas desde distintos aspectos de las personas con alguna discapacidad a su entorno social y cotidiano. La valoración individual y la utilización de órtesis dinámicas a medida ha contribuido a ofrecer evidencias sobre la eficacia del uso de este tipo de órtesis en pacientes con ictus relacionadas principalmente con la mejora de la sintomatología. ■

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aho K, Harmsem P, Hatano H, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebro vascular diseases in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull WHO* 1980; 58:113-30.
2. Díaz-Guzmán J, Egido-Herrero JA, Gabriel-Sánchez R, Barberá G, Fuentes B, Fernández-Pérez C, *et al.* Incidencia de ictus en España. Bases metodológicas del estudio Iberictus. *Rev Neurol* 2008; 47:617-23.
3. Díaz-Guzmán J, Egudi Herrero JA, Fuentes B, Fernández Pérez C, Gabriel-Sánchez R, Barberá G, *et al.* Proyectos Ictus del Grupo de Estudio de Enfermedades cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Incidencia de Ictus en España. Estudio Iberictus. Datos del estudio piloto. *Rev Neurol* 2009; 48:61-5.
4. INE 2014. Notas de prensa. Instituto Nacional de Estadística. 31 de enero de 2014
5. Fernández-Gómez E, Ruiz Sancho A, Sánchez Cabeza A. Terapia ocupacional en daño cerebral adquirido. 2009. *TOG* 6. 4; 410-464. Edición electrónica. Disponible en: <http://revistatog.com/suple/num4/cerebral.pdf>.
6. Dromerick A, Khader M. Medical complications during stroke rehabilitation. *Adv Neurología* 2003; 92:409-13.
7. Duarte E, Alonso B, Fernández MJ, Fernández JM, Flórez M, García-Montes I. Rehabilitación del ictus: modelo asistencial. Recomendaciones de la Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física. *Rehabilitación* 2009; 35:603-8.
8. Fugl-Meyer AR, Jaasko L, Leyman L, Olsson S, Steglind S. The post stroke hemiplegic patient. I. A method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med* 1975; 7:13-31.
9. Wolf SL, Catlin PA, Ellis M, Link A, Morgan B, Piacento A. Assessing Wolf motor function test as outcome measure for research in patients after stroke. *Stroke* 2001; 32:1635-9.
10. Díez-Tejedor E (ed). Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona: Prous Science, 2006.
11. Colomer C, Baldoví A, Torromé S, Navarro MD, Moliner B, Ferri J, *et al.* Eficacia del sistema Armeo®Spring en la fase crónica del ictus. Estudio en hemiparesias leves-moderadas. *Neurología* 2013; 28:261-7.
12. Carvajal-Castrillón J. Rehabilitación neuropsicológica en la fase aguda del daño cerebral adquirido. *Acta Neurológica Colombiana* 2013; 29:173-9.
13. Bayón-Calatayud M, Gil-Agudo A, Benavente-Valdepeñas AM, Drozdowskyj-Palacios O, Sanchez-Martín G, Del Álamo-Rodríguez MJ. Efficacy of new therapies for upper limb neurorehabilitation in stroke patients. *Rehabilitacion* 2014; 48 (en prensa).
14. López de Arróyabe Castillo E, Calvete Zumalde E. Daño cerebral adquirido: percepción del familiar de las secuelas y su malestar psicológico. *Clínica y Salud*. 2013; 24: 27-35. Edición electrónica. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180625734004>.

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.

Intervención escolar para corregir el sobrepeso y la obesidad. Diseño, implementación y evaluación de un programa de educación física para primer ciclo de ESO

School based intervention to correct overweight and obesity. Design, implementation and evaluation of a physical education program on first cycle of ESO children

Contreras Jordán OR, Pastor-Vicedo JC, Gil Madrona P, Tortosa M

Grupo de Investigación EDAF. Departamento de Didáctica de la Expresión Musical, Plástica y Corporal. Universidad de Castilla-La Mancha, Albacete, España.

Esta investigación ha sido financiada por FUNDACIÓN MAPFRE

Resumen

Objetivo: Comprobar la efectividad de una intervención de actividad físico-deportiva extracurricular en adolescentes con sobrepeso y obesidad y valorar la incidencia sobre la condición física, el porcentaje de grasa corporal, la imagen corporal y el autoconcepto físico, así como valorar las posibles diferencias existentes en función del género.

Material y método: Estudio cuasi-experimental, realizado con un grupo control y un grupo de intervención. Se realizaron pruebas pre-test y pos-test. La intervención fue llevada a cabo durante seis meses con 45 sujetos, pertenecientes al primer ciclo de Educación Secundaria Obligatoria, cuyo IMC se encontraba por encima del percentil 85 y con sobrepeso u obesidad.

Resultados: Se encontraron mejoras significativas en el grupo experimental en las variables condición física, porcentaje de grasa corporal, imagen corporal y autoconcepto físico respecto al grupo control, que no obtuvo mejoras significativas. De acuerdo con la comparación basada en género, dentro del grupo experimental las chicas lograron mayores resultados en todas las variables planteadas.

Conclusión: Los resultados mostrados confirman el hecho de que el diseño e implementación de un programa de actividad físico-deportiva para niños con problemas de obesidad y sobrepeso contribuye a mejorar sus valores de grasa corporal, condición física, imagen corporal y autoconcepto físico.

Palabras clave:

Obesidad infantil, actividad física, condición física, imagen corporal, autoconcepto físico.

Abstract

Objective: To check the effectiveness of an intervention of extracurricular physical and sport activities in overweight and obese adolescents and to evaluate the impact of fitness, body fat percentage, body image and physical self-concept and to assess possible differences by gender.

Material and method: Quasi-experimental study carried out with a control and intervention groups. It has included pre and post tests. The intervention was done for 6 months included 45 subjects belonging to first cycle of Obligatory Secondary Education (ESO) whose BMI was above the 85th percentile, overweighted or obese.

Results: Significant improvements in the experimental group in fitness, body fat percentage, body image and physical self-concept variables, in relation to the control group, who did not show any significant improvements. Regarding comparison base on gender, the girls in the experimental group achieved better results in all variables studied.

Conclusion: The results shown confirm that the design and implementation of a program in sport and physical activity for children with obesity and overweight contribute to enhance their results of body fat, fitness, body image and physical self-concept.

Key words:

Obese children, physical activity, fitness, body image, physical self-concept.

Correspondencia

OR Contreras Jordán
Facultad de Educación de Albacete, Pza. Universidad 3, 02071 Albacete, España.
E-mail: Onofre.CJordan@uclm.es

Introducción

La obesidad infantil ha pasado a ser uno de los mayores problemas de salud en la actualidad y se ha convertido en la epidemia del siglo XXI [1]. En España, las cifras de sobrepeso y obesidad infantil en niños de 6 a 10 años alcanzan el 44,5% [2], pero además uno de cada tres niños españoles entre los 13 y 14 años tiene sobrepeso, circunstancia que sitúa a España con una de las tasas más altas de obesidad infantil de toda Europa [3]. Es por ello que parece observarse que la combinación de un estilo de vida sedentario, junto a la reducción de la práctica de actividad físico-deportiva y las modificaciones en los hábitos alimentarios, está contribuyendo al surgimiento de una epidemia de sobrepeso-obesidad [4].

El sobrepeso y la obesidad infantil tienen repercusiones para la salud y el bienestar tanto a corto como a largo plazo, ya que un niño obeso tiene muchas posibilidades de convertirse en un adulto obeso [5], y pertenecer así a un grupo de población con mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, hepáticas, respiratorias u ósteoarticulares [6]. Pero aparte de estos problemas de salud, los niños y adolescentes con esta problemática también reflejan anomalías de tipo psicosocial tales como bajo autoconcepto físico, insatisfacción corporal, depresión, ansiedad, déficit de atención e hiperactividad y trastornos alimentarios [7]. En este sentido, diversos estudios han demostrado que la insatisfacción con la imagen corporal y el bajo autoconcepto físico ha aumentado considerablemente [8], llegando a convertirse, dentro de la etapa adolescente, en un problema de salud pública, donde sentirse obeso o con sobrepeso y la preocupación por el peso han sido identificados como factores de riesgo en los trastornos de conducta alimenticia [9].

De forma paralela al aumento de las tasas de obesidad infantil, se ha incrementado la insatisfacción corporal en adolescentes [10]. Dicha insatisfacción corporal puede tener su origen en la distorsión perceptiva, en la discrepancia entre el cuerpo percibido y el ideal o, sencillamente, en el descontento con el propio cuerpo [11]. Este es un problema muy común entre niños y adolescentes con obesidad o sobrepeso, llegando a convertirse en un factor de riesgo que, junto con los trastornos alimentarios, los bajos niveles de actividad física (AF) y los problemas de salud mental, pueden llevar al desarrollo de la obesidad [12].

Por otra parte, a pesar de que la participación en actividad física-deportiva de forma regular contribuye a grandes beneficios para la salud y el bienestar [13], los niveles de práctica de actividad física en niños y adolescentes han disminuido a lo largo de los últimos años, especialmente a partir de los 12 años [14], en los que se refleja un 35% de

sedentarismo entre niños y adolescentes de entre 6 y 18 años dentro del sistema educativo. Esto supone que los niños y adolescentes españoles no cumplen las recomendaciones internacionales de práctica de una hora de actividad física moderada vigorosa diaria según la Organización Mundial de la Salud [15].

Por tanto, evidenciando el problema de obesidad y sobrepeso existente entre la población adolescente en España, el objetivo de este trabajo es evaluar la efectividad de una intervención de actividad físico-deportiva extracurricular en adolescentes con sobrepeso y obesidad, durante un periodo de seis meses, y comprobar la incidencia de dicha intervención sobre la disminución del porcentaje de grasa corporal, la mejora de la condición física y la influencia sobre la imagen corporal y el autoconcepto físico, así como valorar las posibles diferencias existentes en función del género.

Población y método

Se efectuó un diseño cuasi-experimental, con grupo control y grupo de intervención y se llevaron a cabo pruebas pre-test y pos-test. Iniciaron el estudio un total de 45 sujetos, pertenecientes al primer ciclo de Educación Secundaria Obligatoria, que no practicaban actividad física de forma regular, no realizaban ningún tipo de dieta, no estaban bajo control médico, no tenían ninguna enfermedad o lesión, y cuyo IMC se encontraba por encima del percentil 85. Sin embargo, terminaron el programa 38 sujetos, existiendo una muerte experimental de siete sujetos bien por no completar el programa de intervención, o bien por no participar en alguna de las mediciones establecidas para el grupo intervención (GI), que realizó el programa de AF, formado por 22 sujetos (8 chicos y 14 chicas), con una edad media de 13 años (DE = 1), y un peso medio de 68,01kg (DE = 13,93), mientras que el grupo control (GC), que no realizó el programa de AF, quedó compuesto por 16 sujetos (9 chicos y 7 chicas), con una edad media de 13 años (DE = 1), y un peso medio de 72,68 kg (DE = 15,73).

Todos los participantes eran conocedores de los objetivos del estudio y las pruebas a realizar. Se obtuvo el consentimiento informado de los padres, como representantes legales de los menores, y de los propios menores. El estudio fue aprobado por la Comisión Bioética de la Universidad de Castilla-La Mancha, y respetó los principios de la Declaración de Helsinki [16].

Evaluación antropométrica

Se siguieron las indicaciones de la Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría (ISAK). La

medición la realizó un investigador con formación ISAK (nivel I), en días de clase y en horario extraescolar. Las medidas antropométricas se realizaron con los participantes descalzos y en bañador. La altura se midió con un tallímetro portátil Seca-222 (rango de 0,1 cm), y el peso con una báscula Tanita BF-522. El BMI fue calculado con la fórmula peso (Kg) / altura (m²). Para la estimación del porcentaje de grasa se usó plicómetro Holtain AW-610 (tríceps, subescapular, supraespinal, abdominal, muslo y pantorrilla medial), y para los perímetros se utilizó una cinta métrica, no elástica, Lufkin W-606 (cintura, cadera, brazo y pantorrilla medial).

Evaluación de la condición física

- *Sit-and-Reach*, utilizado para evaluar la extensibilidad isquiosural.
- Fuerza máxima isométrica del tren superior mediante dinamometría manual. Para ello se empleó un dinamómetro digital Takei TKK 5401 (rango, 5-100 kg), que valoró la fuerza de prensión manual máxima en ambas manos.
- Salto de longitud con pies juntos y sin impulso. Evalúa la fuerza explosiva de las extremidades inferiores.
- Lanzamiento con ambas manos de balón medicinal sin impulso de salto. Evalúa la fuerza explosiva de las extremidades superiores.
- Test de agilidad 4 x 10 m. Mide la velocidad de desplazamiento y coordinación.
- Test Course-Navette. Empleado para conocer la capacidad aeróbica máxima.
- Fuerza-resistencia abdominal en 30 segundos. Evalúa la fuerza-resistencia de la flexión del tronco.

Evaluación de la percepción de la imagen corporal. Se utilizó la escala de valoración de la imagen corporal adaptada a la población española [17]. Fue administrada el día de la evaluación antropométrica. La distorsión corporal perceptiva se calculó mediante la diferencia entre la silueta propia percibida y la silueta en relación a su BMI. Para ello, la silueta central se asoció con un BMI ajustado a la edad y género según las tablas de IMC de la OMS [18], mientras que las siluetas situadas a la derecha iban aumentando el IMC un 5% y las que estaban situadas a la izquierda iban disminuyéndolo un 5%. La insatisfacción corporal se calculó mediante la diferencia entre la silueta percibida y la silueta deseada.

Evaluación del autoconcepto físico. Se hizo uso del Test de Autoconcepto Físico CAF [19]. Es un cuestionario sobre autoconcepto físico que está compuesto por 36 ítems distribuidos en cuatro escalas de autoconcepto físico (atractivo

físico, habilidad deportiva, condición física y fuerza), y dos escalas generales (autoconcepto físico general y autoconcepto general).

Programa de intervención. El programa se desarrolló entre los meses de enero y junio de 2013, de manera continuada. Se realizaron tres sesiones semanales de actividad físico-deportiva de 90 minutos de duración. Cada sesión tenía la siguiente estructura: calentamiento (5-10 minutos), parte principal (65-70 minutos) y una vuelta a la calma (7-10 minutos). La intervención no se ocupó de la dieta alimenticia de los participantes.

Algunas de las características del programa de intervención fueron las siguientes: a) el calentamiento constó de movilidad articular, ejercicios de carrera y estiramientos; b) la parte principal se subdividía en trabajo de fuerza muscular, con ejercicios y juegos de autocargas, gomas elásticas y trabajo con mancuernas; y por otro lado, la resistencia cardiovascular, que se desarrolló mediante juegos modificados predeportivos de iniciación deportiva, danzas y excursiones con bicicleta. Por último, c) la vuelta a la calma, en la que se realizaron estiramientos.

Análisis de datos

Se empleó el programa estadístico SPSS versión 19.0. Inicialmente se llevó a cabo un análisis de varianza de normalidad, para comprobar la homogeneidad. Posteriormente se realizó un análisis descriptivo para obtener una visión general de las variables estudiadas. A partir de ahí, con el fin de comprobar los efectos del programa sobre los participantes del grupo de intervención, se realizaron pruebas t de Student para muestras relacionadas y para muestras independientes, con la intención de averiguar las posibles diferencias existentes entre el GC y el GI. A continuación se realizó una prueba de Wilcoxon (z), con las medias pre-post del GC y GI, y análisis de varianza (ANOVAs) para observar las diferencias entre géneros.

I Resultados

Con respecto a las variables de condición física y sumatorio de pliegues corporales, la Tabla 1 refleja los valores del GI y GC antes del comienzo del programa de intervención y una vez concluido éste. Así pues, los resultados obtenidos dentro del GI vienen a sugerir la existencia de diferencias significativas en relación a las variables resistencia ($t = -2,92, p <,01$), fuerza isométrica ($t = -4,04, p <,01$), agilidad ($t = 3,68, p <,01$), salto ($t = -3,86, p <,01$), lanzamiento ($t = -6,25, p <,01$), flexibilidad ($t = -4,56, p <,01$) y fuerza abdominal ($t = -5,52, p <,01$). Además los resultados muestran la existencia de cambios significativos respecto al su-

Tabla 1. Prueba t de condición física y pliegues corporales pretest-postest

	Diferencias Relacionadas C.F GI (n = 22)				Diferencias Relacionadas C.F GC (n = 16)			
	M	SD	t	p	M	SD	t	p
F .isométrica máx. (kg)	-2.89	(3.35)	-4.04	.001	-2.17	(4.81)	-1.80	.092
Agilidad (sg)	.81	(1.03)	3.68	.001	.019	(.657)	.118	.908
Lanzamiento (m)	-.64	(.48)	-6.25	.000	-.071	(.438)	-.656	.522
Salto (m)	-.14	(.17)	-3.86	.001	-.018	(.081)	-.890	.388
Resistencia (periodos)	-1.08	(1.73)	-2.92	.008	-.218	(.446)	-1.96	.069
Flexibilidad (cm)	-4.31	(4.43)	-4.56	.000	6.37	(28.64)	.890	.387
Abdominales(repeticiones)	-3.50	(2.97)	-5.52	.000	5.62	(22.52)	.999	.334
IMC	.295	(1.25)	1.10	.283	-.635	(.826)	-3.07	.008
6 Σ PL.	16.01	(20.68)	3.63	.002	-16.26	(16.98)	-3.83	.002
8 Σ PL.	16.96	(26.78)	2.97	.007	-20.67	(19.55)	-4.22	.001

C.F: condición física; F .isométrica máx.: Fuerza isométrica máxima; IMC: índice de masa corporal.

Σ PL: tríceps braquial, subescapular, supraespinal, abdominal, muslo anterior, pierna medial

8 Σ PL: tríceps y bíceps braquial, subescapular, cresta iliaca, supraespinal, abdominal, muslo anterior, pierna medial

* $p < .05$; ** $p < .01$

matorio de seis pliegues ($t = 3,63$, $p < .01$), y en el sumatorio de ocho pliegues ($t = 2,97$, $p < .01$), no observándose diferencias significativas en cuanto al IMC.

Por otra parte, los valores del GC no señalaron la existencia de efecto alguno sobre ninguna de las variables de condición física exploradas, y sí empeoraron significativamente las variables tanto en el sumatorio de seis pliegues ($t = -3,83$, $p < .01$), como el de ocho pliegues ($t = -4,22$, $p < .01$). Así mismo, también empeoró significativamente el IMC ($p < .01$) (Tabla 1).

Se investigaron conjuntamente las posibles diferencias que pudieran existir respecto a la variable género. Dentro del GI los resultados obtenidos nos permiten comprobar cómo los chicos obtienen mejoras en las variables de lanzamiento ($t = -3,03$, $p < .05$), flexibilidad ($t = -2,96$, $p < .05$) y fuerza abdominal ($t = -2,85$, $p < .05$). Por otro lado, el grupo de chicas obtiene diferencias significativas en las variables fuerza isométrica ($t = -5,57$, $p < .01$), lanzamiento ($t = -5,54$, $p < .01$), resistencia ($t = -4,98$, $p < .01$), fuerza abdominal ($t = -4,93$, $p < .01$), salto ($t = -4,58$, $p < .01$), agilidad ($t = 3,54$, $p < .01$), flexibilidad ($t = -3,39$, $p < .005$), así como sumatorio de seis ($t = 3,21$, $p < .01$) y ocho pliegues ($t = 2,75$, $p < .016$), respectivamente. Mientras que para el GC no se observaron diferencias significativas entre los chicos y las chicas.

Atendiendo a la percepción de la imagen corporal, la Tabla 2 refleja los cambios antes y después de implementar el PAF (programa de actividad física) en el GI según el género.

En este sentido, en los chicos, a pesar de que muestran mejoras en la percepción del cuerpo ideal y en la distorsión e insatisfacción corporal al finalizar el PAF, estos cambios no son significativos. El grupo de chicas obtiene mejoras significativas en la variable cuerpo ideal, además de corregir la distorsión e insatisfacción corporal aunque no de forma significativa, es decir, el grupo de chicas ajusta su percepción de la imagen corporal a su imagen real.

En el GC, los resultados obtenidos mostraron que las chicas tenían una insatisfacción corporal significativamente mayor antes [$F(1, 14) = 2.78$, $p < .01$] y después del PAF [$F(1, 14) = 13,22$, $p < .01$], respecto a los chicos.

La Tabla 3 muestra los resultados obtenidos por el GI y el GC en las variables Autoconcepto físico general (AFG) y Autoconcepto general (AG), antes de comenzar y al finalizar el programa. En ella podemos apreciar cómo tras acabar la intervención en el GI se producen mejoras en ambas variables, mientras que el GC no obtiene ningún incremento. Al realizar un análisis por género observamos que al finalizar la intervención en el GI los chicos logran mayor puntuación total que las chicas, tanto en el AFG como en el AG. En el caso del GC, los chicos tienen un descenso en el AFG y AG en su valor total tras acabar el programa, mientras que el grupo de chicas sus valores iniciales se mantuvieron durante el postest.

Tras realizar un análisis de las medias relacionadas, hallamos dentro del GI una diferencia significativa en relación a la variable AFG ($t = 3,63$; $p = 0,002$). Sin embargo, la variable

Tabla 2. Comparación del GI y GC de las variables de imagen corporal por género

Grupo de Intervención	Chicos (n = 8)				Chicas (n = 14)			
	Pre	Post	Z	p	Pre	Post	Z	p
Silueta percibida	9.00 (1.41)	9.00 (1.69)	-.09	.93	9.50 (1.65)	9.93 (1.27)	-.73	.46
Silueta ideal	5.00 (1.31)	5.75 (2.49)	-.57	.57	5.07 (1.73)	6.07 (1.38)	-2.17	.03
Silueta IMC	10.13 (2.10)	9.75 (2.25)	-.74	.46	10.57 (1.74)	10.21 (2.01)	-1.15	.25
Distorsión corporal	-1.13 (1.55)	-.75 (1.28)	-.54	.59	-1.07 (2.13)	-.29 (1.20)	-1.92	.06
Insatisfacción corporal	4.00 (1.41)	3.25 (1.91)	-.95	.34	4.43 (2.38)	3.86 (1.92)	-.87	.38

Grupo Control	Chicos (n = 9)				Chicas (n = 7)			
	Pre	Post	Z	p	Pre	Post	Z	p
Silueta percibida	9.11 (1.36)	9.00 (1.12)	-.26	.79	9.71 (1.98)	11.14 (1.21)	-1.45	.15
Silueta ideal	5.67 (2.18)	6.56 (2.13)	-1.99	.05	5.43 (1.27)	5.86 (1.86)	-.64	.52
Silueta IMC	10.67 (1.58)	10.78 (1.86)	-.45	.65	10.86 (1.46)	11.29 (1.25)	-1.73	.08
Distorsión perceptiva	-1.56 (1.67)	-1.78 (1.48)	-.54	.59	-1.14 (2.73)	-.14 (2.04)	-1.06	.29
Insatisfacción corporal	3.44 (1.33)	2.44 (1.33)	-2.17	.03	4.29 (1.80)	5.29 (1.80)	-1.02	.31

Tabla 3. Comparación del GI y GC de las variables de Aut. físico general y Aut. general

	AFG		AG			AFG		AG	
	M	SD	M	SD		M	SD	M	SD
GI Pre (n=22)	16.45	4.98	19.68	3.88	GC Pre (n=16)	17.43	5.76	18.81	4.08
GI Post (n=22)	19.54	3.01	21.04	3.57	GC Post(n=16)	15.75	3.80	17.56	2.63

A.F.G: Autoconcepto físico general; A. G: Autoconcepto general; GI Pre: Grupo intervención pretest; GI Post: Grupo intervención posttest; GC Pre: Grupo control pretest; GC Post: Grupo control posttest.

	AFG GI (n=22)				AG GI (n=22)			
	Chicos (n=8)		Chicas (n=14)		Chicos (n=8)		Chicas (n=14)	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Pretest	18.87	5.13	15.07	4.49	21.12	4.42	18.85	3.43
Posttest	20.50	4.34	19.00	1.92	22.62	3.50	20.14	3.41

	AFG GC (n=16)					AG GC (n=16)			
	Chicos (n=9)		Chicas (n=7)			Chicos (n=9)		Chicas (n=7)	
	M	SD	M	SD		M	SD	M	SD
Pretest	20.22	5.82	13.85	3.33	20.55	3.60	16.57	3.73	
Posttest	17.44	3.32	13.71	3.40	18.66	2.59	16.14	2.03	

AG, aunque también mejora, no lo hace de forma significativa. Con respecto al GC, no se produce cambio alguno.

Por último, si atendemos a las diferencias según el género, en el GI se perciben cambios significativos en el grupo

de chicas respecto a la variable AFG ($t= 3,75$; $p=0,02$); en cuanto a la variable AG, no cambia de manera significativa ni en chicas ni en chicos. Por último, en el GC no se producen cambios significativos en ningún sexo.

I Discusión

Los resultados del presente trabajo observados dentro del GI indican cómo las diferencias, en relación a las variables de condición física (resistencia aeróbica, fuerza isométrica máxima, agilidad, salto, lanzamiento, flexibilidad y fuerza abdominal) eran significativas tras la finalización del programa de intervención, no produciéndose ningún incremento en el caso de los componentes del GC, cuyas datos o empeoraban o no mostraban una mejora significativa. Estos logros positivos observados en niños obesos tras la ejecución de un programa de actividades físico-deportivas son similares a los obtenidos en otros trabajos desarrollados con programas de intervención similares como el de Weintraub *et al.*, [20], de seis meses de duración, o el de Carrel *et al.* [21], de nueve meses de duración. Los resultados de estos estudios muestran de forma evidente cómo no solo se lograba mejorar la resistencia aeróbica, sino que también se producían mejoras respecto a los pliegues de grasa corporal medida a los sujetos tras finalizar dichos programas. De acuerdo con estos trabajos previos, nuestro programa de intervención, respecto a los componentes del GI, confirma una reducción del porcentaje de grasa corporal en los sumatorios de seis y ocho pliegues, respectivamente, al finalizar el programa.

No obstante, es preciso resaltar en nuestro estudio que no hay cambios significativos del IMC dentro del GI. A pesar de que las cifras relativas a los pliegues han mejorado significativamente tras el programa de intervención, los resultados descubren que esta mejora no se ha visto evidenciada en el IMC. En otros trabajos semejantes los resultados fueron similares a los mostrados por nosotros, coincidiendo de esta manera con las investigaciones reflejadas en el meta-análisis sobre intervenciones de actividad física extracurricular desarrollado por Harris *et al.*, [22]. Según concluyeron estos autores, una intervención de actividad física de entre tres y seis meses de duración no mejora de manera significativa el IMC.

Respecto a la influencia del programa en función del género, pese a que los valores reflejaron que tanto chicos como chicas, dentro del GI, mejoraron de manera significativa sus valores corporales y de condición física, fueron precisamente las chicas las que resultaron ser más sensibles a la intervención aquí realizada. Así, se demostró con el hecho de que hayan obtenido mejores valores en sus indicadores de condición física y de porcentaje de grasa corporal en comparación con los chicos, quienes solo obtuvieron mejoras en ciertos aspectos de la condición física. Esta circunstancia se ha observado también en otro trabajo de Lazaar *et al.*, [23], donde tras realizar un programa

de intervención de seis meses de duración para conocer la influencia de dicho programa en el sobrepeso, pudieron comprobar cómo la intervención fue efectiva en todas las variables antropométricas de las chicas, no siendo así en el caso de los chicos.

Con respecto a la variable imagen corporal, hemos querido entender qué tipo de efecto tiene la actividad física sobre la imagen corporal. Pues bien, por medio de nuestro programa hemos querido entender qué es lo que sucede. En este sentido, hemos observado cómo el GI mejoraba los valores de distorsión de la imagen corporal. Es decir, los sujetos, al finalizar la intervención, tenían una percepción de su imagen corporal más ajustada a su figura real. Estas mejoras parecen ser debidas al tipo de juegos y deportes que se proponían en el programa de intervención, ya que estas trataban de mantener un carácter aeróbico con una intensidad que oscilaba de moderada a vigorosa. En este sentido, estudios previos de Hausenblas y Fallon [24] encontraron que las actividades de carácter moderado o vigoroso tenían un mayor efecto sobre la imagen corporal que aquellas otras de intensidad más baja, al igual que el trabajo de Martin Ginis y Lichtenberger [25], quienes concluyeron que el entrenamiento de resistencia tenía resultados más positivos sobre la imagen corporal. De tal manera que las personas con una débil imagen corporal pueden obtener mejoras con la práctica del ejercicio físico, según Martin Ginis y Bassett [26]. De hecho, en nuestro trabajo hemos observado cómo el GI tras la realización del PAF mejoraba, respecto al GC, en el perímetro de la (cintura, cadera y brazo), aspectos que estaban directamente relacionados con la distorsión corporal. Esta hallazgo viene a confirmar el hecho de que la insatisfacción corporal se debe a las preocupaciones del exceso de peso en chicas [27], mientras que en los varones puede deberse a estar demasiado gordos, demasiado delgados, insuficientemente musculados o una combinación de todos estos parámetros [28]. Por tanto, tal y como confirman Levine y Smolak [29], la insatisfacción corporal en chicas parece centrarse en el torso medio e inferior (estómago, caderas, glúteos y muslos), y que aproximadamente entre el 40% y el 70% de las chicas presentan insatisfacción con dos o más aspectos de su cuerpo, aspecto que confirmamos.

En este estudio hemos observado cómo después de haber implementado un PAF, las variables autoconcepto físico general y autoconcepto general del GI han aumentado su valor en el posttest, consiguiendo los chicos una valoración más alta en ambas variables si lo comparamos con el grupo de chicas, aunque las puntuaciones de ambos grupos (chicos y chicas) son netamente inferiores a las de sujetos con normopeso. En el GC se ha apreciado un ligero

descenso en la valoración de estas variables, observándose un autoconcepto muy bajo en el grupo de las chicas, coincidiendo así con la literatura existente [30]. Esto puede ser debido al diseño del programa, con mayor carga de actividades físico-deportivas. Mientras que si comparamos la prueba t para medias relacionadas en el GI, las chicas obtienen la única mejora significativa en la variable autoconcepto físico general. Como viene reflejado a lo largo del presente estudio, el grupo de intervención de las chicas ha logrado mayores incrementos en todas las variables planteadas, tanto en las de condición física y pliegues corporales, como en las de imagen corporal y autoconcepto físico general, una vez concluyó el programa de intervención.

En conclusión, los resultados ofrecidos en este estudio vienen a fortalecer la idea necesaria de generar programas de actividad física extraescolar mixtos orientados a la disminución los niveles de obesidad y sobrepeso en una población adolescente, reduciendo los porcentajes de grasa corporal y mejorando su condición física, además de tratar los aspectos emocionales y sociales relacionados con una correcta percepción de la propia imagen corporal y una mejora de su autoconcepto físico. De hecho, hemos comprobado cómo la práctica de AF estructurada sobre un grupo poblacional con problemas de obesidad o sobrepeso mejora ciertos perímetros corporales (cintura, cadera y brazo), los cuales se encuentran relacionados con una mejora de la propia imagen corporal, que a su vez se vinculan con el autoconcepto físico.

En el actual estudio hemos encontrado algunas limitaciones que deben ser tenidas en cuenta de cara a futuros trabajos con una línea similar. Algunas de ellas han estado asociadas a no poder controlar variables como la dieta, el historial familiar y factores genéticos, que probablemente hubieran ofrecido algún resultado más, así como a la monitorización de las intensidades de los esfuerzos dentro del PAF, a fin de poder controlar esfuerzos e identificar las tareas con un mayor gasto calórico. ■

Agradecimientos

Los autores de este trabajo y miembros del Grupo de Investigación EDAF agradecemos a FUNDACIÓN MAPFRE la oportunidad que nos ha brindado, por medio de su financiación, para poder llevar a cabo esta investigación y aportar así algo más de luz sobre la importancia que puede llegar a tener una adecuada actividad física sobre la imagen corporal, el autoconcepto físico y la condición física de los adolescente con problemas de obesidad y sobrepeso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Onis M, Blössner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2010; 92:1257-64.
2. ALADINO. A national study of prevalence of overweight and obesity in Spanish children. Available from http://www.aesan.msc.es/AESAN/docs/docs/notas_prensa/ALADINO_presentacion.pdf; 2011.
3. OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (Obesity and the Economic of Prevention: Fit not Fat. Available from http://www.naos.aesan.msssi.gob.es/naos/ficheros/investigacion/OCDE_Informe_situacion_Espana_Feb_2012.pdf; 2012.
4. Watts K, Jones TW, Davis EA, Green D. Exercise training in obese children and adolescents: current concepts. *Sports Medicine* 2005; 35:375-92.
5. Biro FM, Wien M. Childhood obesity and adult morbidities. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2010; 91:1499-505.
6. Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH, Gidding SS, Hayman LL, Kumanyika S, *et al*. Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. *Circulation* 2005; 111:1999-2012.
7. Pulgarón ER. Childhood obesity: A review of increased risk for physical and psychological comorbidities. *Clinical Therapeutics* 2013; 35:18-32.
8. Carron AV, Hausenblas HA, Estabrooks PA. *The psychology of physical activity*. New York: McGraw Hill; 2003.
9. Nur MJ, Kartini I, Siti B, Ajau C. The relationship between eating behaviors, body image and BMI status among adolescence age 13 to 17 years in Meru, Klang, Malaysia. *Am J Food Nutri* 2011; 1:185-92.
10. Paxton SJ, Eisenberg ME, Neumark-Sztainer D. Prospective predictors of body dissatisfaction in adolescent girls and boys: A five year longitudinal study. *Dev Psychol* 2006; 42:888-99.
11. Order J. *The psychology of eating*. Oxford: Blackwell; 2003.
12. Stice E. Risk and maintenance factors for eating pathology: A meta-analytic review. *Psychol Bull* 2002; 128:825-48.
13. Janssen I, Leblanc AG. Systematic review of the health benefits of physical activity and fitness in school-aged children and youth. *Int J Behav Nutr Phys activ* 2010; 7:40-55.
14. Consejo Superior de Deportes. *Estudio Los hábitos deportivos de la población en España*, disponible en <http://www.planamasd.es/programas/escolar>, 2011.

15. WHO (World Health Organization). Global Recommendations on Physical Activity for Health. Geneva: World Health Organization; 2010.
16. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones éticas en seres humanos. Disponible en http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.pdf, 2008.
17. Rodríguez MA, Beato L, Rodríguez T, Martínez F. Adaptación española de la escala de evaluación de la imagen corporal de Gardner en pacientes con trastornos de la conducta alimentaria. *Actas Esp Psiquiatría* 2003; 31:59-64.
18. WHO (World Health Organization), disponible en http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/, 2007.
19. Goñi A, Ruiz de Azúa S, Liberal A. El autoconcepto físico y su medida. Las propiedades psicométricas de un nuevo cuestionario para la medida de autoconcepto físico. *Rev Psicol Deporte* 2004; 13:195-213.
20. Weintraub DL, Tirumalai EC, Haydel F, Fujimoto M, Fulton JE, Robinson TN. Team sports for overweight children: the Stanford sports to prevent obesity randomized trial (Sport). *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162:232-7.
21. Carrel AL, Logue J, Deininger H, Randal Clark R, Curtis V, Montague P. An after-school exercise program improves fitness, and body composition in elementary school children. *Journal of physical education and sports management* 2001; 2:32-6.
22. Harris KC, Kuramoto LK, Schulzer M, Retallack JE. Effect of school-based physical activity interventions on body mass index in children: a meta-analysis. *Can Med Ass J* 2009; 180:719-26.
23. Lazaar N, Aucouturier J, Ratel S, Rance M, Meyer M, Duché P. Effect of physical activity intervention on body composition in young children: influence of body mass index status and gender. *Acta Paediatrica* 2007; 96:1315-20.
24. Hausenblas HA, Fallon EA. Exercise and body image: A meta-analysis. *Psychol Health* 2006; 21:33-47.
25. Martin Ginis KA, Lichtenberger CM. Fitness enhancement and changes in body image. En: TF Cash, T. Pruzinsky (eds.), *Body image: A handbook of theory, research, clinical practice*. New York: The Guilford Press; 2004. p.414-22.
26. Martin Ginis K A, Bassett R. Exercise and changes in body image. En: T. F. Cash T, Smolak F, (Eds.), *Body image: A handbook of science, practice, and prevention*. New York: Guilford Press; 2011 (2nd ed.). p.378-86.
27. Furnham A, Badmin N, Sneade I. Body image dissatisfaction: Gender differences in eating attitudes, self-esteem, and reasons for exercise. *J Social Psychol* 2002; 136:581-96.
28. McCabe MP, Ricciardelli LA. Body image dissatisfaction among males across the lifespan: A review of past literature. *J Psychosom Res* 2004; 56:675-85.
29. Levine MP, Smolak L. Body image development in adolescence. En Cash, TF, Pruzinsky T (eds.), *Body image: A handbook of theory, research, & chinal practice* New York: The Guilford Press; 2004. p. 74-83.
30. Fernández JG, Contreras OR, González, I Abellán, J. El autoconcepto físico en educación secundaria. Diferencias en función del género y la edad. *Revista Galego-Portuguesa de Psicología e Educación* 2001; 19:1138-63.

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.

Obesidad, actividad física y dolor lumbar: un análisis genéticamente informativo

Obesity, physical activity and low back pain: A genetically informative analysis

Sánchez-Romera JF ^{1,2}, Dario AB ³, Colodro-Conde L ^{1,2}, Carrillo-Verdejo E ^{1,2}, González-Javier F ^{1,2}, Levy GM ³, Luque-Suárez A ⁴, Pérez-Riquelme F ^{2,5}, Ferreira PH ³, Ordoñana JR ^{1,2}

¹ Registro de Gemelos de Murcia, Departamento de Anatomía Humana y Psicobiología, Universidad de Murcia, Murcia, España.

²IMIB-Arrixaca, Murcia. ³Departamento de Fisioterapia, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Sydney, Australia. ⁴Departamento de Fisioterapia, Universidad de Málaga, Málaga, España. ⁵Consejería de Sanidad, Murcia.

Esta investigación ha sido financiada por FUNDACIÓN MAPFRE

Resumen

Objetivo: Analizar la relación entre obesidad, actividad física y dolor lumbar a través de un estudio transversal de gemelos caso-control.

Material y método: La muestra general la componen 1.613 individuos gemelos, de entre 47 y 73 años, y participantes en el Registro de Gemelos de Murcia. Los datos fueron obtenidos mediante entrevista telefónica y se recogió información sobre dolor de espalda, datos antropométricos y actividad física. La cigosidad fue evaluada mediante cuestionario. El análisis caso-control se realizó sobre 199 parejas completas y discordantes para dolor lumbar.

Resultados: La prevalencia del dolor lumbar en la muestra total fue del 33,1% (mujeres: 36,4%; varones: 29,1%). El Índice de Masa Corporal (IMC) fue de 27.2 (DE: 4,3). En la muestra general, ser mujer, IMC elevado, frecuencia baja de actividad física moderada e intensa y sedentarismo se asociaron con mayor riesgo de padecer dolor lumbar. Sin embargo, todas las asociaciones perdieron significación estadística en el análisis caso-control.

Conclusión: Es necesario considerar las características individuales o grupales al valorar el papel del IMC o la actividad física en la prevención del dolor lumbar. Esto incluye la necesidad de tener en cuenta el papel de los factores genéticos en futuras investigaciones sobre esta relación.

Palabras clave:

Dolor lumbar, obesidad, actividad física, gemelos.

Abstract

Objective: Our main objective was to analyse the relationship between obesity, physical activity and low back pain using a cross-sectional co-twin design.

Material and method: The total sample comprised 1,613 subjects, aged 47 to 73, from the Murcia Twin Registry. Data were obtained through telephone interview, and information about back pain, anthropometric data and physical activity was collected. One-hundred and ninety-nine pairs complete and discordant for low back pain were available for the case-control analysis.

Results: Prevalence of low back pain was 33.1% (females: 36.4%; males: 29.1%). Mean Body Mass Index (BMI) was 27.2 (SD: 4.3). For the general sample, being female, a high BMI, low frequency of moderate or intense physical activity and sedentarism were associated to a higher risk of low back pain. However, all associations lost statistical significance in the case-control analyses.

Conclusion: Individual and group characteristics must be considered when evaluating the role of BMI or physical activity on prevention of low back pain. This includes the need to take into account the role of genetic factors in future research about this relationship.

Key words:

Low back pain, obesity, physical activity, twins.

Correspondencia

JR Ordoñana

Departamento de Anatomía Humana y Psicobiología
Universidad de Murcia, 30100 Murcia, España.

E-mail: ordonana@um.es

Introducción

El dolor lumbar es una de las principales causas de discapacidad en el mundo [1] y tiene un importante impacto sobre el individuo, incluyendo las esferas física, social, psicológica y económica [2]. Dicho impacto, además, se extiende a su entorno y al conjunto de la sociedad. En España, según la Encuesta Nacional de Salud 2011-2012, el 20,5% de los mayores de 15 años referían haber padecido dolor lumbar durante los últimos 12 meses [3], proporción que parece estar estabilizada en los últimos años [4]. Este problema representaba, entre 2000 y 2004, el 12,5% de todas las bajas laborales y su coste medio estimado por jornadas no trabajadas en ese periodo era de más de 160 millones de euros anuales [5]. Por otro lado, aunque muestra un índice de recuperación favorable del 75% a las seis semanas, presenta recaídas frecuentes (siendo el 33% en forma de ausencias laborales) [6, 7]. En conjunto, dada la magnitud y extensión de sus implicaciones, la identificación de las causas de este problema, así como de las estrategias preventivas y de rehabilitación eficaces, resulta de especial relevancia. Sin embargo, los factores de riesgo implicados en el dolor lumbar no están completamente definidos [8] y tampoco existen en la actualidad evidencias decisivas acerca de la eficacia de intervenciones preventivas [9].

Tanto la obesidad como la actividad física han sido consideradas como posibles factores influyentes en el dolor lumbar, de forma que tanto la presencia de obesidad como la baja actividad física se han asociado, aunque de forma no concluyente, con un aumento del riesgo de padecer esta condición [10-13]. A su vez, el Índice de Masa Corporal (IMC) y la actividad física están claramente relacionados entre sí [14-18] y, de hecho, se ha propuesto incluso una relación entre la capacidad genética para perder peso con el ejercicio y la adherencia al ejercicio regular [19] o una interacción entre baja actividad física y el gen FTO para incrementar el riesgo de obesidad [20]. Debido a que la obesidad y la actividad física son factores modificables, el carácter de su asociación con el dolor lumbar resulta de especial interés por su papel como una posible alternativa preventiva [21].

La obesidad es un creciente problema de salud pública [22, 23], y parece estar asociada con diversos trastornos musculoesqueléticos, como el dolor lumbar [10]. No obstante, su asociación con este problema sigue suscitando controversia [8][24][25]. Por ejemplo, mientras que algunos estudios han demostrado que la obesidad aumenta la prevalencia del dolor lumbar crónico [11][26] y recurrente [26], y se ha identificado una relación entre IMC y dolor lumbar [10][11], otros no han podido observar una asociación

entre ambos [27-29]. Por otra parte, en un estudio de gemelos y controles [26], la asociación positiva entre el IMC y el dolor lumbar que se encontró en el análisis general de cohortes desapareció cuando se estudiaron los gemelos idénticos o monocigóticos discordantes para peso corporal, lo que sugiere que la genética podría influir y confundir esta relación. Por tanto, la relación entre obesidad y dolor lumbar aún no está clara [25][30].

Por su parte, distintos estudios han analizado la relación entre actividad física y dolor lumbar con resultados contradictorios [12][13][21], y persiste la ausencia de evidencia acerca de hasta qué punto diferentes tipos de actividad física pueden causar o prevenir este problema [31]. Por ejemplo, mientras algunos trabajos asocian la actividad física intensa con una menor prevalencia de dolor lumbar [21, 32], otros encuentran que tanto el comportamiento sedentario, como la actividad física de alta intensidad incrementan el riesgo [33].

Una de las posibles explicaciones de esta disparidad de resultados en la asociación de la obesidad y el ejercicio físico con el dolor lumbar puede encontrarse en el impacto de los factores genéticos en estas relaciones. En realidad, tanto factores ambientales como genéticos parecen estar asociados al desarrollo de dolor lumbar [24]. Varias publicaciones recientes informan de una heredabilidad significativa para este fenotipo [24, 34-37]. De acuerdo con estos trabajos, las variaciones en la constitución genética explicarían entre un 30% y un 67% de las diferencias individuales observadas en el dolor lumbar, siendo el efecto genético mayor en las patologías crónicas e incapacitantes que para episodios agudos [24]. Asimismo, se ha observado que los factores genéticos que influyen en este problema son comunes a otros fenotipos relacionados como la degeneración de disco lumbar [34]. Existen también un amplio número de investigaciones que han profundizado, desde un punto de vista genéticamente informativo, en la asociación del dolor lumbar con factores socio-demográficos, carga laboral, insatisfacción vital, discapacidad y variables de personalidad [36][38-41]. De la misma forma, tanto la obesidad como la actividad física muestran influencias genéticas en su desarrollo. Los estudios de gemelos han hallado consistentemente una contribución significativa de factores genéticos en la variación en IMC y rasgos relacionados, en ambos sexos y en todas las edades. Actualmente se estima una heredabilidad media del IMC cercana al 70%, con un rango en función de la muestra de entre el 50% y el 90% [42-44]. Esta distribución se mantiene constante entre distintos países y culturas [43, 45, 46]. La práctica del ejercicio físico también parece mostrar influencias genéticas [19][47][48]

y, de hecho, un estudio de asociación de genoma completo (*Genome-Wide Association Study*, GWAS) llevado a cabo recientemente concluyó que la práctica del ejercicio físico está probablemente influida por múltiples genes [47].

Dada la relevante contribución de los factores genéticos a la varianza observada, tanto para el dolor lumbar como para la obesidad o la actividad física, resulta de especial interés la utilización de diseños que permitan controlar el efecto de tales factores. Los estudios de gemelos, en los que se puede controlar el efecto genético, pueden contribuir a clarificar las relaciones entre estas variables y determinar el impacto real de factores ambientales modificables sobre el dolor lumbar. En este estudio, nuestro objetivo fue investigar la relación entre IMC y diferentes medidas de actividad física con el dolor lumbar en una muestra de gemelos. En particular, el objetivo consistió en realizar un análisis de caso-control con gemelos discordantes para la condición estudiada. Es decir, parejas en las que sólo uno de sus miembros presenta dolor lumbar. Dado el emparejamiento perfecto por sexo, edad y ambiente familiar, a lo que se añade el control de los factores genéticos en el caso de gemelos monocigóticos, este tipo de estudio presenta evidentes ventajas para el control de variables de confusión [49] y la determinación del efecto de las variables estudiadas.

Material y método

Se llevó a cabo un estudio transversal con un diseño de caso-control intra-pares de gemelos. Los sujetos procedían de la muestra del Registro de Gemelos de Murcia (RGM),

registro de gemelos de base poblacional constituido por adultos nacidos en partos múltiples entre 1940 y 1966, y residentes en la Región de Murcia. El RGM es una iniciativa conjunta entre la Universidad de Murcia y la Consejería de Sanidad de la Comunidad Autónoma. La información relativa a las características del RGM y su desarrollo están descritos en otra publicación [50]. La participación en el registro es voluntaria y sujeta a consentimiento. Los procedimientos del registro han sido aprobados por el Comité de Ética de la Universidad de Murcia.

Los datos utilizados en este estudio fueron obtenidos en 2013 a través de entrevista telefónica. La muestra para este estudio consta de un total de 1.613 individuos, participantes en el registro, que se agrupan en distintas categorías de cigosidad (Tabla 1). Las mujeres representan el 55,1% de los participantes y la edad media de la muestra era de 57 (DE: 7) años, sin diferencias significativas por sexo.

La cigosidad fue evaluada a través de un cuestionario de 12 ítems acerca de determinadas características antropométricas y la similitud física de la pareja. Este cuestionario ha sido validado previamente y sus resultados se corresponden adecuadamente con la cigosidad determinada por análisis de ADN, alcanzando una concordancia de más del 95% [50].

La entrevista estaba basada en un cuestionario de tipo epidemiológico que incluía, entre otros, aspectos relativos a dolor de espalda, datos antropométricos y actividad física. La prevalencia del dolor lumbar fue valorada a través de dos preguntas derivadas de la Encuesta Nacional de Salud [51] sobre si habían experimentado alguna vez en su

Tabla 1. Características de la muestra, prevalencia de dolor lumbar e IMC, por sexo y total

	Varones		Mujeres		Total
Muestra general					
n (%)	725 (44,9)		888(55,1)		1.613 (100)
Edad [media, (DE)]	56 (7)		57 (7)		57 (7)
Cigosidad (sujetos) [n, (%)]					
MZ	225 (31,0)		341 (38,4)		566 (35,0)
DZ (mismo sexo)	261 (36,0)		309 (34,8)		570 (35,4)
DZ-SO	239 (33,0)		238 (26,8)		477 (29,6)
Prevalencia de dolor lumbar [n, (%)]	211 (29,1)		323 (36,4)		534 (33,1)
IMC [media, (DE)]	27,8 (3,9)		26,6 (4,6)		27,2 (4,3)
Caso-control					
Pares discordantes para dolor lumbar [n (%)]	MZM	DZM	MZF	DZF	DZ-SO
	38 (36,5)	49 (41,9)	49 (31,9)	63 (45,0)	99 (46,9)
Edad [media, (DE)]	54 (6)	56 (8)	56 (7)	58 (8)	57 (6)

IMC: Índice de Masa Corporal; DE: Desviación estándar; MZ: Monocigótico; DZ: Diczigótico; MZF: Monocigótico femenino; MZM: Monocigótico masculino; DZF: Diczigótico femenino; DZM: Diczigótico masculino; DZ-SO: Diczigótico sexo opuesto.

vida dolor lumbar y si habían necesitado la asistencia de un profesional sanitario. Se definió como presencia en algún momento de dolor lumbar cuando se producía una respuesta positiva a ambas preguntas. Por su parte, la altura y el peso fueron auto-informados y se calculó el IMC dividiendo el peso corporal de los individuos en kilogramos por el cuadrado de su altura en metros. En cuanto a la actividad física, se utilizó un cuestionario basado en el *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) [52] que recogía medidas de la frecuencia semanal de práctica de actividad física ligera (p.e., caminar al menos 10 minutos de forma continua), moderada (p.e., actividad física moderada durante al menos 10 minutos, como nadar relajadamente o practicar golf) e intensa (p.e., actividad física que le hiciera respirar rápido o jadear durante al menos 10 minutos), así como tiempo dedicado semanalmente a cada una de estas actividades. Adicionalmente se contempló también una medida de sedentarismo, calculado como tiempo sentado habitualmente en un día laborable. Las medidas de frecuencia de la actividad física fueron recogidas en número de veces por semana. Las medidas de duración fueron recogidas en minutos y, posteriormente, dada su concentración alrededor de puntos concretos correspondientes a horas, se transformaron en 11 grupos horarios (desde menos de una hora, hasta más de 10 horas). En el caso del sedentarismo, la duración se agrupó en cuatro niveles (menos de tres horas; entre 3-6 horas; entre 6-10 horas; más de 10 horas).

Análisis estadístico

El análisis se llevó a cabo en dos etapas: análisis de la muestra general y análisis de casos y controles. Todas las variables, a excepción del sexo, se utilizaron como variables continuas. Para el análisis de la muestra general estudiamos la asociación entre el IMC y las medidas de actividad física (es decir, frecuencia y duración semanales de práctica de actividad física ligera, moderada e intensa, y sedentarismo) y la prevalencia del dolor lumbar, incluyendo a todos los participantes, independientemente del tipo de par, de si la pareja era completa o incompleta, o de la similitud en dolor lumbar. El sexo fue incluido como posible factor de confusión. Los efectos de las variables predictoras fueron calculados por medio de Ecuaciones de Estimación Generalizadas utilizando un estimador robusto. Este método tiene en cuenta la estructura dependiente de los datos familiares, de forma que todos los miembros de cada familia pudieron ser incluidos en el análisis. El sexo fue considerado como factor, mientras que todos los demás predictores fueron incluidos como covariables. Posteriormente, con el fin

de controlar el posible efecto de confusión de los factores genéticos y del ambiente familiar o compartido, se realizó un análisis de casos y controles utilizando sólo los pares de gemelos del mismo sexo, completos y discordantes para dolor lumbar (ambos gemelos habían respondido al cuestionario y solo uno de ellos mencionaba haber sufrido dolor lumbar en alguna ocasión), utilizando el mismo procedimiento estadístico. El sexo y la edad no se tuvieron en cuenta por existir un emparejamiento perfecto de ambas variables. Además, se realizaron análisis separados para los pares de gemelos monocigóticos (MZ) y dicigóticos (DZ). En este tipo de diseños, cuando la magnitud de la asociación entre dos variables (por ejemplo, el IMC y el dolor lumbar) disminuye de forma secuencial entre el análisis de muestra general (no ajuste por factores genéticos o ambiente temprano compartido) y los análisis de casos y controles en pares DZ (ajuste por ambiente temprano compartido) y MZ (ajuste de factores genéticos y ambiente compartido), la relación entre las dos variables sería indirecta y mediada por factores de confusión. Por el contrario, el mantenimiento de la asociación en los análisis de caso-control sería un indicador sólido de una posible senda causal directa [49]. El análisis de los datos se realizó utilizando el *software* estadístico SPSS v.19.

Resultados

La prevalencia del dolor lumbar en la muestra total fue del 33,1%, con una presencia mayor en mujeres (36,4%) que en varones (29,1%). No se encontraron diferencias significativas de prevalencia por cigosidad ($p > ,05$).

El IMC promedio de la muestra fue de 27,2 (DE: 4,3), siendo significativamente mayor en los varones (F: 26,4; $p < ,001$). No se observaron, en este caso, diferencias significativas por cigosidad entre individuos del mismo sexo (Tabla 1).

La frecuencia media de actividad ligera fue de 3,7 veces por semana y ocupó un promedio de seis horas semanales (Tabla 2). La frecuencia de actividad moderada no llegó a una vez por semana, aunque aquellos que la practicaban lo hicieron durante ocho horas semanales. En cuanto a la actividad intensa, la frecuencia fue también de menos de una vez, con una duración media de algo menos de siete horas por semana. En un día laborable habitual, los participantes en el estudio pasaban en promedio cuatro horas sentados. En todos los casos, a excepción de la frecuencia de actividad física ligera, que no mostró diferencias por sexo, los varones presentaron valores significativamente más elevados, tanto en frecuencia [moderada (F: 33,3; $p < ,001$); intensa (F: 110,1; $p < ,001$)] como en duración [ligera (F: 6,4;

Tabla 2. Frecuencia y duración de actividad física ligera, moderada e intensa y tiempo sentado en un día laborable habitual. Total y por sexo

	Varones		Mujeres		Total	
	n	Media (DE)	n	Media (DE)	n	Media (DE)
Caminar (veces/semana)	716	3,7 (4,3)	883	3,7 (3,6)	1.599	3,7 (3,9)
Caminar (horas/semana)	471	7,2 (9,5)	553	5,9 (5,1)	1.024	6,5 (7,5)
Actividad moderada (veces/semana)	699	0,7 (1,8)	883	0,3 (1,2)	1.582	0,5 (1,5)
Actividad moderada (horas/semana)	109	11,5 (12,0)	70	3,7 (5,1)	179	8,5 (10,6)
Actividad intensa (veces/semana)	708	1,2 (2,2)	882	0,3 (1,1)	1.590	0,7 (1,7)
Actividad intensa (horas/semana)	218	7,6 (9,2)	84	4,2 (5,9)	302	6,7 (8,6)
Tiempo sentado (horas/día)	710	5,2 (3,3)	871	4,0 (2,5)	1.581	4,5 (2,9)

$p < ,01$); moderada (F: 26,6; $p < ,001$); intensa (F: 9,8; $p < ,01$)]. Asimismo, los varones pasaban mayor número de horas sentados en un día laborable (F: 61,7; $p < ,001$). Tampoco en este caso se observaron diferencias significativas por cigosidad entre individuos del mismo sexo, a excepción de una tendencia a pasar más horas sentados entre los varones de pares mixtos (F: 4,8; $p < ,01$) (Tabla 2).

Análisis de la muestra general

El sexo mostró una asociación relevante con el dolor lumbar. La edad, por su parte, no tuvo ningún efecto sobre esta condición en la muestra total. Por tanto, los análisis efectuados posteriormente fueron ajustados por sexo. En el caso de la muestra total, un IMC elevado, bajas frecuencias de actividad física moderada e intensa y el sedentarismo mostraron una asociación significativa con el riesgo de dolor lumbar. La duración de la actividad no tuvo ningún efecto sobre el dolor lumbar, independientemente del tipo de la misma (Tabla 3).

Dado el importante efecto del sexo se decidió realizar estos mismos análisis independientemente para varones y mujeres. En este caso, la edad sí mostró un efecto significativo, aunque en sentido contrario para cada sexo. Así, una menor edad incrementaba el riesgo de padecer dolor lumbar en varones, mientras que para mujeres el riesgo era mayor en las de más edad. Por este motivo, el resto de variables de predicción fueron ajustadas por edad. Los análisis subsiguientes limitaron el efecto al sedentarismo en varones y al IMC en mujeres.

Análisis de casos y controles

Un total de 199 parejas de gemelos completos y discordantes fueron utilizadas en los análisis de casos y controles. Como cabía esperar, la discordancia se presentaba con menor frecuencia en las parejas de gemelos MZ (Tabla 1). Los

análisis realizados mostraron que ninguna de las variables que habían mostrado influencia en la muestra general mantuvieron un efecto significativo al analizar la muestra emparejada (Tabla 4). Independientemente de la submuestra utilizada, tanto el IMC como las variables de actividad física o el sedentarismo perdieron la significación estadística.

Discusión

El objetivo de este estudio fue analizar, en un modelo genéticamente informativo, la posible relación entre variables antropométricas (IMC), de actividad física (ligera, moderada e intensa) y sedentarismo con el riesgo de haber sufrido dolor lumbar en alguna ocasión. De esta forma se esperaba determinar si existía una asociación entre estas variables y si tal asociación se mantenía después de controlar los factores genéticos y de ambiente compartido.

Los resultados indican que existen relaciones entre las variables predictoras contempladas y el riesgo de padecer dolor lumbar. Así, un mayor IMC, pasar más horas al día sentado y practicar actividad física moderada o intensa con menor frecuencia se relacionan con un mayor riesgo de sufrir dolor lumbar. Por otra parte, los análisis sugieren también que todas estas relaciones están moderadas por factores genéticos y de ambiente compartido. Ninguna de las asociaciones encontradas en el análisis de la muestra general mantuvo la significación en el análisis caso-control, donde el emparejamiento de gemelos controla el efecto de tales factores. Estos resultados están en consonancia con un estudio previo en el que se encontró también una asociación positiva entre IMC y dolor lumbar en el análisis general de cohortes; asociación que desapareció cuando se llevó a cabo el análisis caso-control con gemelos MZ, lo que sugiere que los factores genéticos podrían influir y confundir esta relación [26]. En el mismo sentido, la inconsistencia de resultados encontrados respecto a la asociación entre se-

Tabla 3. Análisis de la muestra general (Total y por sexo). Estimación del efecto sobre el dolor lumbar e intervalo de confianza 95% para variables demográficas, antropométricas (IMC) y de actividad física.

	n	B	IC 95%	p
Sexo				
Muestra general	1.605	,367	,15, ,59	,001
Edad				
Muestra general	1.605	,000	-,02, ,02	,990
Varones	722	-,037	-,06, -,01	,002
Mujeres	888	,023	,01, ,04	,021
IMC				
Muestra general	1.482	,030	,00, ,06	,027
Varones	705	,008	-,03, ,05	,707
Mujeres	777	,038	,01, ,07	,037
Caminar (veces/semana)				
Muestra general	1.593	-,018	-,05, ,01	,203
Varones	713	-,018	-,06, ,02	,400
Mujeres	880	-,019	-,06, ,02	,370
Caminar (minutos/semana)				
Muestra general	1.019	-,023	-,07, ,02	,296
Varones	468	-,042	-,11, ,02	,185
Mujeres	551	,006	-,05, ,07	,850
Actividad moderada (veces/semana)				
Muestra general	1.576	-,078	-,15, -,01	,045
Varones	696	-,085	-,19, ,02	,114
Mujeres	880	-,062	-,17, ,05	,268
Actividad moderada (minutos/semana)				
Muestra general	179	-,036	-,15, ,08	,525
Varones	109	-,049	-,19, ,09	,491
Mujeres	70	-,157	-,47, ,16	,330
Actividad Intensa (veces/semana)				
Muestra general	1.584	-,073	-,14, -,01	,044
Varones	705	-,065	-,15, ,02	,122
Mujeres	879	-,083	-,22, ,06	,239
Actividad Intensa (minutos/semana)				
Muestra general	301	-,021	-,10, ,06	,625
Varones	217	-,013	-,09, ,11	,800
Mujeres	84	-,010	-,01, ,01	,255
Tiempo sentado (diario)				
Muestra general	1.575	,160	,02, ,30	,026
Varones	707	,230	,04, ,42	,016
Mujeres	868	,051	-,15, ,26	,628

Nota: Los modelos de la muestra total están ajustados por sexo. Los modelos para las muestras de varones y mujeres están ajustados por edad.

dentarismo y actividad física, tanto moderada como intensa, y dolor lumbar sugieren que ésta no es directa sino que se ve afectada por otros factores.

Este estudio proporciona además otros resultados de interés. Así, hemos encontrado una prevalencia de dolor lumbar mayor en mujeres que en varones, lo que es habitual en

la literatura [40, 53-56], pero, además, hemos encontrado un patrón diferente en cuanto a las influencias de variables predictoras por sexo. De esta forma, mientras en las mujeres era el IMC el que se relacionaba con el riesgo de padecer dolor lumbar, en los varones este riesgo se asociaba a sedentarismo y escasa frecuencia de actividad física. Es

Tabla 4. Análisis caso-control. Efectos principales de las covariables con influencia significativa en el análisis de la muestra general

	Wald χ^2	gl	p
Parejas discordantes (n = 199)			
IMC	,027	1	,870
Actividad moderada (veces/semana)	,533	1	,466
Actividad intensa (veces/semana)	,007	1	,932
Tiempo sentado (diario)	,308	1	,579
Parejas DZ discordantes (n = 112)			
IMC	,563	1	,453
Actividad moderada (veces/semana)	,103	1	,749
Actividad intensa (veces/semana)	,081	1	,776
Tiempo sentado (diario)	,183	1	,669
Parejas MZ discordantes (n = 87)			
IMC	1,71	1	,191
Actividad moderada (veces/semana)	,612	1	,434
Actividad intensa (veces/semana)	,200	1	,655
Tiempo sentado (diario)	1,63	1	,202
Parejas discordantes masculinas (n = 87)			
Tiempo sentado (diario)	,018	1	,892
Parejas masculinas DZ discordantes (n = 49)			
Tiempo sentado (diario)	,019	1	,892
Parejas masculinas MZ discordantes (n = 39)			
Tiempo sentado (diario)	,101	1	,750
Parejas discordantes femeninas (n = 112)			
IMC	,014	1	,906
Parejas femeninas DZ discordantes (n = 63)			
IMC	,535	1	,464
Parejas femeninas MZ discordantes (n = 49)			
IMC	1,19	1	,273

más, la edad también parecía tener un efecto diferenciado. Mientras que una mayor edad suponía un incremento del riesgo en mujeres, en varones el efecto tenía el sentido contrario. Hasta el momento se han ofrecido distintas explicaciones para esta mayor prevalencia del dolor lumbar en mujeres, pero la razón de este hecho sigue sin estar clara. Algunos autores han apuntado que las mujeres pueden ser más proclives a informar del dolor [40], a sufrir dolor durante más tiempo [40], a buscar atención médica con más frecuencia [57] o que tienen una mayor sensibilidad al dolor [58, 59] que los varones. Nuestros datos apuntan hacia otra posible explicación. Es posible que varones y mujeres representen subgrupos específicos de pacientes con dolor lumbar y que, por sus características constitucionales y estilos de vida, requieran un análisis diferenciado, al menos en este grupo de edad. Por ejemplo, la distribución de grasa corporal es diferente entre mujeres y varones adultos, lo

que podría propiciar un efecto mayor del sobrepeso en unos que en otros. Por otra parte, el tipo de trabajo desarrollado y la intensidad en la práctica de deportes también difiere por sexos, lo que podría explicar parte de las diferencias encontradas.

Otra cuestión relevante es la relativa a la relación entre la actividad física y el sedentarismo sobre el dolor lumbar. En nuestro análisis, si bien parecía existir un efecto protector de la frecuencia de actividad física moderada e intensa sobre el dolor lumbar, la asociación no era de suficiente magnitud como para mantenerse en el análisis por sexo. Tampoco resultaba significativa, como ya hemos mencionado, en el análisis caso-control. Por otro lado, el número de horas semanales dedicado a la actividad física resultó irrelevante. En el caso del sedentarismo, el riesgo de dolor lumbar se acentuaba cuantas más horas diarias se pasaban sentado, pero sólo en varones. Este cuadro implica una relación compleja,

y posiblemente recíproca, entre actividad física y dolor lumbar, con efectos no generalizables y variaciones importantes en función de las características del sujeto. Esto explicaría también los resultados encontrados por otros autores. Por ejemplo, De la Cruz *et al.* [21] encontraron que el volumen total de actividad física habitual no parece influir en el dolor de espalda. Sin embargo, aquellas personas que habían tenido dolor de espalda durante los últimos 12 meses presentaban con más frecuencia un patrón de actividad baja o moderada. Otros autores hallaron que la actividad física intensa tenía un efecto preventivo [32], mientras que para algunos más, tanto la conducta sedentaria como la actividad intensa se asocian con el riesgo de desarrollar dolor lumbar [33]. Es decir, la literatura ofrece evidencias contradictorias sobre qué tipo y grado de actividad física puede causar o prevenir el dolor lumbar [31], lo que es consistente con el modelo explicativo apuntado, según el cual diferentes tipos y grados de actividad tendrían distintos efectos en función de las características del individuo. A esto se añade que estas discrepancias pueden también ser debidas a las diferentes definiciones y categorías utilizadas, tanto para dolor lumbar como para actividad física.

Este estudio presenta ciertas limitaciones que requieren ser tenidas en cuenta a la hora de interpretar sus resultados. En primer lugar, la definición utilizada de dolor lumbar es básica y no recoge información sobre los diferentes grados, frecuencias de aparición, origen del episodio o impacto funcional, lo que podría contribuir a acumular en la misma categoría casos con características diferentes. Por otro lado, la información obtenida, tanto del dolor lumbar como de los predictores tenidos en cuenta, proviene de auto-informe. Es sabido que tanto la frecuencia y duración de la actividad física como el peso y la altura pueden ser sobre (p.e., altura) o subestimados (p.e., peso) [33][60]. Adicionalmente, nuestro estudio utiliza un modelo transversal que limita la posibilidad de identificar las relaciones causales entre variables [33]. Este diseño impide determinar con exactitud si, por ejemplo, es el sedentarismo el que provoca un mayor riesgo de dolor lumbar, o la presencia de éste genera una mayor probabilidad de pasar más tiempo sentado. Cualquiera de las dos interpretaciones sería plausible a la luz de la literatura actual [61-63]. Sin embargo, creemos que nuestro estudio aporta información valiosa para poder entender las diferencias individuales en cuanto a la prevalencia del dolor de espalda lumbar, con importantes aplicaciones prácticas para la prevención y rehabilitación de esta condición.

En resumen, mientras que la literatura presenta gran variedad de estrategias para el manejo de casos tras un episodio de dolor lumbar [64][65], ofrece evidencia limitada

acerca de estrategias para prevenir estos episodios. Dado el importante impacto en el individuo y en su entorno del dolor lumbar, sus efectos funcionales y sus consecuencias laborales y económicas, contar con información sobre estrategias preventivas y de rehabilitación es especialmente relevante. La escasez actual de evidencias claras de la efectividad de este tipo de intervenciones puede atribuirse a un cierto desconocimiento sobre los factores causales responsables del dolor lumbar [66]. Las conclusiones de este estudio, si bien están lejos de resolver las dudas existentes, pueden contribuir a profundizar en el conocimiento de estos aspectos. Así, nuestros resultados apuntan hacia una mayor relevancia de la frecuencia de actividad física que de la duración de la misma, aportan información sobre el papel de la actividad física moderada o intensa, e indican la evitación del sedentarismo y del sobrepeso como áreas que merecen una exploración en mayor profundidad por su potencial preventivo del dolor lumbar. Asimismo, orientan hacia la necesidad de tener en cuenta las características individuales (p.e., edad) o grupales (p.e., por sexo), en lugar de asumir que cualquier estrategia y con cualquier intensidad debe tener el mismo impacto preventivo o rehabilitador en todas las personas. Por último, apuntan también hacia el interés de tener en cuenta el papel de los factores genéticos en las asociaciones analizadas. El hecho de que tanto el dolor lumbar como el IMC o la práctica de actividad física estén influidos por este tipo de factores invita a considerar el peso de las características individuales y el interés de profundizar en la investigación sobre intervenciones personalizadas. ■

Agradecimientos

Deseamos agradecer su colaboración a los participantes en el Registro de Gemelos de Murcia. Este estudio ha sido financiado por FUNDACIÓN MAPFRE (2012). El Registro de Gemelos de Murcia es financiado por la Fundación Séneca, la Agencia Regional para la Ciencia y la Tecnología de Murcia (15302/PHCS/10) y el Ministerio de Ciencia e Innovación (PSI11560-2009). ABD es financiada por el programa «Ciencia sin fronteras-Brasil».

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, *et al.* Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013; 380:2163-96.

2. Kumar S, Beaton K, Hughes T. The effectiveness of massage therapy for the treatment of nonspecific low back pain: a systematic review of systematic reviews. *Int J Gen Med* 2013; 6:733-41.
3. INE. Encuesta Nacional de Salud 2011/12. Instituto Nacional de Estadística / Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad 2012.
4. Fernandez de las Peñas C, Alonso-Blanco C, Hernández-Barrera V, Palacios-Cena D, Jiménez-García R, Carrasco-Garrido P. Has the prevalence of neck pain and low back pain changed over the last 5 years? A population-based national study in Spain. *Spine J*. 2013; 13:1069-76.
5. Salvans MM, González-Viejo MA. Disability by low back pain in Spain from 2000 to 2004. *Med Clin (Barc)* 2008; 131:319.
6. Hestbaek L, Leboeuf-Yde C, Manniche C. Low back pain: what is the long-term course? A review of studies of general patient populations. *Eur Spine J* 2003; 12:149-65.
7. Andersson GB. Epidemiological features of chronic low-back pain. *Lancet* 1999; 354:581-5.
8. Leboeuf-Yde C. Body weight and low back pain. A systematic literature review of 56 journal articles reporting on 65 epidemiologic studies. *Spine*. 2000; 25:226-37.
9. Van Poppel MN, Koes BW, Smid T, Bouter LM. A systematic review of controlled clinical trials on the prevention of back pain in industry. *Occup Environ Med* 1997; 54:841-7.
10. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009; 9:88.
11. Shiri R, Karppinen J, Leino-Arjas P, Solovieva S, Viikari-Juntura E. The association between obesity and low back pain: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2009; 171:135-54.
12. Heneweer H, Staes F, Aufdemkampe G, Van Rijn M, Vanhees L. Physical activity and low back pain: a systematic review of recent literature. *Eur Spine J* 2011; 20:826-45.
13. Schiltenswolf M, Schneider S. Activity and low back pain: a dubious correlation. *Pain* 2009; 143:1-2.
14. Malis C, Rasmussen EL, Poulsen P, Petersen I, Christensen K, Beck-Nielsen H, *et al*. Total and regional fat distribution is strongly influenced by genetic factors in young and elderly twins. *Obesity Res* 2005; 13:2139-45.
15. Heitmann BL, Kaprio J, Harris JR, Rissanen A, Korkeila M, Koskenvuo M. Are genetic determinants of weight gain modified by leisure-time physical activity? A prospective study of Finnish twins. *Am J Clin Nutr* 1997; 66:672-8.
16. Heuch I, Hagen K, Zwart JA. Body mass index as a risk factor for developing chronic low back pain: a follow-up in the Nord-Trøndelag Health Study. *Spine* 2013; 38:133-9.
17. Karnehed N, Tynelius P, Heitmann BL, Rasmussen F. Physical activity, diet and gene-environment interactions in relation to body mass index and waist circumference: the Swedish young male twins study. *Public Health Nutr* 2006; 9:851-8.
18. Nelson MC, Gordon-Larsen P, North KE, Adair LS. Body mass index gain, fast food, and physical activity: effects of shared environments over time. *Obesity (Silver Spring, Md)* 2006; 14:701-9.
19. Stubbe JH, Boomsma DI, Vink JM, Cornes BK, Martin NG, Skytthe A, *et al*. Genetic influences on exercise participation in 37,051 twin pairs from seven countries. *PLoS one*. 2006; 1:22.
20. Andreassen CH, Stender-Petersen KL, Mogensen MS, Torekov SS, Wegner L, Andersen G, *et al*. Low physical activity accentuates the effect of the FTO rs9939609 polymorphism on body fat accumulation. *Diabetes*. 2008; 57:95-101.
21. De la Cruz-Sánchez E, Torres-Bonete MD, García-Pallarés J, Gascón-Cánovas JJ, Valero-Valenzuela A, Pereniguez-Barranco JE. Back pain and restricted daily physical activity in the Spanish adult population. *Anales del sistema sanitario de Navarra*. 2012; 35:241-9.
22. Vismara L, Menegoni F, Zaina F, Galli M, Negrini S, Capodaglio P. Effect of obesity and low back pain on spinal mobility: a cross sectional study in women. *J Neuroeng Rehabil* 2010; 7:3.
23. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005; 366:1197-209.
24. Ferreira PH, Beckenkamp P, Maher CG, Hopper JL, Ferreira ML. Nature or nurture in low back pain? Results of a systematic review of studies based on twin samples. *Eur J Pain (London, England)* 2013; 17:957-71.
25. Mirtz TA, Greene L. Is obesity a risk factor for low back pain? An example of using the evidence to answer a clinical question. *Chiropr Osteopat* 2005; 13:2.
26. Leboeuf-Yde C, Kyvik KO, Bruun NH. Low back pain and lifestyle. Part II--Obesity. Information from a population-based sample of 29,424 twin subjects. *Spine* 1999; 24:779-83.
27. Hestbaek L, Leboeuf-Yde C, Kyvik KO. Are lifestyle-factors in adolescence predictors for adult low back pain? A cross-sectional and prospective study of young twins. *BMC Musculoskelet Disord*. 2006; 7:27.
28. Tsuritani I, Honda R, Noborisaka Y, Ishida M, Ishizaki M, Yamada Y. Impact of obesity on musculoskeletal pain and difficulty of daily movements in Japanese middle-aged women. *Maturitas* 2002; 42:23-30.
29. Riihimaki H, Wickstrom G, Hanninen K, Luopajarvi T. Predictors of sciatic pain among concrete reinforcement workers and house painters--a five-year follow-up. *Scand J Work Environ Health* 1989; 15:415-23.

30. Wright LJ, Schur E, Noonan C, Ahumada S, Buchwald D, Afari N. Chronic pain, overweight, and obesity: findings from a community-based twin registry. *J Pain* 2010; 11:628-35.
31. Sitthipornvorakul E, Janwantanakul P, Purepong N, Pensri P, Van der Beek AJ. The association between physical activity and neck and low back pain: a systematic review. *Eur Spine J* 2011; 20:677-89.
32. Hartvigsen J, Christensen K. Active lifestyle protects against incident low back pain in seniors: a population-based 2-year prospective study of 1387 Danish twins aged 70-100 years. *Spine* 2007; 32:76-81.
33. Heneweer H, Vanhees L, Picavet HS. Physical activity and low back pain: a U-shaped relation? *Pain* 2009; 143:21-5.
34. Livshits G, Popham M, Malkin I, Sambrook PN, Macgregor AJ, Spector T, *et al.* Lumbar disc degeneration and genetic factors are the main risk factors for low back pain in women: the UK Twin Spine Study. *Ann Rheumatic Dis* 2011; 70:1740-5.
35. Williams FM, Popham M, Sambrook PN, Jones AF, Spector TD, MacGregor AJ. Progression of lumbar disc degeneration over a decade: a heritability study. *Ann Rheumatic Dis* 2011; 70:1203-7.
36. Nyman T, Mulder M, Iliadou A, Svartengren M, Wiktorin C. High heritability for concurrent low back and neck-shoulder pain: a study of twins. *Spine* 2011; 36:1469-76.
37. Battie MC, Videman T, Levalahti E, Gill K, Kaprio J. Heritability of low back pain and the role of disc degeneration. *Pain* 2007; 131:272-80.
38. Ropponen A, Svedberg P, Huunan-Seppala A, Koskenvuo K, Koskenvuo M, Alexanderson K, *et al.* Personality traits and life dissatisfaction as risk factors for disability pension due to low back diagnoses: a 30-year longitudinal cohort study of Finnish twins. *J Psychosom Res* 2012; 73:289-94.
39. Kristman VL, Hartvigsen J, Leboeuf-Yde C, Kyvik KO, Cassidy JD. Does radiating spinal pain determine future work disability? A retrospective cohort study of 22,952 Danish twins. *Spine*. 2012; 37:1003-13.
40. Leboeuf-Yde C, Nielsen J, Kyvik KO, Fejer R, Hartvigsen J. Pain in the lumbar, thoracic or cervical regions: do age and gender matter? A population-based study of 34,902 Danish twins 20-71 years of age. *BMC Musculoskelet Disord* 2009; 10:39.
41. Pietikainen S, Silventoinen K, Svedberg P, Alexanderson K, Huunan-Seppala A, Koskenvuo K, *et al.* Health-related and sociodemographic risk factors for disability pension due to low back disorders: a 30-year prospective Finnish Twin Cohort Study. *J Occup Environ Med* 2011; 53:488-96.
42. Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behavior Genetics* 1997; 27:325-51.
43. Ordonana JR, Rebollo-Mesa I, González-Javier F, Pérez-Riquelme F, Martínez-Selva JM, Willemsen G, *et al.* Heritability of body mass index: a comparison between the Netherlands and Spain. *Twin Res Hum Genet* 2007; 10:749-56.
44. Nan C, Guo B, Warner C, Fowler T, Barrett T, Boomsma D, *et al.* Heritability of body mass index in pre-adolescence, young adulthood and late adulthood. *Eur J Epidemiol* 2012; 27:247-53.
45. Hur YM, Kaprio J, Iacono WG, Boomsma DI, McGue M, Silventoinen K, *et al.* Genetic influences on the difference in variability of height, weight and body mass index between Caucasian and East Asian adolescent twins. *Int J Obesity (2005)* 2008; 32:1455-67.
46. Schousboe K, Willemsen G, Kyvik KO, Mortensen J, Boomsma DI, Cornes BK, *et al.* Sex differences in heritability of BMI: a comparative study of results from twin studies in eight countries. *Twin Res* 2003; 6:409-21.
47. De Moor MH, Posthuma D, Hottenga JJ, Willemsen G, Boomsma DI, De Geus EJ. Genome-wide linkage scan for exercise participation in Dutch sibling pairs. *Eur J Hum Genet* 2007; 15:1252-9.
48. De Moor MH, Stubbe JH, Boomsma DI, De Geus EJ. Exercise participation and self-rated health: do common genes explain the association? *Eur J Epidemiol* 2007; 22:27-32.
49. Goldberg J, M F. Co-Twin Control Methods. *Encyclopedia of Statistics in Behavioral Science: Wiley Online Library* 2005.
50. Ordonana JR, Rebollo-Mesa I, Carrillo E, Colodro-Conde L, García-Palomo FJ, González-Javier F, *et al.* The Murcia Twin Registry: a population-based registry of adult multiples in Spain. *Twin Res Hum Genet* 2013; 16:302-6.
51. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Encuesta Nacional de Salud de España 2011/12. 2012.
52. Hallal PC, Victora CG. Reliability and validity of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). *Med Scien Sports Exer* 2004; 36:556.
53. McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21:403-25.
54. Biglarian A, Seifi B, Bakhshi E, Mohammad K, Rahgozar M, Karimlou M, *et al.* Low back pain prevalence and associated factors in Iranian population: findings from the national health survey. *Pain Res Treat.* 2012; 2012:653060.
55. Fernández de las Penas C, Hernández-Barrera V, Alonso-Blanco C, Palacios-Cena D, Carrasco-Garrido P, Jiménez-Sánchez S, *et al.* Prevalence of neck and low back pain in community-dwelling adults in Spain: a population-based national study. *Spine* 2011; 36:213-9.

56. Ferreira ML, Ferreira PH, Latimer J, Herbert RD, Hodges PW, Jennings MD, *et al.* Comparison of general exercise, motor control exercise and spinal manipulative therapy for chronic low back pain: A randomized trial. *Pain* 2007; 131:31-7.
57. Weimer MB, Macey TA, Nicolaidis C, Dobscha SK, Duckart JP, Morasco BJ. Sex differences in the medical care of VA patients with chronic non-cancer pain. *Pain Med* 2013; 14:1839-47.
58. Berkley KJ. Sex differences in pain. *Behav Brain Sci* 1997; 20:371-80.
59. Schneider S, Randoll D, Buchner M. Why do women have back pain more than men? A representative prevalence study in the Federal Republic of Germany. *Clin J Pain* 2006; 22:738-47.
60. Rzewnicki R, Van den Auweele Y, De Bourdeaudhuij I. Addressing overreporting on the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) telephone survey with a population sample. *Public Health Nutr* 2003; 6:299-305.
61. Verbunt JA, Seelen HA, Vlaeyen JW, Van de Heijden GJ, Heuts PH, Pons K, *et al.* Disuse and deconditioning in chronic low back pain: concepts and hypotheses on contributing mechanisms. *Eur J Pain (London, England)* 2003; 7:9-21.
62. Jacob T, Baras M, Zeev A, Epstein L. Physical activities and low back pain: a community-based study. *Medicine and science in sports and exercise*. 2004; 36:9-15.
63. Van den Berg-Emons RJ, Schasfoort FC, De Vos LA, Bussmann JB, Stam HJ. Impact of chronic pain on everyday physical activity. *Eur J Pain (London, England)* 2007; 11:587-93.
64. Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, Hildebrandt J, Kluber-Moffett J, Kovacs F, *et al.* Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J* 2006; 15(Suppl 2):192-300.
65. Thomassen J, Tulder MWv, Bekkering GE, Oostendorp RAB, Heniks HJM, Koes BW, *et al.* Dutch physiotherapy guidelines for low back pain. *Physiother* 2003; 89:15.
66. Burton AK, Balague F, Cardon G, Eriksen HR, Henrotin Y, Lahad A, *et al.* Chapter 2. European guidelines for prevention in low back pain : November 2004. *Eur Spine J* 2006; 15(Suppl 2):136-68.

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.

Modulación farmacológica de la cicatriz glial para la reparación de lesiones del SNC

Pharmacological modulation of the glial scar for CNS injury repair

Romero-Ramírez L¹, Barreda-Manso MA^{1,2}, Dámaso-Riquelme E^{2,3}, Yanguas-Casás N², Nieto-Sampedro M^{1,2}

¹ Laboratorio de Plasticidad Neural. Unidad de Neurología Experimental. Hospital Nacional de Paraplégicos, SESCAM, Toledo, España.

² Laboratorio de Plasticidad Neural. Departamento de Neurobiología Funcional y de Sistemas. Instituto Cajal, CSIC, Madrid, España.

³ Máster Interuniversitario de Genética y Biología Molecular. Programa conjunto de la Universidad de Alcalá, la Universidad Autónoma de Madrid y la Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

Esta investigación ha sido financiada por FUNDACIÓN MAPFRE

Resumen

Objetivo: Estudiar la actividad de la neurostatina obtenida enzimáticamente y purificada mediante un nuevo método, en cultivos de células implicadas en la formación de la cicatriz glial.

Material y métodos: La neurostatina se obtuvo mediante una reacción enzimática a partir del gangliósido GD1b comercial y se purificó con un método nuevo simplificado. La actividad de la neurostatina se probó en ensayos de proliferación con MTT en pericitos y microglía de rata.

Resultados: La actividad de la neurostatina purificada fue similar a la obtenida mediante purificación a partir de cerebro de mamífero. La neurostatina inhibió la proliferación de los pericitos inducida por el factor de crecimiento PDGF-B y la proliferación de la microglía de rata inducida por la toxina bacteriana LPS a concentraciones nanomolar.

Conclusión: La nueva metodología de obtención y purificación de la neurostatina y su actividad justifican su ensayo en modelos de lesión del SNC en animales, para evaluar su posible uso como terapia en pacientes con lesiones del SNC.

Palabras clave:

Cicatriz glial, microglía, inflamación, neurostatina, pericitos.

Abstract

Objective: To study the activity of neurostatin obtained enzymatically and purified using a new method, in cultures of cells involved in the formation of the glial scar.

Material and methods: Neurostatin was obtained from the commercial ganglioside GD1b, using enzymatic O-acetylation, and was purified by a new simplified method. The activity of neurostatin was tested by an MTT proliferation assay in pericytes and rat microglial cells.

Results: The activity of neurostatin obtained and purified by this new method was similar to the neurostatin obtained by the purification from mammalian brain. Neurostatin inhibited the PDGF-B growth factor induced proliferation of pericytes and LPS bacteria toxin induced proliferation of rat microglial cells at nanomolar concentrations.

Conclusion: This new methodology to synthesize and purify neurostatin and its activity justify further studies to test its effect in animal models of CNS injuries and to evaluate its possible use as a therapy in patients with CNS injuries.

Key words:

Glial scar, microglia, inflammation, neurostatin, pericytes.

Correspondencia

M Nieto-Sampedro
Instituto Cajal, CSIC, Avda. Doctor Arce 37, 28002 Madrid, España.
E-mail: mns@cajal.csic.es.

Introducción

Las lesiones severas en el sistema nervioso central (SNC) originadas por patologías cerebrovasculares o daño mecánico (como las lesiones medulares) representan una de las principales causas de discapacidad en Europa [1]. Las neuronas lesionadas en el SNC adulto no se regeneran, y el resultado son importantes déficits funcionales permanentes, con graves consecuencias humanas y económicas [2]. La ausencia de regeneración en el SNC está relacionada con la muerte neuronal primaria y secundaria [3] y con el microambiente inhibitor del crecimiento axonal en la zona de lesión [4].

En las lesiones traumáticas, las células gliales, entre las que se encuentran astrocitos, oligodendrocitos y microglía, se transforman en células reactivas, produciendo diferentes sustancias inhibitoras de la regeneración axonal. Además, la barrera hematoencefálica pierde su integridad física. Los vasos sanguíneos lesionados liberan su contenido al parénquima nervioso; y células sanguíneas (macrófagos, neutrófilos y linfocitos) y fibroblastos procedentes de las meninges migran hacia la zona afectada, produciendo una reacción inflamatoria alrededor de la lesión [4]. Para limitar el paso de sustancias y células procedentes de los vasos sanguíneos, las células gliales, las células de musculatura lisa (pericitos) y los fibroblastos intentan restablecer la barrera hematoencefálica, formando una nueva frontera recubierta por una lámina basal. A esta estructura se le llama cicatriz glial. A pesar de que la cicatriz glial tiene un efecto beneficioso evitando el paso de sustancias tóxicas y células procedentes del torrente sanguíneo, y reduciendo la muerte celular y la respuesta inflamatoria, es una de las principales causas de la inhibición de la regeneración axonal. Aunque la cicatriz glial contiene sustancias favorecedoras de la regeneración axonal, como fibronectina o laminina, sus principales componentes son un grupo de glicoproteínas (como tenascinas) y proteoglicanos inhibitorios del crecimiento axonal [5][6].

La inducción de la cicatriz glial está regulada por citoquinas y factores de crecimiento liberados por plaquetas, células sanguíneas y células endógenas del SNC, que responden a la lesión inicial y a la reacción inflamatoria posterior [7]. Entre los factores de crecimiento que aumentan la transcripción, traducción y secreción de los proteoglicanos y de otras proteínas inhibitoras del crecimiento axonal, destacamos miembros de la familia del factor de crecimiento transformante tipo beta (TGF β), del factor de crecimiento epidérmico (EGF), la interleuquina 6 (IL-6) y el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF). Hay otra serie de citoquinas y factores de crecimiento que se liberan en la lesión, favoreciendo el estado proinflamatorio y la reactividad glial. Entre ellos están: la interleuquina 1 (IL-1), el interferón-gamma

(IFN γ) y el factor alfa de necrosis tumoral (TNF α). La neurostatina es un gangliósido aislado de cerebro normal de mamífero, identificado como el gangliósido GD1b O-acetilado, preferentemente en el hidroxilo en posición 9 de su siálico terminal [8-10]. Los gangliósidos son compuestos anfipáticos que contienen una porción hidrofóbica, la ceramida, unida a una cadena hidrofílica de azúcares por la que se clasifican. En concreto, los gangliósidos son glicoesfingolípidos que se caracterizan por presentar en su estructura el azúcar modificado ácido siálico. Los gangliósidos se encuentran preferentemente en la región externa de la membrana plasmática de las células eucariotas, y juegan un papel fundamental en los procesos de relación de una célula con su microambiente, como adhesión celular [11], reconocimiento celular [12], transducción de señales [13] y desarrollo neural [14]. La neurostatina inhibe la proliferación de astrocitos en cultivo primario y de células de glioma (tanto de rata como humano) a concentración nanomolar, tanto en presencia de mitógenos definidos (como EGF, PDGF o FGF básico) como de suero fetal bovino [8-10]. Sin embargo, no inhibe la proliferación ni de fibroblastos (cultivos provenientes de meninges o la línea celular NIH-3T3), ni de líneas celulares de neuroblastoma (línea de ratón N2A o la línea humana SH-SY5Y), lo que sugiere que la actividad antimitótica de la neurostatina está dirigida selectivamente a células de linaje glial [9]. La O-acetilación es fundamental para la actividad inhibitora de la proliferación de la neurostatina y de otros gangliósidos O-acetilados. La simple O-acetilación convierte un gangliósido mitogénico (GD1b) en un gangliósido inhibitor de la proliferación de astrocitos y de líneas celulares de glioma. Este cambio en la actividad de los gangliósidos O-acetilados con respecto a los gangliósidos normales no sólo ocurre con GD1b y la neurostatina, sino con todos los gangliósidos ensayados [10].

Nuestro grupo ha demostrado que la neurostatina y otros miembros de la familia inhiben el crecimiento tumoral *in vivo* de líneas celulares de glioma humano en modelos ortotópicos en animales inmunodeprimidos [15]. La neurostatina ejerce este efecto, en parte, inhibiendo la activación de la ruta del receptor del factor de crecimiento EGF (EGFR) en las células tumorales. La activación de la ruta de EGFR no sólo es importante en el crecimiento y progresión tumoral, sino que juega un papel fundamental en la proliferación glial y en la expresión de proteínas (proteoglicanos y otras glicoproteínas) necesarias para la formación de la cicatriz glial [16][17] y, por lo tanto, en la inhibición de la regeneración axonal [18]. Además, nuestro grupo ha demostrado que el tratamiento con neurostatina tiene un efecto inhibitor de la reactividad glial, en concreto, en las células de microglía, tanto

in vitro como en modelos animales de inflamación [19-20]. La microglía colabora en la activación de la respuesta inflamatoria, es fundamental para la modulación de la cicatriz glial y, por tanto, de la regeneración axonal. En resumen, el tratamiento con neurostatina y otros miembros de su familia ejercería un papel doblemente beneficioso en lesiones traumáticas del SNC, como antiinflamatorio y modulador de la cicatriz glial.

El estudio de la actividad biológica de la neurostatina y de otros gangliósidos O-acetilados ha estado limitado por su escasez en la naturaleza. Aunque se han descrito varios procedimientos de O-acetilación de gangliósidos comerciales, tanto de tipo químico como enzimático, por nuestro grupo [10][21] y por otros [22,23], todos presentan escasa especificidad. Se obtienen muchos productos con muchas O-acetilaciones y en varios grupos hidroxilos de la misma molécula, reduciendo considerablemente el rendimiento de la reacción. Recientemente se ha clonado de la bacteria *Campylobacter jejuni* una enzima con actividad O-acetiltransferasa llamada SOAT (del inglés, *Sialic acid O-Acetyl Transferase*), que cataliza la O-acetilación de oligosacáridos unidos a ácido siálicos, con alta especificidad por los siálicos terminales unidos por un enlace $\alpha(2,8)$ [24]. Utilizando esta enzima, hemos conseguido O-acetilar específicamente el gangliósido comercial GD1b, para producir neurostatina en cantidades suficientes como para su posible uso clínico [25].

■ Material y métodos

La síntesis enzimática de la neurostatina y su desalado se realizaron como se ha descrito previamente [25]. Se añadieron 2 mg del gangliósido GD1b (Carbosynth) a una solución tamponada de 0,5 M MES, pH 7, que contenía 10 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 1 mM acetyl-Coenzima A (Sigma-Aldrich), 0,1% (peso/volumen) colato sódico y 1 U del enzima bacteriano SOAT (*Sialate-O-Acetyl-Transferase*). La reacción se incubó a 37° C, en agitación (300 rpm), durante siete horas en un termobloque Thermomixer comfort (Eppendorf). La reacción se finalizó añadiendo un volumen de metanol equivalente al volumen final de reacción. La muestra se centrifugó a máxima velocidad en una microfuga 5415R (Eppendorf), a 4° C, durante cinco minutos. En estas condiciones, el enzima precipitó en el fondo del tubo y retiramos el sobrenadante, que se conservó a -20° C hasta su uso. El producto de reacción se desaló mediante un cartucho de fase reversa Sep-Pak C18 (Waters), siguiendo las instrucciones del fabricante [25]. Una vez eluido con metanol, el producto de reacción se secó en un *speed-vac* UVS400A (Savant) y se conservó a -20° C hasta su uso. La purificación de la neurostatina se realizó en una columna (2,5 mm de diámetro x

70 mm de largo) con una matriz de sílica Iatrobeads 6RS-8060 (Iatron Inc.). La matriz fue suspendida en cloroformo y sonicada durante 10 minutos. La muestra se disolvió en una solución de cloroformo:metanol (85:15, v/v) y se añadió a la columna. Los compuestos retenidos en la matriz se eluyeron en diferentes fracciones, incrementando la proporción de metanol respecto al cloroformo de la fase móvil, empezando por cloroformo: metanol en proporción 7:3 (v/v), hasta metanol puro. Las fracciones se secaron en un *speed-vac* y se resuspendieron en 100 μ L de metanol. El contenido de cada fracción se comprobó mediante cromatografía de capa fina (TLC), utilizando cromatofolios Silica gel 60 (Merck) y una fase móvil de cloroformo:metanol:0,2% $CaCl_2$ (45:55:10, v/v/v) en una cubeta de cristal (Altech). El cromatograma se secó con un secador de pelo y se roció con una solución al 3,5% de ácido sulfúrico en metanol. El cromatograma se volvió a secar y se calentó a 100° C durante unos minutos hasta observarse las bandas de los productos de reacción. Se utilizaron los gangliósidos comerciales GM1a y GD1b como estándares de la cromatografía. Las fracciones que contenían neurostatina se juntaron y se cuantificó su concentración mediante una nueva cromatografía de capa fina, donde se utilizaron concentraciones conocidas de gangliósido GD1b comercial.

Las líneas celulares utilizadas fueron A7r5 de musculatura lisa de rata, la línea de astrocito C6 de rata, la línea de astrocitoma T98G humana, la línea de fibroblastos NIH3T3 de ratón y células de microglía procedentes de ratas recién nacidas o postnatales de hasta dos días de edad. La línea celular A7r5 fue cultivada en frascos de 75 cm² con medio DMEM-F12 (DF), suplementado con 10% de suero fetal bovino (FBS, Gibco) y una mezcla para cultivos celulares de los antibióticos penicilina y estreptomycin (Sigma-Aldrich). Las líneas celulares C6, T98G y NIH3T3 fueron cultivadas en frascos de 75 cm², en medio DMEM suplementado con 10% de suero bovino fetal (FBS, Gibco) y antibióticos.

Las células de microglía fueron obtenidas de un cultivo mixto de células gliales de cerebro de ratas Wistar [26]. Las células fueron cultivadas en frascos de 75 cm², recubiertos con poli-L-lisina (PLL, 10 μ g/mL) en medio DMEM suplementado con 10% FBS, 10% suero de caballo (HS, Gibco) y los antibióticos penicilina y estreptomycin. Una vez que el cultivo llegó a confluencia, los frascos fueron agitados a 230 rpm durante tres horas a 37° C. Las células en suspensión se centrifugaron a 168 x g durante 10 minutos. El *pellet* con las células de microglía se resuspendió en medio DMEM con 10% FBS.

Los ensayos de proliferación se realizaron en placas de 96 pocillos mediante un ensayo de MTT. Las células A7r5 se

plaquearon a razón de 10.000 células por pocillo en DF-10% FBS y se mantuvieron así durante 72 horas. Se cambió el medio a DF sin suero y se mantuvieron durante 24 horas, tras las cuales se realizaron los tratamientos en DF-1% FBS. Se añadió primero la neurostatina a diferentes concentraciones (desde 0.5 a 4 μ M) y se incubó durante una hora. A continuación se añadió el mitógeno PDGF-B (25 ng/mL, Peprotech) y se incubó durante 72 horas. En el caso de las células de microglía, se cultivaron 20.000 células por pocillo en medio RPMI 1.640 con 10% FBS en placas recubiertas con PLL (10 μ g/mL). Al día siguiente, las células se cultivaron durante seis horas con RPMI sin suero. Una vez retirado este medio, la microglía se pretrató con diferentes concentraciones de neurostatina durante una hora, para más tarde añadir la toxina bacteriana lipopolisacárido (LPS, 10 ng/mL, Sigma-Aldrich) como mitógeno, y se incubó durante 48 horas. En el caso de las líneas celulares C6, NIH3T3 y T98G se plaquearon a razón de 7.500 células por pocillo en medio DMEM-10% FBS. Al día siguiente, se retiró el medio y se añadió medio DMEM sin suero. Después de 24 horas, se pretrató con diferentes concentraciones de neurostatina durante una hora, para más tarde tratar con los diferentes mitógenos, según el caso, EGF, PDGF-B o bFGF (a una concentración de 10 ng/mL), que se incubaron durante 48 horas.

Una vez cumplido el tiempo de tratamiento para cada tipo celular, se retiró el medio de cultivo y se añadieron 100 μ L por pocillo de una solución 0,5 mg/mL del reactivo 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromido (MTT, Sigma-Aldrich), disuelto en medio DMEM sin virador de pH y sin suero. Después de tres horas de incubación con MTT, se retiró el medio de los pocillos y se añadieron

100 μ L por pocillo de dimetilsulfóxido para solubilizar el colorante formazán, y la densidad óptica de los pocillos se determinó mediante la lectura a una absorbancia de 595 nm en un espectrofotómetro Spectramax Plus (Molecular Devices Corporation). El porcentaje de inhibición (%) se calculó mediante la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Inhibición} = \left(1 - \frac{Y-A}{B-A}\right) \times 100$$

donde «Y» corresponde al valor de proliferación para una concentración de gangliósido, «A» corresponde al valor del control bajo de la placa (pocillos sin suero ni mitógeno) y «B» corresponde al valor del control alto de la placa (pocillos con mitógeno pero sin gangliósido).

Resultados

El protocolo inicial de purificación de la neurostatina que habíamos desarrollado era muy laborioso e incluía el desalado de la muestra de reacción mediante un cartucho de Sep-Pak de fase reversa C18 y la purificación mediante una columna preparativa de Silicagel 60 o mediante una columna amino de intercambio iónico acoplada a un HPLC [25]. A lo largo del proyecto, hemos optimizado un procedimiento de purificación más sencillo mediante el uso de una columna con una fase sólida formada por partículas de sílica Iatrobeads y utilizando una mezcla de los disolventes cloroformo:metanol como fase móvil. Con este procedimiento hemos conseguido que el colato sódico, principal reactivo contaminante de la reacción, se eluya en las primeras fracciones y también que exista una separación óptima entre la neurostatina y el gangliósido GD1b no reaccionado, que favorece su purificación (Figura 1). Además, esta técnica evi-

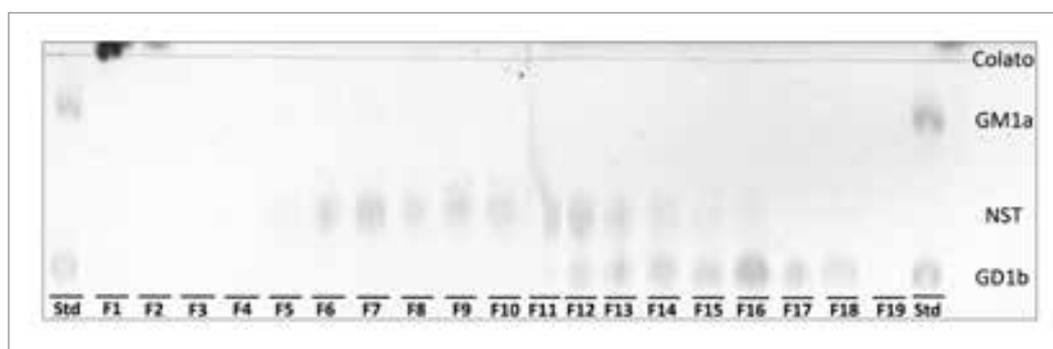


Fig. 1. El nuevo procedimiento de fraccionamiento de la reacción para obtener neurostatina mediante una columna de Iatrobeads reduce considerablemente los pasos de purificación. Cromatografía de capa fina de las diferentes fracciones obtenidas de la reacción enzimática con SOAT para producir neurostatina. En las fracciones 1-2 se consigue eluir el colato sódico, principal contaminante de la reacción, mientras que la neurostatina se separa parcialmente (fracciones F5-F10) del gangliósido GD1b. Como gangliósidos estándares (Std) se utilizaron GM1a y GD1b.

ta el uso de cromatografía líquida HPLC y el posterior desalado de las neurostatinas, reduciendo el número de pasos de purificación y, por lo tanto, simplificando considerablemente el procedimiento.

La neurostatina obtenida con este nuevo método de síntesis enzimática y de purificación (Tabla 1) tiene una actividad similar a la neurostatina purificada a partir de extractos de cerebro porcino y bovino mediante otros métodos ya descritos en publicaciones de nuestro grupo [8-10].

Resultados previos de nuestro grupo mostraron que la neurostatina inhibía la proliferación de la línea de glioma T98G inducida por el factor de crecimiento PDGF-B [10]. Las células de musculatura lisa o pericitos participan en la formación de la cicatriz glial. El factor de crecimiento PDGF-B juega un papel fundamental en la proliferación de estas células y su expresión aumenta tras la lesión traumática en el SNC, siendo necesaria para su división en el tejido lesionado y la formación de la cicatriz glial. Hemos utilizado la línea de pericitos A7r5 para realizar un estudio del efecto de la neurostatina sobre la ruta proliferativa del PDGF-B. Como se puede observar (Figura 2), la neurostatina y también GD1b inhiben la proliferación de PDGF-B en la línea A7r5. Estos resultados son similares a los obtenidos con la línea de glioma T98G (Tabla 1), en la que tanto la neurostatina como GD1b inhiben la proliferación inducida por PDGF-B [10].

		EGF	bFGF	PDGF-B
C6	GD1b		+	
	NST		2 μ M	
NIH3T3	GD1b	+		
	NST	> 4 μ M		
T98G	GD1b			4 μ M
	NST			3.2 μ M

Tabla 1. Resumen de la actividad de las neurostatinas (ID₅₀, concentración de compuesto que produce una inhibición de la proliferación del 50% respecto del control con mitógeno) sobre la proliferación inducida por diferentes mitógenos en las líneas de glioma C6 y T98G, y también en la línea de fibroblastos NIH3T3. En blanco se señalan los ensayos en los que no se obtuvo proliferación con la adición del mitógeno indicado en la línea celular correspondiente, o que ésta no fue significativa. Los resultados representan la media de al menos tres experimentos por triplicado. Los símbolos «+» significan que el gangliósido probado tiene actividad mitogénica adicional a la del factor de crecimiento añadido.

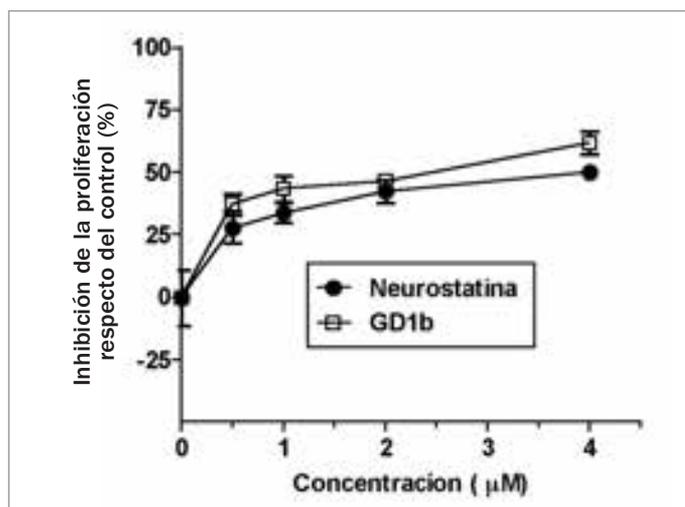


Fig. 2. La neurostatina y GD1b inhiben la proliferación inducida por PDGF-B en la línea de pericitos A7r5. Las células fueron pre-tratadas con diferentes concentraciones de neurostatina durante una hora y después se añadió PDGF-B (25 ng/ml) durante 72 horas. Los resultados representan la media \pm desviación estándar de un triplicado.

La microglía o macrófagos residentes del SNC y los monocitos del torrente circulatorio que se extravasan al parénquima neural tras la lesión juegan un papel fundamental en el proceso inflamatorio. Además, liberan radicales libres y citoquinas que provocan la muerte de las neuronas circundantes e inhiben la regeneración axonal. La microglía migra hacia el tejido lesionado y participa en la respuesta inflamatoria y en el establecimiento del microambiente inhibitorio de la regeneración. La toxina bacteriana LPS o lipopolisacárido se une a un receptor en la microglía llamado TLR4 y la activa a un fenotipo proinflamatorio similar a la microglía de una lesión traumática. El LPS a bajas concentraciones (10 ng/ml) induce la proliferación de las células de microglía. Los resultados muestran una actividad inhibitoria de la proliferación de la microglía inducida por LPS a muy bajas concentraciones de neurostatina (ID₅₀ inferior a 100 nM) (Figura 3). La actividad de la neurostatina a esta concentración sugiere la existencia de un posible receptor con afinidad media-baja. Resultados preliminares con un reportero de NFκB muestran que la neurostatina inhibe la ruta proinflamatoria activada por LPS mediante la inhibición de la activación de este reportero (resultados que no se muestran). Por lo tanto, existe un punto en la ruta de LPS-TLR4 en el que la neurostatina está interfiriendo. Este mecanismo anti-inflamatorio de la neurostatina podría jugar un papel importante en la regulación del proceso inflamatorio tras una lesión en el SNC.

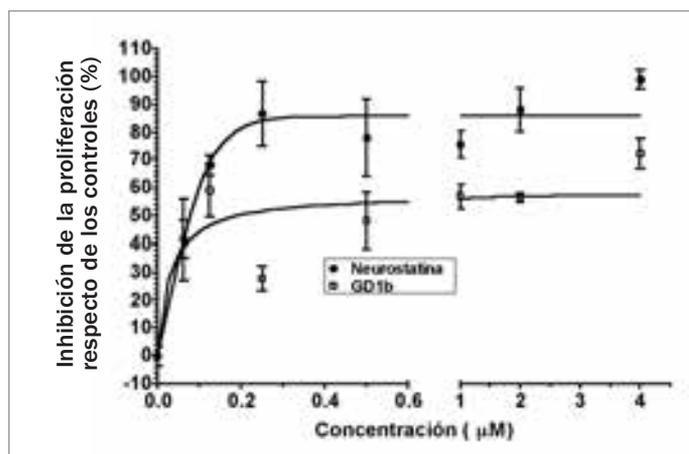


Fig. 3. La neurostatina inhibe la proliferación de células de microglía inducida por la toxina bacteriana LPS. Las células de microglía de rata fueron pretratadas una hora y después se añadió LPS (10 ng/ml) durante 48 horas. Los resultados representan la media \pm error estándar de al menos tres experimentos por triplicado. Los resultados obtenidos con cada compuesto se ajustaron a una curva sigmoide con la que se calculó el ID₅₀.

Discusión

Los resultados obtenidos en este proyecto muestran que la neurostatina actúa en diferentes tipos celulares implicados en la respuesta a la lesión del SNC, interfiriendo en las rutas de diferentes factores de crecimiento y estímulos proinflamatorios. Nuestros resultados muestran que la neurostatina tiene un efecto anti-inflamatorio capaz de inhibir la ruta activada por estímulos proinflamatorios (como la toxina LPS). Recientemente, inhibidores de TLR4, que es el receptor de LPS, inhiben la activación de la microglía en cultivos celulares y en modelos animales de isquemia [27]. Además, estos inhibidores reducen la extravasación de sustancias procedentes de la sangre al interior de la médula espinal producidas por el proceso de isquemia/reperfusión [28] y, por lo tanto, reducen el daño neuronal [29]. El control de la respuesta inflamatoria es fundamental para reducir el daño celular tras la lesión [3]. La microglía es fundamental en la respuesta inflamatoria y tras su activación durante el proceso proinflamatorio participa en la muerte neuronal secundaria a través de la producción de radicales libres y citoquinas proinflamatorias. La neurostatina reduce la activación de la microglía inducida por LPS, por lo que podría reducir la muerte neuronal. Además, la microglía activada produce y secreta sustancias con actividad inhibitoria del crecimiento axonal. Por lo tanto, la neurostatina podría tener un efecto beneficioso adicional sobre la inhibición del crecimiento neurítico.

A la vez que ocurre la reacción inflamatoria y regulada por ella misma, se activa un proceso de formación de la ci-

catriz glial que intenta restablecer la glía *limitans* [30]. Esta estructura es fundamental para restaurar la homeostasis en el parénquima neural y así limitar el paso de sustancias y células del torrente sanguíneo. Entre las células que participan en la formación de la cicatriz glial mediante la producción y secreción de proteínas de matriz extracelular se encuentran los astrocitos y los pericitos (o células de musculatura lisa). El factor de crecimiento EGF juega un papel fundamental en la reactividad astrogliar y en la proliferación de estas células durante la formación de la cicatriz glial [17]. La neurostatina inhibe la proliferación inducida por EGF en astrocitos [8-9], interfiriendo sobre la activación del receptor de EGF [15]. El factor de crecimiento PDGF-B es fundamental para la proliferación de los pericitos que van a participar en la formación de la cicatriz glial [30]. La neurostatina inhibe la proliferación inducida por el factor de crecimiento PDGF-B en las células A7r5 de musculatura lisa. Aunque estos experimentos son muy preliminares y es necesario realizarlos en células de vasculatura lisa procedentes de cultivos celulares, abren la posibilidad de que el compuesto tenga un papel adicional en la regulación de la fibrosis. Por lo tanto, la neurostatina podría tener un efecto doble en la regulación de la formación de la cicatriz glial y en la fibrosis, de forma directa sobre la regulación de las poblaciones de astrocitos y pericitos, e indirecta reduciendo la inflamación inicial. ■

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Profyris C, Cheema SS, Zang D, Azari MF, Boyle K, Petratos S. Degenerative and regenerative mechanisms governing spinal cord injury. *Neurobiol Dis* 2004; 15:415-36.
2. Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Epidemiología sobre la Medida del Impacto en la Salud de las Lesiones por Traumatismos. Lesiones Medulares Traumáticas y Traumatismos Craneoencefálicos en España, 2000-2008. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011.
3. Loane DJ, Faden AI. Neuroprotection for traumatic brain injury: translational challenges and emerging therapeutic strategies. *Trends Pharmacol Sci.* 2010; 31:596-604.
4. Fitch MT, Silver J. CNS injury, glial scars, and inflammation: Inhibitory extracellular matrices and regeneration failure. *Exp Neurol* 2008; 209:294-301.
5. Silver J, Miller JH. Regeneration beyond the glial scar. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5:146-56.
6. Asher RA, Morgenstern DA, Moon LD, Fawcett JW. Chondroitin sulphate proteoglycans: inhibitory components of the glial scar. *Prog Brain Res* 2001; 132: 611-9.

7. Cregg JM, DePaul MA, Filous AR, Lang BT, Tran A, Silver J. Functional regeneration beyond the glial scar. *Exp Neurol*. 2014; 253:197-207.
8. Abad-Rodríguez J, Vallejo-Cremades MT, Nieto-Sampedro M. Control of glial number: Purification from mammalian brain extracts of an inhibitor of astrocyte division. *Glia* 1998; 23: 156-68.
9. Abad-Rodríguez J, Bernabé M, Romero-Ramírez L, Vallejo-Cremades M, Fernández-Mayoralas A, Nieto-Sampedro M. Purification and structure of neurostatin, an inhibitor of astrocyte division from mammalian brain. *J Neurochem* 2000; 74:2547-56.
10. Romero-Ramírez L, Nieto-Sampedro M. Inhibiting human astrocytoma growth: structure-activity relationships in neurostatin related glycolipids. *J Med Chem* 2004; 47:4983-4.
11. Iwabuchi K, Yamamura S, Prinetti A, Handa K, Hakomori S. GM3-enriched microdomain involved in cell adhesion and signal transduction through carbohydrate-carbohydrate interaction in mouse melanoma B16 cells. *J Biol Chem* 1998; 273:9130-8.
12. Hakomori S. Bifunctional role of glycosphingolipids. Modulators for transmembrane signaling and mediators for cellular interactions. *J Biol Chem* 1990; 265:18713-6.
13. Hakomori S, Igarashi Y. Functional role of glycosphingolipids in cell recognition and signaling. *J Biochem* 1995; 118:1091-1103.
14. Méndez-Otero R, Constantine-Paton M. Granule cell induction of 9-O-acetyl gangliosides on cerebellar glia microcultures. *Develop Biol* 1990; 138: 400-9.
15. Valle-Argos B, Gómez-Nicola D, Nieto-Sampedro M. Neurostatin blocks glioma cell cycle progression by inhibiting EGFR activation. *Mol Cell Neurosci*. 2011; 46:89-100.
16. Codeluppi S, Svensson CI, Hefferan MP, Valencia F, Silldorff MD, Oshiro M, *et al*. The Rheb-mTOR pathway is upregulated in reactive astrocytes of the injured spinal cord. *J Neurosci*. 2009; 29:1093-104.
17. Yang Q, Wang EY, Huang XJ, Qu WS, Zhang L, Xu JZ, *et al*. Blocking epidermal growth factor receptor attenuates reactive astrogliosis through inhibiting cell cycle progression and protects against ischemic brain injury in rats. *J Neurochem*. 2011; 119:644-53.
18. Yiu G, He Z. Glial inhibition of CNS axon regeneration. *Nat Rev Neurosci*. 2006; 7:617-27.
19. Gómez-Nicola D, Valle-Argos B, Suardiá M, Taylor JS, Nieto-Sampedro M. Role of IL-15 in spinal cord and sciatic nerve after chronic constriction injury: regulation of macrophage and T-cell infiltration. *J Neurochem*. 2008; 107:1741-52.
20. Gómez-Nicola D, Valle-Argos B, Nieto-Sampedro M. Blockade of IL-15 activity inhibits microglial activation through the NFkappaB, p38, and ERK1/2 pathways, reducing cytokine and chemokine release. *Glia* 2010; 58:264-76.
21. Valle-Argos B, Gómez-Nicola D, Nieto-Sampedro M. Synthesis and characterization of neurostatin-related compounds with high inhibitory activity of glioma growth. *Eur J Med Chem* 2010; 45:2034-43.
22. Takayama M, Livingston P, Wong C. Synthesis of the melanoma-associated ganglioside 9-O-Acetyl GD3 through regioselective enzymatic acetylation of GD3 using subtilisin. *Tetrahed Lett* 1996; 37:9271-4.
23. Hubl U, Ishida H, Kiso M, Hasegawa A, Schauer R. Studies on the specificity and sensitivity of the influenza C virus binding assay for 9-O-acetylated sialic acids and its application to human melanomas. *J Biochem* 2000; 127:1021-31.
24. Houlston RS, Endtz HP, Yuki N, Li J, Jarrell HC, Koga M, *et al*. Identification of a sialate O-acetyltransferase from *Campylobacter jejuni*: demonstration of direct transfer to the C-9 position of terminal alpha-2, 8-linked sialic acid. *J Biol Chem*. 2006; 281:11480-6.
25. Romero-Ramírez L, García-Álvarez I, Campos-Olivas R, Gilbert M, Goneau MF, Fernández-Mayoralas A, *et al*. Specific synthesis of neurostatin and gangliosides O-acetylated in the outer sialic acids using a sialate transferase. *PLoS One* 2012;7:e49983.
26. Mecha M, Mestre L, Hernangómez M, Borrell J, Guaza C. An easy and fast way to obtain a high number of glial cells from rat cerebral tissue: a beginners approach. *Protocol Exchange* 2011; 218.
27. Yao L, Kan EM, Lu J, Hao A, Dheen ST, Kaur C, Ling E. Toll-like receptor 4 mediates microglial activation and production of inflammatory mediators in neonatal rat brain following hypoxia: role of TLR4 in hypoxic microglia. *J Neuroinflammation* 2013; 10:23
28. Li XQ, Lv HW, Tan WF, Fang B, Wang H, Ma H. Role of the TLR4 pathway in blood-spinal cord barrier dysfunction during the bimodal stage after ischemia/reperfusion injury in rats. *J Neuroinflammation* 2014;11:62.
29. Bell MT, Puskas F, Agoston VA, Cleveland JC Jr, Freeman KA, Gamboni F, *et al*. Reece TB. Toll-like receptor 4-dependent microglial activation mediates spinal cord ischemia-reperfusion injury. *Circulation* 2013; 128(11 Suppl 1):S152-6.
30. Göritz C, Dias DO, Tomilin N, Barbacid M, Shupliakov O, Frisén J. A pericyte origin of spinal cord scar tissue. *Science*. 2011; 333:238-42.

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.

Optimización de la metodología de cultivo de condrocitos de discos procedentes de hernias discales y comprobación de la presencia del *Toll-like receptor 4* (TLR 4)

Optimization of methods of chondrocyte cell culture from human disc hernia subjects and testing the presence of Toll-like receptor 4 (TLR 4)

Krzyzanowska A¹, Cabrerizo M¹, Alemany S², Munarriz PM³, Lagares A³

¹ Centro de Investigación, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España. ² Instituto de Investigaciones Biomédicas, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid. ³ Servicio de Neurocirugía, Hospital 12 de Octubre, Universidad Complutense de Madrid.

Esta investigación ha sido financiada por FUNDACIÓN MAPFRE

Resumen

Objetivo: Optimizar la técnica de cultivo de células del disco intervertebral en humanos y confirmar la expresión del *Toll-like receptor 4* (TLR4).

Material y método: Se cultivaron muestras de núcleo pulposo obtenidas durante la cirugía de hernia discal. Las células cultivadas de los nueve pacientes (todos con degeneración del disco moderada-grave en la escala de Pfirrmann) fueron observadas para determinar su capacidad de crecimiento. Las células cultivadas obtenidas se estudiaron con el fin de determinar su fenotipo mediante inmunotinción y rtPCR. La presencia de TLR4 fue comprobada por los mismos métodos.

Resultados: Las células aisladas se sembraron a diferentes concentraciones. La concentración ideal se obtuvo para las condiciones óptimas del cultivo. Se confirmó que el fenotipo de las células fue condrocitario y se confirmó la presencia del receptor TLR4 en las células cultivadas.

Conclusión: Se confirma la presencia tanto de ARNm como de la proteína del receptor TLR4 en los condrocitos del disco intervertebral. Este hallazgo allana el camino para la caracterización de las funciones de este receptor en los procesos inflamatorios de la hernia de disco.

Palabras clave:

Hernia discal, TLR4, cultivo de condrocitos.

Abstract

Objective: To optimize the technique of culturing human intervertebral disc cells, and to confirm the expression of toll-like receptor 4 (TLR4) in these cells.

Material and method: Samples of nucleus pulposus obtained during disc hernia surgery were cultured. Cells from nine patients (all with moderate-severe disc degeneration scores, based on the Pfirrmann scale) were followed up to determine their growing capacity. The obtained cultured cells were tested for the chondrocyte phenotype by immunostaining and rt-PCR and the presence of TLR4 was tested by the same methods.

Results: The cells were isolated and seeded at different concentrations. The ideal concentration was obtained for optimal culture conditions. The cells were confirmed to have the chondrocyte phenotype and TLR4 was confirmed to be present in the cultured cells.

Conclusion: This study confirms the presence of both mRNA and TLR4 protein in intervertebral disc chondrocytes. This paves the way for elucidating of the roles of this receptor in the inflammatory processes of disc hernia.

Key words:

Disc hernia, TLR4, chondrocyte culture.

Correspondencia

A Lagares
Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario 12 de Octubre,
Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.
E-mail: algadoc@yahoo.com

Introducción

La hernia discal es el resultado de la degeneración del disco lumbar y de la presencia de una ruptura del *annulus* fibroso que permite su protrusión. Este tipo de lesión frecuentemente resulta en dolor radicular, un tipo de dolor neuropático. La hernia discal es una causa común de discapacidad en pacientes en edad laboral. Se calcula que en torno a un 1% de los adultos se ven afectados por dicha condición.

El disco intervertebral está compuesto por una gran cantidad de matriz extracelular en la que se encuentran un pequeño número de células [1]. En el *annulus* fibroso estas son más parecidas morfológicamente a fibroblastos, mientras que en el núcleo pulposo son ovales y similares a los condrocitos [2]. Es un tejido metabólicamente activo, ya que está sometido a fenómenos de degradación y regeneración de forma constante. En los procesos de degradación, aparte de cambios histológicos se observan cambios moleculares. Aparecen citoquinas procedentes de células inflamatorias y de las propias células discales que determinan cambios en la síntesis de enzimas que intervienen en la degeneración de la matriz extracelular, tales como colagenasas/metaloproteasas. Dentro de los múltiples factores implicados en las vías inflamatorias, los *Toll-like receptors 4* (TLR4) han generado mucho interés por su papel en el desarrollo y mantenimiento de estados dolorosos [4][5], pero su papel en el dolor de la hernia discal no ha sido descrito hasta ahora. Se ha demostrado que los condrocitos de los cartílagos articulares expresan la familia de receptores TLR [6]. Pero no hay información sobre la expresión de TLR4 en condrocitos del disco en humano, aunque sí se ha confirmado la presencia del receptor en rata.

La caracterización de la respuesta inflamatoria *in vitro* en condrocitos humanos se ha llevado a cabo fundamentalmente en modelos de lesión articular, aunque también de forma limitada a nivel de la degeneración discal [7][8].

Para poder estudiar la respuesta inflamatoria *in vitro*, es necesario optimizar el protocolo de cultivo de las células humanas. Los discos intervertebrales son considerados estructuras en las que la densidad celular es muy baja, lo que podría determinar importantes dificultades a la hora de cultivar dichas escasas células [9]. Estudios detallados de morfología de los condrocitos procedentes de tejido bovino cultivados con variaciones en metodología han enseñado que diferentes regiones del disco contienen diversos tipos celulares y necesitan distintas condiciones [10]. Hasta ahora se ha utilizado el cultivo de células del disco de forma mucho menos frecuente que en el caso de las células provenientes de otras articulaciones y la información sobre la metodolo-

gía usada para conseguir la viabilidad de dichos cultivos es escasa y muy variada en relación a los diferentes autores [9][11-13].

El objetivo de este estudio es optimizar la técnica de cultivo de las células humanas de disco intervertebral, en particular las del núcleo pulposo, comprobar su fenotipo condrocitario y a su vez confirmar la presencia del receptor TLR4 en dichas células.

Material y métodos

Las muestras de disco se obtuvieron a partir de muestras quirúrgicas obtenidas en cirugías por hernia discal lumbar en el Servicio de Neurocirugía del Hospital 12 de Octubre. Todas las muestras se han obtenido con consentimiento de los pacientes. Las muestras se extraen a un bote estéril con suero fisiológico y luego se procesan en la campana de flujo en condiciones de esterilidad. La mayoría de las muestras se procesa inmediatamente tras la cirugía, aunque algunas se han dejado hasta 24 horas en suero fisiológico a 4° C.

En la campana de flujo, se separó el cartílago del tejido del núcleo pulposo en una placa Petri con DMEM estéril. Se cortó con un bisturí en trozos pequeños. A los trozos cortados se les añadió pronasa (Sigma P-8811 1mg/ml, volumen doble de la muestra) y se incubó 45 minutos, a 37°C. Después de cuatro centrifugaciones (200g, 20° C) y lavados con PBS, se incubó con colagenasa (Sigma C0130-500 MG 1mg/ml, volumen 3x de la muestra). Se dejó 24 horas en el agitador a 60 rpm y 37° C. El disco, ya digerido, se filtró con un filtro de 40 a un nuevo tubo y se centrifugó 10 minutos a 200 g, 20° C. Se lavó con PBS, resuspendiendo el pellet, y se centrifugó de nuevo. El pellet se resuspendió en el medio completo (DMEM F-12, glutamina 1%, antibiótico-antimicótico -1%, 10% FBS, todo de Life Technologies) para conteo y sembrado en placas p-12 a densidad de 100.000 cels/mL (Thermo Scientific cat No 150628). La incubación se realizó bajo condiciones de humedad 95% y CO₂ 5%. El medio completo no se cambió hasta que las células primarias se adherieron a la placa, lo que tarda alrededor de una semana. Posteriormente se cambia dos veces por semana. Las células confluyeron sobre las cuatro semanas. Para la disociación de las células confluyentes, se usó tripsina (5%, Life Technologies) y se separó 1:2 para subcultivos.

Inmunohistoquímica

Para estudios inmunohistoquímicos, tras el primer pase, las células se sembraron en cubreobjetos de cristal redondos, dentro de placas p-24 a densidad de 50.000 cels/pocillo. Se dejó a las células una semana para adherirse y otra semana de crecimiento, cambiando el medio cada tres días. Transcu-

rrido este tiempo, los pocillos se lavaron con PBS 0.1M estéril y las células se fijaron con paraformaldehído (4% en PBS, 10 min). Después de lavar, se bloqueó durante dos horas con suero de burro (10% en PBS), seguido por una incubación con el anticuerpo primario durante toda la noche. Los anticuerpos primarios fueron de conejo anti condroitin sulfato (1:150, Sigma) y anti TLR4 (1:500, Abcam) de ratón. Los anticuerpos secundarios, incubados durante dos horas, fueron *donkey* anti ratón y anti conejo Alexa 488, 1:1000, Molecular Probes. Después de lavar, se pegaron los cubres a un porta y se visualizaron las células bajo un microscopio de fluorescencia (Leica) con objetivo de 10x y 20x. Como control negativo, se hizo el mismo procedimiento en otro pocillo, pero sin incubar con el anticuerpo primario.

Para extraer el RNA de las células se usó Trizol (Life Technologies), 50µl por pocillo, tras quitar el medio y lavar los pocillos con PBS.

Los niveles de expresión génica se determinaron cuantitativamente mediante la transcripción inversa de la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR). El ARN total se aisló usando el *kit* RNeasy (QIAGEN Inc, Valencia, CA). Los cebadores para SOX-9 humano, colágeno tipo II y TLR4, fueron diseñados con la sonda Biblioteca Universal (Roche Ciencias Aplicadas, Indianapolis, IN, EEUU). Las reacciones de amplificación se realizaron utilizando la transcriptasa inversa qPCR MasterMix (Eurogentec, Fremont, CA, EE.UU.) y 7900HT Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems, Carlsbad, CA, EE.UU.). Como tejido control se usaron fibroblastos primarios procedentes de membrana sinovial humana.

Resultados

Inicialmente se usó el tejido de disco intervertebral de tres pacientes para pruebas metodológicas, ajustando la dosis de enzimas y optimizando el tipo de procesamiento. Para estudios definitivos se usaron discos de nueve pacientes. De estos, dos se sembraron en otro tipo de placas (Falcon *tissue culture plate*) y se observó que las células no se adherían, lo que resalta la importancia de usar el material adecuado. El promedio de edad de los siete pacientes usados para el estudio es 41 (± 11) y todas las muestras, excepto una, provienen de la región lumbar (una de L3-L4, dos de L4-L5 y cuatro de L5-S1). La muestra cervical proviene de los espacios C4 a C6; y tanto el crecimiento de las células como su morfología se parecen a los de la zona lumbar.

Las células extraídas del núcleo pulposo humano, obtenido de las cirugías de hernia lumbar (y de una hernia cervical), tardan en adherirse a la placa una semana después de sembrarlas. El tipo de placa es importante, ya que en placas

de otras características no se adhieren bien. Inicialmente, el número de células sembradas se eligió dependiendo del rendimiento del tejido digerido. Se sembraron entre 50.000 y 190.000 células/pocillo en placas p-12 y se siguió su crecimiento hasta llegar a confluir (Figura 1). Dependiendo del número de células sembradas, las células llegaban a confluir entre dos y cuatro semanas después de sembrarlas (Figura 2). El número de células sembradas se correlacionó inversamente con el tiempo necesario para llegar a confluencia y el primer pase ($r^2=0.73$). El número óptimo para sembrar se concluyó en 100.000 células/pocillo, ya

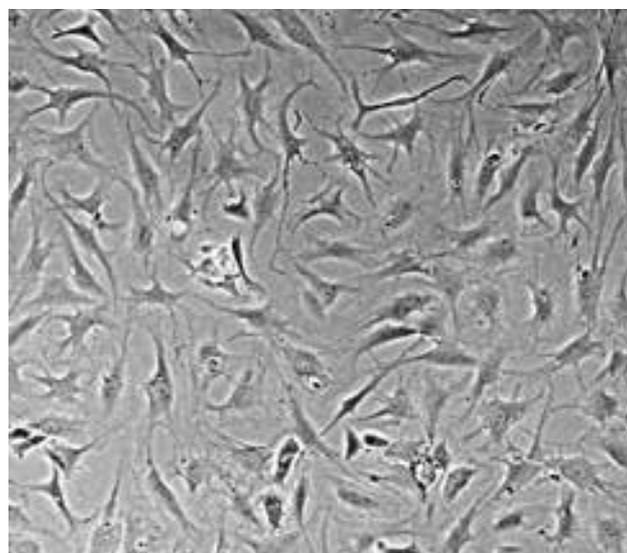


Fig. 1. Células de núcleo pulposo en cultivo. 4 semanas después de sembrar.

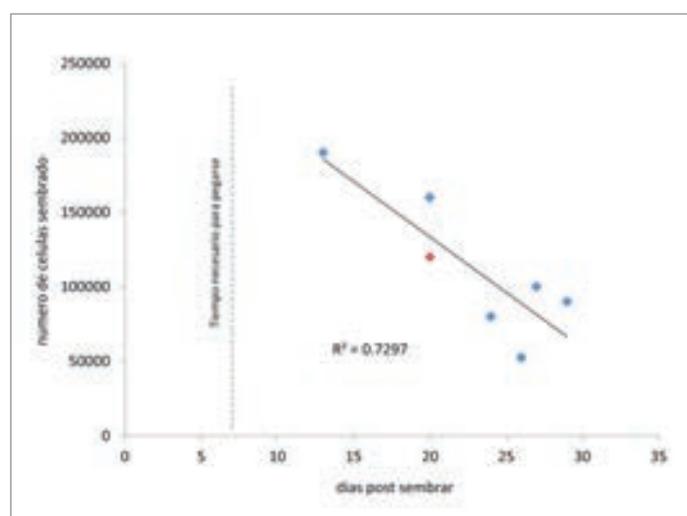


Fig. 2. Correlación inversa entre número de células sembradas y el tiempo hasta llegar a confluir. Cada punto representa un paciente. El punto rojo señala el paciente con hernia cervical (C4-C6).

que este número parece proporcionar condiciones de crecimiento óptimas en tres-cuatro semanas, obteniendo células con la morfología deseada. También, contando con que el tamaño de la muestra varía en cada caso, el número de 100.000 células/pocillo garantiza un suficiente número de pocillos para posteriores experimentos (entre 6-12 pocillos, dependiendo del rendimiento de la muestra).

No encontramos correlación entre la edad del paciente y el tiempo que necesitan las células cultivadas para llegar a confluir. Los casos que se procesaron un día después de la cirugía parecen tardar más en llegar a confluencia, pero no hay diferencias significativas entre estos y los que se procesaron el mismo día (datos no mostrados). Se puede concluir que las células permanecen perfectamente viables hasta 24 horas después de la extracción.

Las células cultivadas fueron procesadas para inmunohistoquímica. Con el anticuerpo contra condroitin sulfato, un marcador específico de condrocitos, se detectó que esta proteína es expresada en las células cultivadas (Figura 3). Para el control negativo se realizó el mismo procedimiento de inmunohistoquímica eliminando el anticuerpo primario, confirmando así la reacción específica.

La expresión del mRNA de SOX-9 y colágeno tipo II se confirmó en las células cultivadas de dos pacientes separados por RT-PCR. Como control, se utilizaron fibroblastos humanos cultivados que se sabe que expresan niveles mínimos de mRNA de estas proteínas. Los valores de expresión se normalizaron a los valores de fibroblastos que se asignan como 1.

La expresión del mRNA de TLR4 y MMP9 en el cultivo celular de dos pacientes se confirmó por rtPCR. Cultivos de fibroblastos humanos, que se sabe que expresan TLR4, se utilizaron como un control positivo. Los valores de expresión se normalizaron a los valores de fibroblastos que se asignaron como 1.

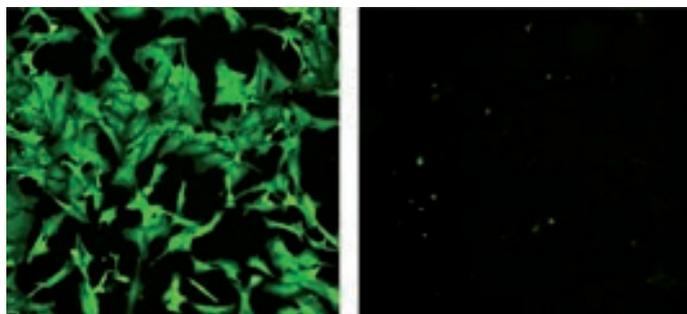


Fig. 3. Expresión de condroitin sulfato – un marcador de condrocitos (10x). A) Células cultivadas se tiñeron positivamente con el anticuerpo Condroitin sulfato. B) Eliminando el anticuerpo primario dio lugar a una tinción.

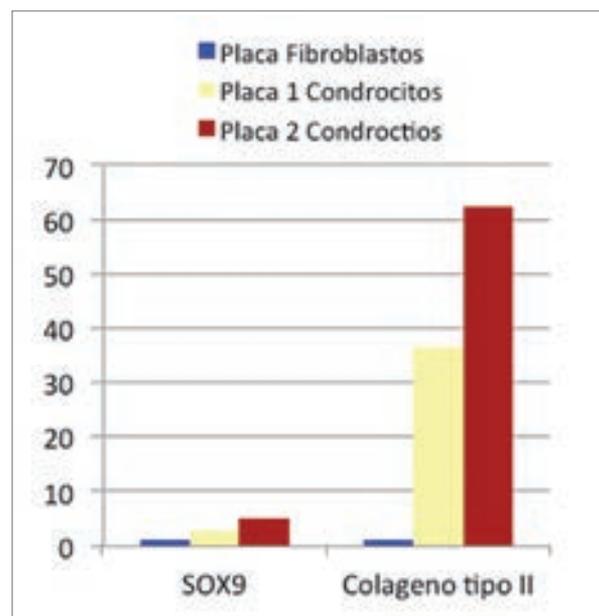


Fig. 4. Expresión de mRNA de SOX-9 y colágeno II – genes expresados en condrocitos. PCR. Relativo a fibroblastos.

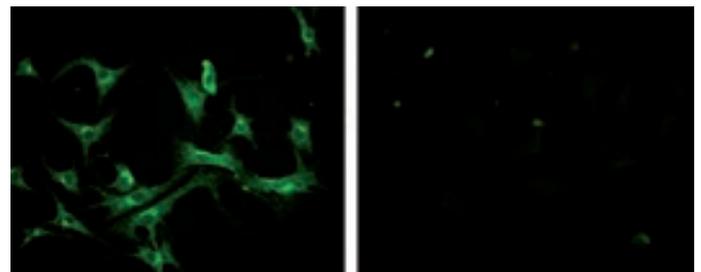


Fig. 5. Expresión de receptor TLR4 detectado por inmunohistoquímica (20x). A) Se detectó la expresión de TLR4 en las células cultivadas. B) Eliminando de anticuerpo primario dio lugar a una señal negativa.

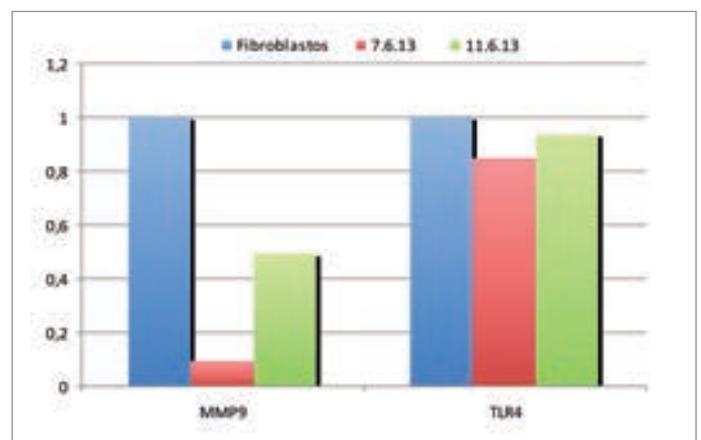


Fig. 6. Expresión de mRNA del receptor TLR4 y MMP9 por PCR.

I Discusión

En este estudio se ha pretendido optimizar el protocolo de cultivo de condrocitos humanos procedentes de hernias discales. Dichas células, específicas de núcleo pulposo, tardaron hasta una semana en adherirse a la placa de cultivos y entre tres-cuatro semanas hasta llegar a confluir, en concordancia con lo que han reportado otros grupos de trabajo [9]. Horner *et al.*, [10] en sus estudios de tejido bovino, han observado que este comportamiento es muy típico de las células del núcleo pulposo, ya que las de anillo fibroso se adhieren más rápido, aproximadamente en el periodo de un día. Pruebas iniciales con pocillos de diferentes tamaños indicaron que las placas p-12 proporcionan los mejores condiciones con respecto al tiempo hasta que se pegan las células. También, como se ha mencionado en la sección de resultados, placas de diferentes casas comerciales, aunque ambas indicadas para cultivos celulares, presentaron diferentes resultados con respecto a la adhesión de las células a las placas. El rendimiento de las muestras obtenidas en la cirugía en cuanto al número de células que obtuvimos para poder sembrar fue de entre 5×10^5 y 8×10^6 células/paciente, dependiendo del tamaño de muestra. Eso nos permite sembrar entre 50.000-200.000 células por pocillo, aunque el número óptimo de células a sembrar por placa se ha estimado en 100.000, basándose en el comportamiento de las células y proporcionando suficiente número de pocillos para experimentos consecutivos. Para experimentos sucesivos se recomendaría usar células a partir del pase 1. Se recomendaría también filtrar las células al sembrar después de pasar, ya que en el cultivo primario se observaron detritus de otros tipos de células y fragmentos celulares que pueden interferir en los experimentos subsecuentes. Wang *et al.* [9] sugieren que estas células que contaminan el cultivo primario pueden ser células sanguíneas, aunque en nuestro protocolo la muestra se lava bien antes del proceso de digestión.

Se recomienda no dejar las células creciendo demasiado tiempo (más de cuatro semanas después de sembrar por primera vez y después de pasar), ni dejarlas sin cambiar el medio por tiempos prolongados, ya que los condrocitos en monocapa tienden a desarrollar un fenotipo más elongado y parecido a fibroblastos (observaciones propias y Heidari *et al.*, 2011). Tampoco se recomiendan múltiples pases. En nuestra experiencia, las células están listas para tratamientos después del pase 1. Varios estudios han demostrado que tras múltiples pases de cultivo se produce una disminución de la capacidad proliferativa de las células, así como un descenso en la expresión de proteínas de matriz como colágeno y agrecano [13][14].

Numerosos estudios afirman que los condrocitos pierden su capacidad de crecimiento con la edad del paciente [15-17]. Por ejemplo, condrocitos de cartílago articular bovino pierden su capacidad proliferativa debido probablemente a una disminución en la producción de colágeno y proteoglicanos [16]. En nuestro estudio no hemos observado ninguna correlación entre la edad de los pacientes y la capacidad proliferativa de las células. Las razones para estas diferencias pueden ser varias: los condrocitos articulares se comportan de otra manera que los discales, el tejido bovino es diferente del humano o también el rango de edades estudiado es diferente. Tran-Khanh *et al.* [16] han comparado tejido de animales «adolescentes» con tejido de animales adultos. Nuestros pacientes se encuentran todos en la edad adulta, y solo uno puede ser considerado como anciano (rango de edades de entre 24 y 69 años). Por otro lado, hay que tener en cuenta que nuestra muestra es poco numerosa para formular conclusiones definitivas respecto a la correlación entre edad y el crecimiento de las células en cultivo.

También se ha descrito que las células de los discos más degenerados exhiben senescencia acelerada y suelen tener déficits de crecimiento y proliferación [17]. En nuestro estudio no hemos podido comparar entre grupos con o sin degeneración discal, ya que todas las muestras provienen de pacientes con degeneración moderada-grave (3-5 en la escala Pfirrmann).

Las células de núcleo pulposo se consideran como condrocitos [1] y expresan colágeno tipo II, proteoglicanos como el condroitin sulfato y el factor de transcripción sox9 [9][13][18]. De hecho, la expresión de colágeno varía entre núcleo pulposo y el *annulus* fibroso que está compuesto mayormente de colágeno tipo I [19]. En este estudio hemos confirmado el fenotipo condrocitario de las células cultivadas mediante estudios inmunohistoquímicos (condroitin sulfato) y rtPCR (colágeno II y SOX-9). El nivel de colágeno disminuye con la edad y con la gravedad de enfermedad [1]. Un estudio comparando células procedentes de pacientes de escoliosis y degeneración discal ha enseñado que los pacientes con degeneración discal tienen menos mRNA para colágeno tipo II. Como todos los pacientes en nuestro estudio tenían degeneración discal moderada-grave, no se pudo comparar.

Mediante histoquímica y rtPCR pudimos confirmar la presencia del receptor TLR4 en las células cultivadas. Hasta ahora se ha confirmado la presencia de ese receptor en la rata [20]. Burke *et al.* [8] han descrito que las células del núcleo pulposo responden al estímulo con lipopolisacárido (LPS), que es el agonista del receptor TLR4, así

que la presencia del receptor en este tipo de células era esperado. En ese estudio, la respuesta inflamatoria de las células a LPS fue diferente y más pronunciada en los pacientes con enfermedad degenerativa comparado con pacientes con escoliosis. Queda por confirmar si los niveles del receptor TLR4 varían en diferentes estadios de la hernia discal y si tienen correlación con el empeoramiento de las síntomas. ■

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roberts S, Evans H, Trivedi J, Menage J. Histology and pathology of the human intervertebral disc. *J Bone Joint Surg (Am)* 2006; 88(Suppl 2):10-4.
2. García-Cosamalón J. Intervertebral disc, sensory nerves and neurotrophins: who is who in discogenic pain? *J Anat* 2010; 217:1-15.
3. Urban J PG, Roberts S. Degeneration of the intervertebral disc. *Arthritis Res. Ther* 2003; 5:120-30.
4. Lehnardt S, Massillon L, Follett P, Jensen FE, Ratan R, Rosenberg PA, *et al.* Activation of innate immunity in the CNS triggers neurodegeneration through a Toll-like receptor 4-dependent pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:8514-9.
5. Buchanan MM, Hutchinson M, Watkins LR, Yin H. Toll-like receptor 4 in CNS pathologies. *J Neurochem* 2010; 114:13-27.
6. Zhang Q. Differential Toll-like receptor-dependent collagenase expression in chondrocytes. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1633-41.
7. Huang KY. IL-20 may contribute to the pathogenesis of human intervertebral disc herniation. *Spine (Phila. Pa. 1976)*. 2008; 33:2034-40.
8. Burke JG. Human nucleus pulposus can respond to a pro-inflammatory stimulus. *Spine (Phila. Pa. 1976)* 2003; 28:2685-93.
9. Wang F. Ex vivo observation of human nucleus pulposus chondrocytes isolated from degenerated intervertebral discs. *Asian Spine J.* 2011; 5:73-81.
10. Horner HA. Cells from different regions of the intervertebral disc: effect of culture system on matrix expression and cell phenotype. *Spine (Phila. Pa. 1976)*. 2002; 27:1018-28.
11. Gruber HE, Stasky A, Hanley EN. Characterization and phenotypic stability of human disc cells in vitro. *Matrix Biol* 1997; 16:285-8.
12. Gruber HE. Human intervertebral disc cells from the annulus?: Three-dimensional culture in agarose or alginate and responsiveness to TGF- β 1. 1997; 21:13-21.
13. Kluba T, Niemeyer T, Gaissmaier C, Gründer T. Human annulus fibrosus and nucleus pulposus cells of the intervertebral disc: effect of degeneration and culture system on cell phenotype. *Spine (Phila. Pa. 1976)*. 2005; 30:2743-8.
14. Heidari M, Tahmasebi M, Etemad, S. In vitro human chondrocyte culture: a modified protocol. 2011; 9:102-9.
15. Barbero, A. Age related changes in human articular chondrocyte yield, proliferation and post-expansion chondrogenic capacity. *Osteoarthritis Cartilage* 2004; 12:476-84.
16. Tran-Khanh N, Hoemann CD, McKee MD, Henderson JE, Buschmann MD. Aged bovine chondrocytes display a diminished capacity to produce a collagen-rich, mechanically functional cartilage extracellular matrix. *J Orthop Res* 2005; 23:1354-62.
17. Le Maitre CL, Freemont AJ, Hoyland JA. Accelerated cellular senescence in degenerate intervertebral discs: a possible role in the pathogenesis of intervertebral disc degeneration. *Arthritis Res Ther* 2007; 9:R45.
18. Sakai D. Future perspectives of cell-based therapy for intervertebral disc disease. *Eur Spine J* 2008; 17(Suppl 4):452-8.
19. Eyre BDR, Muir H. Types I and II collagens in intervertebral disc. 1976; 157:267-70.
20. Rajan NE. Toll-Like receptor 4 (TLR4) expression and stimulation in a model of intervertebral disc inflammation and degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013; 38:1343-51.

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.

Nuevos biomateriales: estudio *in vivo* del carburo de silicio como material osteointegrador

New biomaterials: *In vivo* study of silicon carbide as boneintegration material

Rodiño-Padín J¹, Castaño-Montón V¹, Borrajo PJ², González P², Serra J², Muñoz FM³, Miño N³

¹ Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Xeral-Cies. ² Departamento de Física Aplicada, Universidade de Vigo, Vigo, España. ³ Departamento de Ciencias Clínicas Veterinarias, Facultad de Veterinaria, Universidade de Santiago de Compostela, Lugo, España.

Resumen

Objetivo: Evaluar, mediante ensayos *in vivo*, la biocompatibilidad y el grado de penetración ósea en la microestructura porosa del carburo de silicio (SiC).

Material y métodos: se implantaron en cóndilos femorales de conejos cilindros de SiC obtenidos a partir de maderas de pino y sapeli. Como material de referencia fueron utilizados cilindros de titanio. El sacrificio de los animales se realizó a las 12 semanas de implantación y se procedió al examen histológico de las muestras.

Resultados: Comprobamos un crecimiento de trabéculas óseas, tanto en la superficie del implante como a través de su estructura porosa, sin apreciarse signos de inflamación ni aparición de tejido fibroso alrededor de la muestra. Estos resultados son confirmados mediante microscopía electrónica de barrido (SEM) y análisis de rayos X por dispersión de energías.

Conclusión: El carburo de silicio biomórfico es una cerámica con excelentes propiedades mecánicas y porosidad interconectada que le confiere un especial atractivo de cara a sus aplicaciones biomédicas en implantes ortopédicos.

Palabras clave:

Carburo de silicio, osteointegración, nuevos biomateriales.

Abstract

Objective: To evaluate, using *in vivo* tests, the biocompatibility and the degree of bone penetration into the porous microstructure of silicon carbide (SiC).

Material and methods: For this purpose cylinders of SiC obtained from wood of pine and sapeli were implanted in femoral condyles of rabbits. As reference material we used titanium cylinders. The slaughter of animals was performed at 12 weeks of implantation and proceeded to the histological examination of the samples.

Results: We see a growth of bone trabeculae, both on the surface of the implant and through its porous structure, without signs of inflammation or appearance of fibrous tissue around the samples. These results are confirmed by scanning electron microscopy scanning (SEM) and X-ray analysis by dispersion of energies (EDS).

Conclusion: Biomorphic silicon carbide (SiC) is a ceramic with excellent mechanical properties and interconnected porosity which gives a special attraction for their biomedical applications in orthopaedic implants.

Key words:

Silicon carbide, bone-integration, new biomaterials.

Correspondencia

J Rodiño Padín
María Martín, 3, 4ºE. 36950 Moaña, Pontevedra, España.
E-mail: johnnyrodi_o@hotmail.com

Introducción

En el campo de la traumatología se han empleado distintos materiales para la fabricación de placas y tornillos de osteosíntesis e implantes protésicos. El objetivo de estos materiales es que tengan unas características biológicas y biomecánicas lo más similares posible al hueso humano. El carburo de silicio biomórfico (SiC) es una cerámica con excelentes propiedades mecánicas y con potenciales aplicaciones biomédicas en implantes ortopédicos. Se obtiene a partir de estructuras vegetales, como maderas de pino, eucalipto, sapeli, etc., mediante un proceso de pirólisis seguido de una infiltración de silicio líquido. Como resultado de este proceso se obtiene una microestructura porosa interconectada que replica la morfología del tejido óseo. El objetivo de este estudio es evaluar la biocompatibilidad del carburo de silicio biomórfico mediante ensayos *in vivo* en conejos. Se pretende valorar su capacidad osteointegradora analizando el crecimiento óseo, tanto alrededor del implante como a través de su estructura porosa e interconectada. Los resultados se comparan con materiales de control de titanio.

Material y métodos

El procedimiento de fabricación del carburo de silicio comprende el secado de las piezas de madera de sapeli y de pino durante 24 horas a 60° C, y posterior pirólisis (900° C a 0,5° C/min) en un horno de tubo cerrado de alúmina con flujo de argón (50 L/hora y 0.5 bar). Las piezas de carbón resultantes se mecanizaron para obtener cilindros, de 4 mm de diámetro y 10 mm de longitud, y a continuación fueron infiltradas en un horno con un vacío de 10⁻³ mbar, siguiendo una rampa de temperatura adecuada hasta 1.550° C durante 30 minutos.

Estudio *in vivo*

Para investigar el comportamiento de los implantes en el hueso se siguió la normativa europea e internacional. Se emplearon 18 conejos, en los que se realizó un abordaje lateral longitudinal distal sobre el muslo de ambas extremidades interiores. Con una broca se hizo un orificio en la epífisis distal del fémur, donde a continuación se implantó el cilindro. Los implantes se mantuvieron 12 semanas, tras lo cual los animales fueron sacrificados mediante la administración intravenosa de pentobarbital sódico. Las muestras se obtuvieron mediante el mismo abordaje y empleando una sierra de autopsia.

Histomorfometría

Las muestras fueron procesadas para su estudio utilizando las técnicas de inclusión en metacrilato descritas

por Donath [1], siguiendo los pasos de fijación, deshidratación, infiltración, inclusión y polimerización. Posteriormente se realizaron secciones longitudinales del cóndilo del fémur de aproximadamente 30 micras de espesor, que fueron teñidas mediante la tinción de Levai Laczco y la tinción de Kossa. Una vez preparadas las muestras, se observan con lupa binocular y se estima el hueso superficial, que definimos como la densidad de hueso neoformado dentro del defecto cavitario y del hueso remodelado que rodea al mismo. Para ello se crea un área de interés de 1 mm² [2] en los cuatro puntos cardinales de la sección del implante. La calibración posterior se realizó con el programa Microimage.

Microscopía electrónica de barrido

La morfología de los implantes fue observada por SEM con un aumento de 180x. Se tomaron distintas micrografías desde la periferia del implante al extremo opuesto siguiendo el diámetro del material y en la dirección perpendicular [3].

Se evaluó la distancia promedio entre el implante y el hueso formado [4][5], tomando cinco medidas en cada uno de los cuadrantes. Las medidas se realizaron con los programas Photoshop 6.0 e ImageTool. En zonas de interés de cada una de las imágenes se realizaron macroanálisis por dispersión de energías (EDS). Mediante la utilización del *software* INCA, se estimó la composición del hueso circundante y del hueso neoformado que penetraba en los poros del implante, determinando la razón del contenido de calcio y fósforo para conocer su grado de mineralización.

Resultados

Se han estudiado un conjunto de 15 muestras implantadas en fémur de conejo, divididas en tres grupos de materiales: cinco cilindros de SiC obtenidos a partir de sapeli, cinco cilindros de SiC obtenidos a partir de pino y, por último, cinco cilindros de titanio utilizados como control.

Este conjunto de muestras nos permite trabajar con materiales que presentan tamaños de poro extremos y diferente distribución de los mismos. Los valores de porosidad difieren en casi 10 unidades, siendo el valor medio para sapeli de unas 111 micras, mientras que para el pino se encuentra alrededor de 27 micras. En cuanto a la microestructura el pino presenta distribución más regular con poros altamente ordenados, mientras que para el sapeli es más irregular y los poros están dispersos en la superficie de la pieza. La caracterización de las muestras después de la implantación se realizó mediante análisis histológico, SEM y EDS. Los resultados de estos estudios se detallan a continuación.

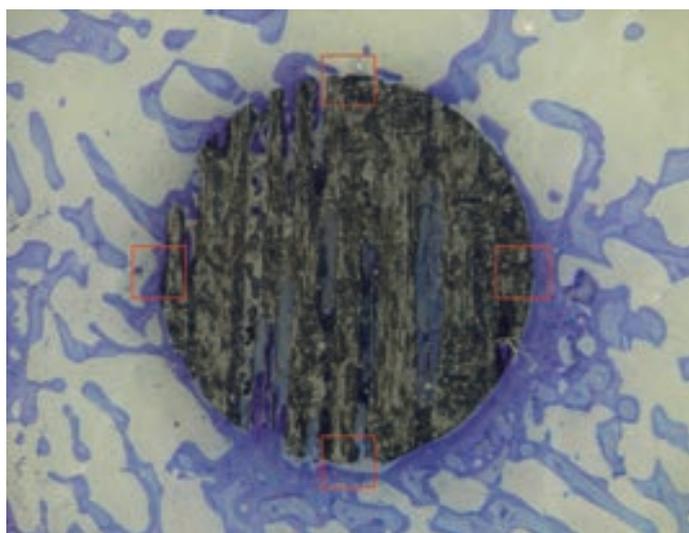


Fig. 1. Imagen histológica (400x) de muestra de SiC obtenida a partir de sapeli. Se muestra tinción ósea alrededor y en el interior del implante, sin observarse tejido fibroso.

Histología

La Figura 1 muestra una imagen histológica representativa de la cerámica biomórfica de SiC obtenida tras las 12 semanas de implantación. Se puede observar crecimiento de hueso neoformado en la superficie de los implantes, no apreciándose signos de inflamación ni aparición de tejido fibroso [6] alrededor de las muestras. La evaluación cuantitativa se realizó sobre cuatro zonas específicas, las cuales se señalan en la imagen, y los resultados se encuentran resumidos en la Tabla 1. Como puede observarse, el crecimiento de hueso neoformado en la superficie de las cerámicas biomórficas es similar al del material de control (titanio), incluso ligeramente superior en el caso del SiC obtenido a partir de pino (0.45 frente a 0.35 del titanio). Adicionalmente, es de destacar que, en el caso de las cerámicas biomórficas, el hueso neoformado penetra por los poros de las mismas, lo cual representa una característica a destacar frente al Ti de control.

SEM

En la Figura 2 se muestra una micrografía para un implante de SiC obtenido a partir de sapeli tras las 12 sema-



Fig. 2. Muestra de SiC de sapeli en la que se observa penetración de trabéculas óseas en el interior del poro.

nas de implantación. Como puede observarse, el crecimiento de trabéculas óseas tiene lugar tanto en la superficie del implante como dentro de los poros del mismo. En cuanto a la distancia promedio hueso-implante (*gap* hueso-implante), se observó que ésta es menor en el SiC de sapeli con respecto al SiC de pino, y se asemeja más al del material de

Tabla 1. Densidad de hueso formado en la superficie del implante para los tres grupos de materiales analizados

IMPLANTE	Hueso superficial (mm ²)					media
	1	2	3	4	5	
SiC-pino	0,48	0,48	0,41	0,49	0,36	0,45
SiC-sapeli	0,42	0,27	0,34	0,32	0,15	0,31
Titanio	0,25	0,36	0,32	0,45	0,35	0,35

Tabla 2. Distancia entre el hueso formado y la superficie del implante para los tres grupos de materiales analizados

IMPLANTE	GAP hueso-implante (μm)					media
	1	2	3	4	5	
SiC-pino	71,4	84,6	60,1	54,4	99,1	73,9
SiC-sapeli	34,3	65,1	78,5	43,8	56,1	55,6
Titanio	35,1	11,7	2,7	33,8	50,6	26,8

control (titanio), donde es ligeramente menor. Sin embargo, las diferencias no son excesivamente grandes, como se puede comprobar en la Tabla 2.

Con respecto al interior de los poros se observó que las trabéculas óseas formadas en el SiC de sapeli presentaban una estructura cualitativamente más organizada y similar al hueso maduro que en los poros del SiC de pino (Figs. 2 y 3), y penetraban hasta una profundidad mayor.

EDS

Finalmente, mediante análisis EDS se ha estudiado el grado de mineralización del hueso neoformado en ambos tipos de implante [7], utilizando para ello la razón en porcentaje atómico entre el calcio y el fósforo (Ca/P). De los análisis realizados se ha podido comprobar que cuanto mayor es la penetración del hueso en el poro del implante su grado de mineralización es menor. Este comportamiento tiene lugar por el propio proceso de formación ósea, ya que primero se deposita la matriz osteoide y posteriormente ésta se va mineralizando. Así, hemos podido constatar que en el caso del SiC de sapeli la razón Ca/P varía desde un valor de 0.78 en superficie hasta 0.086 en la zona más interior del implante. Para el SiC de pino los valores son de 0.22 en superficie

hasta 0.033 en la zona más profunda de hueso. En ambos casos la razón Ca/P en superficie se encuentra por debajo del valor encontrado para los implantes de control (Ti), el cual ha sido de 1.1, similar al hueso maduro.

Discusión

El carburo de silicio es un material biocompatible y osteoconductor *in vivo*, ya que no se ha observado crecimiento de tejido fibroso ni reacción inflamatoria entre el implante y el hueso en ninguno de los materiales estudiados. Se ha demostrado que el tejido óseo crece no sólo a su alrededor, sino también en el interior de la estructura porosa e interconectada de este material, lo que representa una ventaja muy significativa respecto a la utilización de implantes convencionales de titanio. Con respecto a sus características histomorfométricas, cabe resaltar que la densidad de hueso en la superficie de los implantes y la distancia implante-hueso presentan valores dentro del mismo orden de magnitud para los dos grupos de carburo de silicio estudiados y el titanio, utilizado como material de control. Respecto al grado de mineralización ósea, se observa una mineralización progresiva del hueso que coloniza el interior de la estructura porosa del implante, siendo ésta mayor para el SiC obtenido de sapeli que para el pino. Este dato deja entrever que con un periodo más largo de permanencia del implante en el hueso se obtendría una mineralización ósea similar al hueso maduro de la periferia. Estos resultados plantean el empleo del carburo de silicio como biomaterial con gran proyección futura para osteosíntesis o implantes protésicos, demostrando gran biocompatibilidad *in vivo* en animales. No obstante, se debe completar el estudio en humanos y confirmar estos resultados a medio-largo plazo. ■

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer a los profesores Julián Martínez Fernández y Antonio Ramírez de Arellano López las facilidades proporcionadas para la fabricación de las piezas de carburo de silicio biomórfico y la financiación aportada por los proyectos PGIDT05PXIC30301PN, PGIDIT03TMT30101PR (Xunta de Galicia) y MAT2004-02791 (Ministerio de Educación y Ciencia).

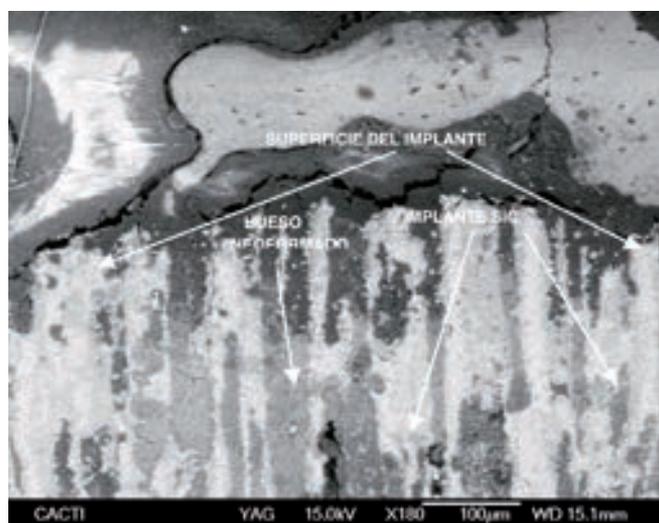


Fig. 3. Muestra de SiC de pino en la que se observa hueso en la superficie y crecimiento óseo en los poros.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Donath K, Preparation of histologic sections. Ed. Exakt-Kulzer-Publication, Norderstedt, 1995.
2. Tonino AJ, Thèrin M, Doyle C. Hydroxyapatite-coated femoral stems. J Bone Joint Surg [Br] 1999; 81-B:148-54.
3. Darimont GL, Cloots R. *In vivo* behaviour of hydroxyapatite coatings on titanium implants: a quantitative study in the rabbit. Biomaterials 2002; 23:2569-75.
4. Rahbek O, Kold S. The influence of surface porosity on gap-healing around intraarticular implants in the presence of migrating particles. Biomaterials 2005; 26:4728-36.
5. Fujibayashi S, Kim HM. Repair of segmental long bone defect in rabbit femur using bioactive titanium cylindrical mesh cage. Biomaterials 2003; 24:3451.
6. Fini M, Giavaresi G. The effect of osteopenia on the osteointegration of different biomaterials: histomorphometric study in rats. J Materials Sci: 2000; 11:582.
7. Stanic V, Aldini NN. Osteointegration of bioactive glass-coated zirconia in healthy bone: an *in vivo* evaluation. Biomaterials 2003; 23:3833-83.

Conflicto de intereses

Los autores ha recibido financiación a través de los proyectos PGIDT05PXIC30301PN, PGIDIT03TMT30101PR (Xunta de Galicia), MAT2004-0291 (Ministerio de Educación y Ciencia). No hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a percibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial.

Regeneración ósea por medio de células madre en combinación con beta-fosfato tricálcico

Bone regeneration using stem cells in combination with beta-tricalcium phosphate carrier

Blanco Antona L, García Cenador MB, Sánchez Ledesma MJ, Rojo López R, Muntión Olave S, Collía Fernández F, De Vicente Jiménez J, López-Valverde Centeno A

Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca. Departamento de Estomatología de la Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España. Terapia Celular y Medicina Regenerativa. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. IBSAL. Departamento de Anatomía e Histología Humanas. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca, Salamanca, España.

Esta investigación ha sido financiada por FUNDACIÓN MAPFRE

Resumen

Objetivo: Estudiar si las células madre adultas mesenquimales en combinación con beta-fosfato tricálcico contribuyen significativamente a la regeneración en una lesión ósea traumatizada.

Material y método: Se utilizó un modelo de defecto traumático en el fémur de ratas Wistar (n=39). Fueron diseñados dos grupos: el grupo 1 (control), con nueve ratas a las que se les realizó un defecto óseo vacío; y el grupo 2 (experimental), con tres subgrupos de 10 ratas cada uno, a las que se les administró beta-fosfato tricálcico (β -TCP) y β -TCP en combinación con células madre mesenquimales (MSC). Se valoraron resultados a las tres, seis y nueve semanas de evolución, respectivamente.

Resultados: Se observó el 65% de las fracturas en los fémures derechos de las ratas, que en grupo experimental corresponde a la zona donde se implanta el *carrie* en combinación con las MSC, aunque sólo el 35% de estas coinciden exactamente con esta zona. No existen diferencias de comportamiento biológico significativas, aunque se demuestra actividad osteogénica.

Conclusión: El uso de β -TCP en combinación con células estromales mesenquimales no genera resultados significativos en la regeneración ósea. Todavía es necesario potenciar la investigación en fase experimental.

Palabras clave:

Células madre mesenquimales, MSC, regeneración ósea, beta-fosfato tricálcico.

Abstract

Objective: To study whether adult mesenchymal stem cells in combination with a carrier of beta-tricalcium phosphate contributes significantly in regenerating bone injury in traumatized.

Material and method: A traumatic defect model on the femur was used in Wistar rats (n=38). Two groups were designed: the group 1 (control) with 9 rats to which they there was realized a bone defect empty fault, and the group 2 (experimental), with three subgroups (2a, 2b, 2c) of 10 rat each, which were administered the carrier beta-tricalcium phosphate (β -TCP), and β -TCP in combination with mesenchymal stem cells (MSC). Results were valued to 3, 6 and 9 weeks of evolution, respectively.

Results: There were 65% of the fractures in the right femur of rats in the experimental group that corresponds to the area where the carrier is implanted in combination with the MSC, but only 35% of these coincide exactly with this area. No significant differences in biological behavior, although it shows osteogenic activity.

Conclusion: The use of β -TCP carrier in combination with mesenchymal stromal cells does not produce significant results in bone regeneration. There is a need for further research in experimental phase.

Key words:

Mesenchymal stem cells, MSC, bone regeneration, beta-tricalcium phosphate carrier.

Correspondencia

A López-Valverde Centeno
Clínica Odontológica. Facultad Medicina. Universidad de Salamanca.
Alfonso X el Sabio s/n. Campus Unamuno. 37007 Salamanca, España.
E-mail: anlopezvalverde@gmail.com

Introducción

Las carencias de tejido óseo en el organismo que requieren del uso de injertos normalmente son consecuencia de defectos postraumáticos [1], secuelas derivadas de cirugía oncológica [2] o patología degenerativa como la osteoporosis [3]. Los procedimientos clínicos disponibles tienen un uso limitado debido a la morbilidad del lugar donante, en el caso de los autoinjertos, o bien, por el rechazo autoinmune o la baja capacidad regenerativa, en el caso de los aloinjertos o xenoinjertos. Todas estas limitaciones han dado lugar a la búsqueda de nuevas formas de restituir los procesos biológicos que han resultado dañados, bien mediante el aporte de precursores celulares sanos, en procesos conocidos como terapias celulares, o bien mediante la aplicación de factores de crecimiento producidos normalmente por células [4].

La medicina regenerativa sustituye o regenera células humanas, tejidos u órganos con la finalidad de restaurar o establecer una función normal [5]. El uso de células madre (*Stem Cells*, SCs) representa una opción prometedora para resolver muchos de los defectos orgánicos mencionados anteriormente, asegurando un número suficiente de células específicas en el tejido y eliminando los problemas de rechazo inmunológico y morbilidad [6]. En los últimos años ha habido un creciente interés por las células estromales mesenquimales (*Mesenchymal Stromal Cells*, MSC) por ser las primeras células no hematopoyéticas aisladas de la médula ósea y más ampliamente caracterizadas [7]. Tienen capacidad de auto-renovación, proliferación y capacidad para diferenciarse de distintos linajes de tejido mesodérmico, que incluye el hueso, el cartílago, la grasa, los tendones, el músculo y el estroma medular [8].

El propósito del presente trabajo es estudiar la capacidad de las células estromales mesenquimales en combinación con beta-fosfato tricálcico (β -TCP) para transformarse *in vivo*

en células osteoblásticas y permitir la regeneración en un modelo de lesión traumática en el fémur de ratas.

Material y métodos

Se utilizaron 39 ratas Wistar macho, con un peso de entre 300 y 350 g. Se diseñaron dos grupos experimentales: el grupo 1 (control) y el grupo 2 (experimental) (Tabla 1). En el grupo 1 control se realizó un defecto óseo en el fémur inferior derecho de nueve ratas. Se dejó evolucionar libremente la regeneración del tejido óseo para proceder a su estudio a las tres, seis y nueve semanas, con cada tres especímenes, respectivamente. En el grupo 2 experimental se realizaron en el fémur derecho dos defectos óseos: en uno se implantó beta-fosfato tricálcico (KeraOs®) en combinación con MSC y el otro se dejó evolucionar libremente como control. En el fémur izquierdo se realizó un defecto óseo en el que sólo se implantó beta-fosfato tricálcico (KeraOs®). Para el grupo 2 se establecieron tres subgrupos (2a,2b,2c) de 10 animales cada uno, con tiempos de estudio a las tres, seis y nueve semanas.

A lo largo del presente estudio, todos los animales fueron manejados siguiendo la normativa legal española acerca de la utilización de animales de laboratorio y los principios para el cuidado y manejo de animales establecidos por la Sociedad Americana de Investigación Médica.

Las células estromales mesenquimales (MSC) se obtuvieron a partir de células mononucleadas de la médula ósea de donantes voluntarios sanos. La extracción de médula ósea se realizó bajo anestesia locoregional por punción de la espina ilíaca postero-superior. Posteriormente, las muestras se procesaron en el Laboratorio de Terapia Celular del Hospital Universitario de Salamanca hasta la obtención de un número adecuado para su utilización. Para la caracterización de las células estromales mesenquimales se siguieron los criterios mínimos propuestos por la Sociedad Internacional de Terapia Celular (ISCT) [9].

Tabla 1. Diseño de los grupos del experimento

Tiempo de evolución (semanas)	Grupo 1. Control		Grupo 2. Experimental	
	Fémur		Fémur	
	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo
3	Defecto vacío	Defecto vacío	MSC+ β -TCP / Defecto vacío	β -TCP
6	Defecto vacío	Defecto vacío	MSC+ β -TCP / Defecto vacío	β -TCP
9	Defecto vacío	Defecto vacío	MSC+ β -TCP / Defecto vacío	β -TCP

La caracterización inmunofenotípica se realizó en CSM en pase empleando el siguiente panel de anticuerpos monoclonales y en las siguientes combinaciones cuádruples de colores (FITC/PE/PerCPCy5.5/APC) mediante la técnica de inmunofluorescencia directa. Tubo 1: CD90/CD106/CD45; Tubo 2: CD34/CD166/anti-HLA-DR/CD105; Tubo 3: CD14/CD73/CD19. En todos los casos se utilizaron como control células de la misma muestra sin marcar con anticuerpos. En cuanto a la diferenciación osteogénica, se plantaron dos muestras en paralelo, una para la diferenciación hacia osteoblastos y otra se utilizó como control negativo manteniéndose en las mismas condiciones (37° C, 5%CO₂, humedad>90%). Estos cultivos se mantuvieron durante 10 días con medio de diferenciación osteogénica (NH Osteodiff Médium, Miltenyi, Bistec, Germany). El recambio del medio se realizó cada 3-4 días. Para comprobar la diferenciación se analizó la actividad fosfatasa alcalina mediante la tinción con la solución NBT/BCIP (*Nitroblue tetrazolium chloride 5 bromo-4-chloro-3-indolyl-phosphate*, Roche, Basel, Switzerland) y se contrastaron con hematoxilina. Para la diferenciación adipogénica se realizó un procesamiento similar al anterior. Al alcanzar la confluencia, uno de los frascos se incubó con medio de diferenciación a adipocitos (NH Adipodiff Médium, Miltenyi Biotec, Germany) y el otro se incubó con medio de expansión de células mesenquimales y sirvió de control negativo, ambos en las mismas condiciones de humedad, temperatura y concentración de CO₂ durante 21 días. Para comprobar la existencia de células cargadas de grasa se utilizó la tinción con rojo al aceite-O (*Oil-Red_O solution*, Certistain® Merck KGaA, Darmstadt, Germany). Una vez caracterizadas las células, se procedió a poner 3x10⁵ CSM en cultivo en placa de seis pocillos con el β-fosfato tricálcico (KeraOs®) durante cuatro horas con el fin de que las CSM se adhiriesen a dicho material.

Fase quirúrgica y modelo de lesión traumática femoral

La técnica anestésica se practicó empleando gas isofluorano (Forane, Abbott Laboratories). Para la realización del defecto óseo en el fémur de las ratas se procedió a realizar una incisión cutánea longitudinal de aproximadamente 1 cm sobre el cóndilo femoral medial (Fig. 1A). Se diseccionó la fascia muscular y el vasto medial para acceder a la región metafisaria del fémur. La rótula es una buena referencia para la identificación del cóndilo femoral. Se desperiostizó la cara medial de la metáfisis distal del fémur para poder centrar bien el orificio, teniendo presente que el diámetro de los cóndilos es de unos 4 mm y el defecto a crear es de 2 mm. El punto central de la perforación se

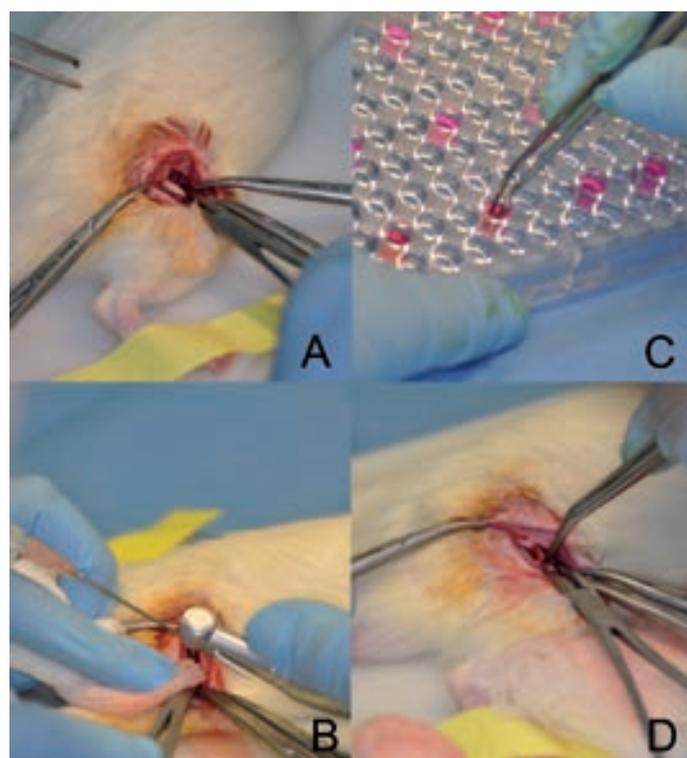


Fig. 1. A: Incisión sobre el fémur del animal experimental. Exposición del campo quirúrgico. B: Realización del defecto óseo. C: Células madre adultas mesenquimales preparadas para la mezcla con el trifosfato cálcico. D: Implante de la mezcla de trifosfato cálcico con las MSC en el defecto óseo.

marcó con un punzón. A continuación se realizó un primer orificio con una broca de 1 mm de diámetro, y posteriormente con una broca de 3 mm para obtener el defecto óseo (Fig. 1B). Una vez completado el defecto cavitario, se lavó con abundante suero fisiológico para eliminar detritus. Se procedió al secado del área mediante una gasa y se colocó el implante correspondiente, según fuera el grupo experimental al que pertenecía el animal. Las células madre mesenquimales siempre se colocaron en el fémur derecho del grupo 2 en combinación con el trifosfato cálcico (Fig 1C y 1D). Finalizada la fase del procedimiento experimental, se procedió a cerrar por planos y estabular los animales de acuerdo al tiempo estimado de evolución antes de realizar la extracción del fémur.

Estudio radiográfico e histológico

En aquellos animales que alcanzaban el tiempo estimado de evolución, dependiendo de los grupos, se procedió a practicar la eutanasia mediante la inyección de sobredosis de pentotal sódico. Se procedió a extraer los fémures y a practicar el estudio radiológico en todos los casos, para posteriormente enviarlo, post-fijados en formol salino al

10%, para su estudio histológico al Departamento de Anatomía e Histología de la Universidad de Salamanca. En el momento en que se inicia el procesado de las muestras, no descalcificadas, las piezas óseas se volvieron a lavar con agua y se realizó un serrado macroscópico en porciones que incluían hueso normal, hueso neoformado y material implantado. Las porciones óseas se introdujeron en casetes y se deshidrataron empleando disoluciones de graduación creciente de etanol (70%, 80%, 90% y 95%), estando embebidas cada día en una de las disoluciones, hasta llegar a etanol absoluto, donde permanecieron dos días.

La inclusión de las muestras se realizó en metilmetacrilato en estado líquido durante 15 días a 4° C en agitación. Se introdujeron los tubos de vidrio en la estufa a 32° C para su polimerización durante cinco y seis días. Seguidamente se rompió el tubo de vidrio, quedando el bloque polimerizado con la muestra ósea, que se cortó con una sierra de cinta para desbastar la muestra, lijándose y colocándose en el microtomo (Microm HM 350 S). Los cortes de 5 µm se colocaron sobre un portaobjetos previamente gelatinizado con gelatina de Haupt. Los portaobjetos se lavaron en soluciones decrecientes de alcohol hasta agua destilada (100%⇒70%). Por último, se procedió a la tinción de las muestras con Von Kossa y tricrómico de Goldner.

Resultados

Se expandieron CSM de todas las muestras seleccionadas de cresta iliaca de donantes voluntarios sanos y se mantuvieron en cultivo hasta tercer pase. La morfología de las CSM fue muy similar en todos los donantes: células con un característico aspecto fibroblástico con largas prolongaciones. Con el fin de comprobar si todas las células obtenidas cumplían los criterios mínimos que indica la ISCT para definir una célula como CSM, realizamos su estudio inmunofenotípico en tercer pase. En todos los casos se alcanzó una pureza de CSM superior al 95%. Todas las CSM presentaron el mismo patrón inmunofenotípico, fueron positivas para CD90, CD73, CD105, CD166, CD106 y negativas para los marcadores de célula hematopoyética CD45, CD34, CD14, CD19 y HLA-DR, sin diferencias significativas entre las distintas muestras para ningún marcador. En todos los casos se obtuvo diferenciación hacia los dos tipos celulares mencionados.

Resultados radiográficos

El estudio radiológico realizado muestra diferencias entre el fémur izquierdo y derecho del mismo animal. Aparecen fracturas en diferentes zonas del fémur, tanto en la zona operatoria con trifosfato cálcico y MSC, como en las zonas

del defecto crítico de control. Se observó que había más fracturas en el fémur derecho, correspondiendo al 65% (n=39) (Fig. 2A). Se colocaron siempre las MSC en el fémur derecho, pero las fracturas observadas en este lado no siempre están en la misma zona operatoria, sólo el 35% de las fracturas corresponden con la zona en la que se implantaron las MSC con el sustitutivo óseo (Fig. 2B). La mayor parte de las fracturas observadas radiográficamente no corresponden con zonas operatorias, sino con el defecto crítico de control realizado. También se observa un incremento significativo del callo de fractura en los fémures derechos (Fig. 2C).



Fig. 2. A: Fractura muy próxima al cóndilo femoral del espécimen n° 7 (grupo 2a) del lado derecho. Se observan restos de trifosfato cálcico en el borde de la fractura. En la parte más distal de la fractura se observa el orificio de control. B: Fractura distal del sustitutivo óseo, coincidiendo con el orificio de la fractura crítica (espécimen n° 21, grupo 2a, del lado derecho). C: Callo óseo del espécimen n° 6 (grupo 2c) del lado derecho.

Resultados histológicos

Se analizaron las muestras considerando los grupos experimentales diseñados:

Grupo 1 (control). A las tres semanas se ha rellenado el hueco de la perforación a expensas de hueso trabecular con abundantes espacios rellenos de médula ósea. Los fenómenos regenerativos óseos ocupan no sólo el espesor correspondiente al hueso diafisario, sino además la parte de la cavidad medular adyacente. Los mismos hallazgos se comprueban a las seis y nueve semanas (Fig. 3A y 3B).

Grupo 2a (experimental). Grupo constituido por los animales que fueron sacrificados a las tres semanas de la inter-

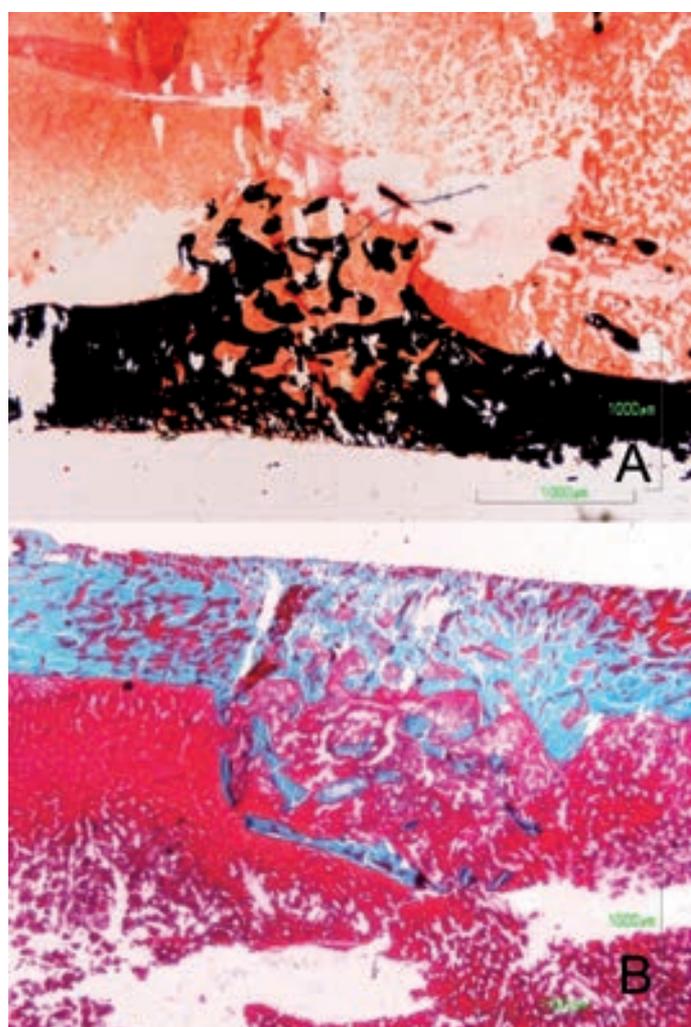


Fig. 3. A: Reparación del defecto óseo sin administración de los productos problema. El hueso cortical diafisario del fémur se ha reemplazado por un hueso trabecular hipertrófico que hace protrusión en la cavidad medular. Von Kossa. 3 semanas post-operatorio. B: Reparación del defecto óseo sin administración de productos problema. El hueso cortical esta reemplazado por hueso trabecular inmaduro hipertrofico. Tricrómico de Goldner. 3 semanas postoperatorio.

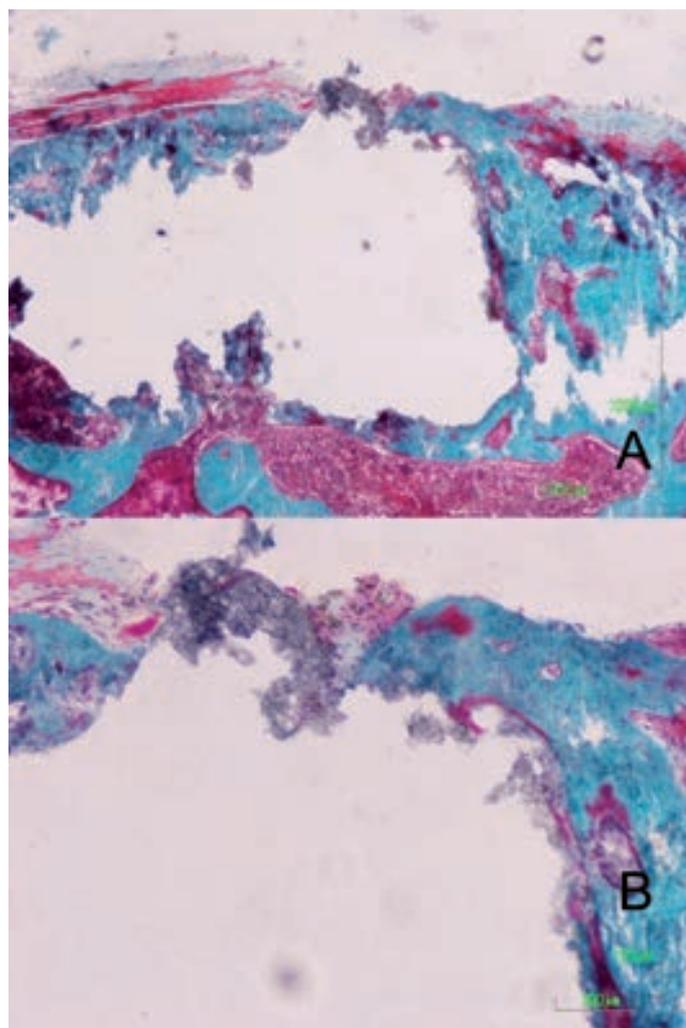


Fig. 4. A: Imagen de la cortical diafisaria con el trifosfato cálcico de color pardo, osteointegrado, rodeado por una capa fina de hueso neoformado. Grupo experimental. 3 semanas de evolución. Tricrómico de Goldner. B: Detalle de la fotografía anterior que muestra la superficie cortical ocupada parcialmente por el trifosfato cálcico, así como algunos macrófagos con fragmentos de cemento en su citoplasma. El hueso adyacente presenta una delgada banda de sustancia osteoide de color rojo. 3 semanas de evolución. Tricrómico de Goldner.

cción. Los animales a los que se les rellenó la cavidad con el sustitutivo óseo muestran en los cortes histológicos acúmulos de cemento rodeados en algunos segmentos por una fina franja de hueso, y en otros tejido conectivo (Fig. 4A y 4B). En aquellas zonas donde el cemento se encuentra delimitado por hueso neoformado (Fig. 4A) se presentan focalmente signos de actividad osteogénica (sustancia osteoide). En zonas donde el cemento está en contacto con el tejido conectivo es posible identificar macrófagos con gránulos de cemento en su interior (Fig. 4B). No se observaron signos inflamatorios, aparte de estos macrófagos, ni se encontra-

ron células multinucleadas. Asimismo, la médula ósea hematopoyética vecina no presentaba alteraciones relevantes. Los defectos óseos tratados con el sustitutivo y las MSC no presentaron diferencias significativas respecto a las cavidades que solo se trataron con el trifosfato cálcico. Se observan áreas con tejido conectivo y con actividad osteogénica, en un grado idéntico al anterior. De igual modo, no se observaron fenómenos inflamatorios, ni células multinucleadas, ni fenómenos de necrosis, ni alteraciones en la médula ósea adyacente.

Grupo 2b (experimental). Grupo constituido por los animales que fueron sacrificados a las seis semanas de la inter-

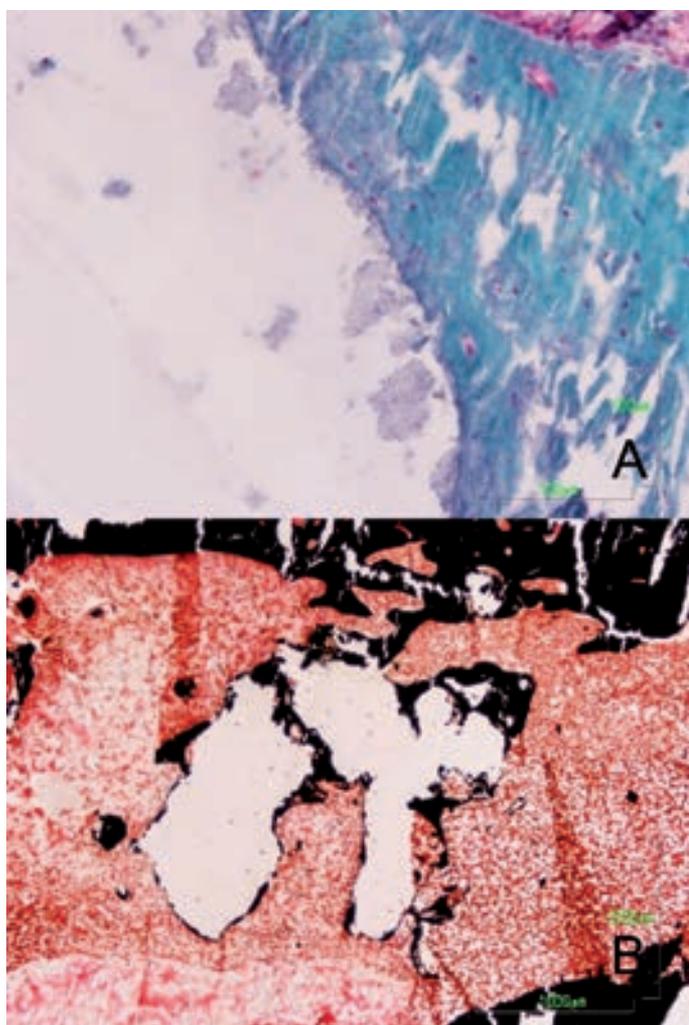


Fig. 5. A: Detalle que muestra la osteointegración del material sin transición de tejido conectivo entre KeraOS® y el hueso neoformado adyacente. Grupo 2b, 6 semanas evolución. Tricrómico de Goldner. B: Panorámica que muestra la osteointegración de KeraOS® junto con células madre. El trifosfato cálcico se observa rodeado por una fina capa de hueso neoformado. Médula ósea hematopoyética sin alteraciones. Grupo 2b, 6 semanas de evolución. Von Kossa.

vención. Las imágenes histológicas muestran que las zonas de hueso que rodean a los acúmulos de cemento presentan en algunas áreas un mayor espesor. En algunas zonas el cemento contacta con tejido conectivo. El hueso neoformado, en contacto directo con el cemento, es de tipo trabecular. No se observaron alteraciones inflamatorias, ni alteraciones medulares relevantes (Fig. 5A y 5B).

Grupo 2c (experimental). Grupo constituido por los animales que fueron sacrificados a las nueve semanas de la intervención. Los resultados muestran que, independientemente de la administración del trifosfato solo o en combinación con MSC, el comportamiento histológico fue similar al grupo 2b. Persisten los acúmulos de cemento en la cavidad medular, rodeada por una franja de tejido óseo neoformado. En algunos puntos persiste tejido conectivo en contacto con el cemento (Fig. 6A y 6B). No existen signos inflamatorios, ni alteraciones medulares relevantes.

I Discusión

Los resultados obtenidos no permiten afirmar diferencias de comportamiento biológico significativas en este modelo experimental entre los animales a los que se les administró un sustitutivo óseo (KeraOs®) y el mismo sustitutivo en combinación con MSC, ni tampoco al comparar estos mismos grupos con los controles de defecto óseo vacío. Aunque se demuestra actividad osteogénica en el caso de la asociación del trifosfato cálcico con MSC, los resultados histológicos no permiten afirmar que esta actividad sea especialmente relevante. Por otra parte, no se han observado fenómenos inflamatorios marcados, a excepción de los macrófagos encontrados en las primeras etapas, a las tres y seis semanas, y tampoco se han evidenciado células multinucleadas. El hueso neoformado en torno al sustitutivo óseo administrado no presenta actividad sintética en la etapa más tardía, correspondiente a las nueve semanas.

Estos hallazgos están en consonancia con algunas de las últimas publicaciones [10,11], donde Vahabi *et al.* recogen que no existen cambios en la regeneración ósea obtenida en un modelo canino en alveolos post-extracción, tanto con células madre en asociación con beta-fosfato tricálcico, como empleando hidroxiapatita bovina Bio-Oss®, siempre en comparación con un grupo control con un defecto óseo vacío. Sin embargo, los resultados iniciales de este estudio orientan hacia la utilización de un sustitutivo óseo en condiciones distintas a las empleadas, tal y como se afirma en otras publicaciones [12-15], que muestran cómo la actividad regenerativa de las células madre en el fémur de la rata es significativa cuando se utilizan asociaciones con factores de crecimiento y plasma rico en plaquetas.

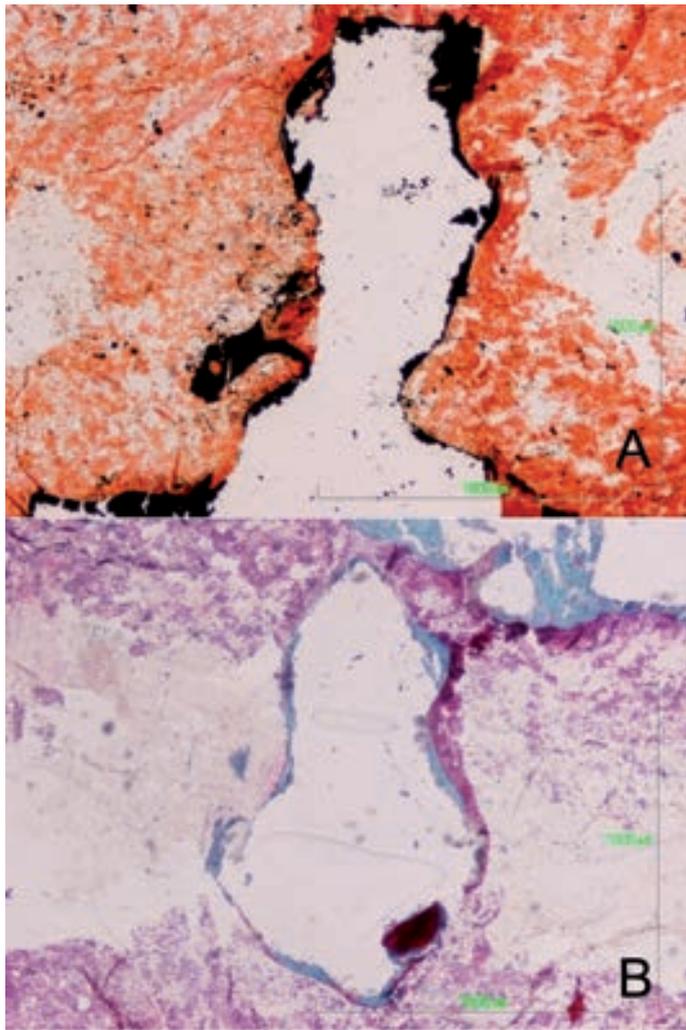


Fig. 6. A: Panorámica con la técnica de Von Kossa, que muestra el cemento rodeado por una fina franja de tejido óseo neoformado, aunque en algunas zonas se conserva la relación del KeraOS® con el tejido conectivo y la médula adyacente. Grupo 2c, 9 semanas de evolución. Von Kossa. B: Panorámica de un caso con KeraOS® y células madre que muestra la envoltura del trifosfato cálcico por tejido óseo neoformado de espesor similar al presente en la fotografía anterior. Grupo 2c, 9 semanas evolución. Técnica de Goldner.

En conclusión, es necesario realizar nuevas investigaciones perfeccionando el modelo experimental y fundamentalmente adaptando el sustitutivo óseo a los requerimientos en este caso de las células madre. El estudio pone de manifiesto la importancia de encontrar un transportador apropiado para las MSC con una degradación óptima y una superficie osteoconductiva, sobre el cual la regeneración del hueso pueda tener lugar. Todavía sigue siendo un reto encontrar el equilibrio correcto entre las propiedades biológicas y físicas del material de soporte. A pesar de que existen numerosos estudios demostrando el potencial de las MSC [16-22], en

el momento actual se pone en tela de juicio la calidad de muchas de estas publicaciones y de los resultados obtenidos [23], dejando en evidencia que es necesario potenciar la investigación en la fase experimental para poder dar el paso a la aplicación de la técnica en humanos. ■

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración del Laboratorio de Terapia Celular del Hospital Universitario de Salamanca, y del Departamento de Anatomía e Histología de la Universidad de Salamanca. Asimismo, agradecemos la financiación de FUNDACIÓN MAPFRE a través de las Ayudas Económicas a la Investigación que han hecho posible este proyecto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Plánka L, Starč D, Srnec R, Necas A, Gál P. New options for management of posttraumatic articular cartilage defects. *Rozhl Chir* 2008; 87:42-5.
2. Hernández-Alfaro F, Ruiz-Magaz V, Chatakun P, Guijarro-Martínez R. Mandibular reconstruction with tissue engineering in multiple recurrent ameloblastoma. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2012; 32:82-6.
3. Justesen J, K Stenderup, Kassem MS. Mesenchymal stem cells. Potential use in cell and gene therapy of bone loss caused by aging and osteoporosis. *Ugeskr Laeger* 2001; 163:5491-5.
4. Prósper F, Gavira JJ, Herreros J, Rábago G, Luquín R, Moreno J, *et al.* Cell transplant and regenerative therapy with stem cells. *An Sist Sanit Navar* 2006; 29(Suppl 2):219-34.
5. Mason C, Dunnill P. A brief definition of regenerative medicine. *Regen Med* 2008; 3:1-5.
6. Ringe J, Kaps C, Burmester GR, Sittlinger M. Stem cells for regenerative medicine: advances in the engineering of tissues and organs. *Naturwiss* 2002; 89:338-51.
7. Koc ON, Lazarus HM. Mesenchymal stem cells: heading into the clinic. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27:235-9.
8. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, *et al.* Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284:143-7.
9. Dominici M, Le BK, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, 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.
10. Jafarian M, Eslaminejad MB, Khojasteh A, Mashhadi Abbas F, Dehghan MM, Hassanizadeh R, *et al.* Marrow-derived mesenchymal stem cells-directed bone regeneration in the dog mandible: A comparison between biphasic calcium

- phosphate and natural bone mineral. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105:14-24.
11. Vahabi S, Amirizadeh N, Shokrgozar MA, Mofeed R, Mashhadi A, Aghaloo M, *et al.* A comparison between the efficacy of Bio-Oss, Hydroxyapatite tricalcium phosphate and combination of mesenchymal stem cells in inducing bone regeneration. *Chang Gung Med J* 2012; 35:28-37.
 12. Behnia H, Khojasteh A, Kiani MT, Khoshzaban A, Abbas FM, Bashtar M, *et al.* Bone regeneration with a combination of nanocrystalline hydroxyapatite silicagel platelet rich in growth factor, and mesenchymal stem cell: A histological study in rabbit calvaria. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2012; 115:7-15.
 13. Behnia H, Khojasteh A, Soleimani M, Tehranchi A, Atashi A. Repair of alveolar cleft defect with mesenchymal stem cells and platelet derived growth factors: A preliminary report. *J Craniomaxillofac Surg* 2012; 40:2-7.
 14. Khojasteh A, Baghaban Eslaminejad M, Nazarian H, Morad G, Dashti SG, Behnia H, *et al.* Vertical bone augmentation with simultaneous implant placement using particulate mineralized bone and mesenchymal stem cells: A preliminary study in rabbit. *J Oral Implantol* 2013; 39:3-13.
 15. Rai B, Teoh SH, Ho KH. An in vitro evaluation of PCL-TCP composites as delivery systems for platelet rich plasma. *J Controlled Release* 2005; 107:330-42.
 16. Akita S, Fukui M. Ectopic bone formation by human mesenchymal stem cells and osteogenic cytokines in a nude rat superficial Epigastric flap model. *Jap J Plastic Reconstr Surg* 2004; 47:983-92.
 17. Gu F, Amsed B, Neufeld R. Sustained delivery of vascular endothelial growth factor with alginate beads. *J Control Rel* 2004; 96:463-72.
 18. Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, Schwartz RE, Keene CD, Ortiz-Gonzales XR, *et al.* Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 2002; 418:41-9.
 19. Kruyt MC. Viable osteogenic cells are obligatory for tissue-engineered ectopic bone formation in goats. *Tissue Eng* 2003; 9:327-36.
 20. Lennon DP, Haynesworth SE, Arm DM, Baber MA, Caplan AI. Dilution of human mesenchymal stem cells with dermal fibroblasts and the effects on in vitro and in vivo osteochondrogenesis. *Dev Dyn* 2000; 219: 50-62.
 21. Marie PJ, Fromiguet O. Osteogenic differentiation of human marrow-derived mesenchymal stem cells. *Regen Med* 2006; 1:539-48.
 22. Minguell JJ, Erices A, Conget P. Mesenchymal stem cells. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001; 226:507-20.
 23. Mangano FG, Tettamanti L, Sammons RL, Azzi L, Caprioglio A, Macchi A, *et al.* Maxillary sinus augmentation with adult mesenchymal stem cells: a review of the current literature. *Oral Surg Med Oral Pathol Oral Radiol (in Press)*, 2013.

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.

Atlas

Epónimo asociado

Atlas: (latín del griego, Atlant, Atlas) o primera vértebra cervical, que soporta el peso de la cabeza y articula con el hueso occipital en la base del cráneo.

Biografía / mitología griega

Denominada así por Vesalio, fue tomado de la mitología griega del titán Atlas, hijo de Titán y Oceánida, quien fue encargado por Zeus para soportar el cielo sobre sus hombros en castigo por participar en la revuelta de los titanes en contra de los dioses. Otra historia afirma que Perseo, hijo de Zeus y Diana, convirtió a Atlas en una gran piedra, la montaña Atlas, sobre la cual descansaba el cielo.



Titán Atlas.

Karl Bragard. 1890-1973

Epónimos asociados

Las variantes de la maniobra de Laségue se conocen como:

Signo de Bragard: se realiza la maniobra de Laségue y se finaliza ejerciendo dorsiflexión del pie. La maniobra es positiva cuando se exagera o provoca dolor.

Signo meniscal de Bragard: para descubrir la lesión en la parte anterior del menisco interno o externo. Colocamos la rodilla en extensión y se buscan puntos dolorosos en la interlínea; estos se atenúan o desaparecen al realizar flexión.

Biografía

Ernest Charles Laségue (1816-1883) descubrió pero nunca describió el signo que lleva su nombre. El signo de Laségue fue publicado por uno de sus discípulos Jean Joseph Forst, en su tesis doctoral defendida en París en 1881. Al mismo tiempo, L.K. Lazareviç, en Belgrado, utilizaba la misma técnica, aunque la maniobra para diagnosticar la ciática fue descrita por primera vez por el neurólogo polaco J. Fajersztajn, quien también escribe de finalizar la maniobra haciendo la dorsiflexión del pie. Por otro lado, en Ginebra, el internista Maurice Roch observó el mismo fenómeno y lo denominó el «Lasègue del pie». Por lo tanto, el epónimo «signo de Bragard» para esta maniobra no es correcto.

Sin embargo, en su libro sobre la rodilla valga, de 1932, describió la maniobra meniscal, integrada por variaciones de diferentes movimientos articulares para encontrar signos que determinasen la lesión de menisco.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marquardt W. Karl Bragard. Z Orthop 1973; 111:338-9.
2. Karbowski K. [History of the discovery of the Lasègue phenomenon and its variants]. Schweiz Med Wochenschr 1984; 114:992-5.
3. Bragard K. Das genu valgum. Stuttgart, F. Enke, 1932.

Karl Chiari. 1912-1982

Epónimo asociado

Osteotomía pélvica de Chiari: para aumentar la cobertura de la cabeza femoral ósea.

Biografía

Procedente de una conocida dinastía de cirujanos austriacos, hijo de Richard Chiari, director del Hospital General de Linz, nieto de Ottokar Chairi, famoso laringólogo austriaco, y bisnieto de Johann Baptist Chiari, otro reconocido ginecólogo. Estudió en la Universidad de Viena, donde se graduó. Se doctoró en 1936 y durante un corto tiempo fue asistente de Eduard Pernkopf en el Instituto Anatómico, desde donde pasó a trabajar con Egon Ranzi. Al terminar la Segunda Guerra Mundial trabajó con Albert Lorenz, como él mismo decía, mientras faltaban médicos para dedicarse a la ortopedia. Siguiendo la tradición de la escuela de Alfred Lorenz, se dedicó a los problemas de la displasia congénita



Karl Chiari.

de cadera. Se habilitó en 1953 con un trabajo sobre prótesis acrílicas y se dieron a conocer sus primeras publicaciones sobre su osteotomía pélvica para cubrir la cabeza femoral luxada en la luxación congénita de cadera, aunque la primera publicación inglesa no llegaría hasta 1974. En 1962 fue el primer catedrático de cirugía ortopédica en la Universidad de Viena y jefe de la Clínica Ortopédica Universitaria en Viena, institución donde permaneció hasta su muerte. En 1960 fue presidente de la Sociedad Alemana de Cirugía Ortopédica y miembro electo de la International Hip Society. Entre 1964 y 1973 fue presidente de los cirujanos ortopédicos austriacos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chiari K. Ergebnisse mit der Beckenosteotomie als Pfannendachplastik. *Z Orthop* 1955; 87:14-26.
2. Chiari K. Medial displacement osteotomy of the pelvis. *Clin Orthop Rel Res* 1974; 98:55-71.
3. Endler F. [Prof. Karl Chiari on his 60th birthday]. *Wien Med Wochenschr* 1972; 122:407-8.
4. Lange M. [60th anniversary of Prof. Dr. Karl Chiari]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1972; 110:277-80.
5. Meznik F. Karl Chiari. *Obituary. Int Orthop* 1982; 6:139.

George Cierny, III MD. 1947-2013

Epónimo asociado

Clasificación de Cierny-Mader: sistema de estadiaje y algoritmo de tratamiento de la osteomielitis.

Biografía

Nacido en San Diego (EE.UU.), se graduó en la facultad de medicina de la Universidad de California, Berkeley, en 1969. Realizó su residencia en Texas y desde el principio se interesó por el tratamiento de las fracturas de alta energía. Efectuó una estancia en oncología músculo-esquelética con Enneking, en la Universidad de Florida, Gainesville. Tras su traslado al departamento de cirugía ortopédica de la Universidad de Texas, en Galvestone, combinó su trabajo de reconstrucciones oncológicas y el tratamiento de las infecciones músculo-esqueléticas que le llevó a publicar, junto con Jon Mader, su conocida clasificación. Fue jefe de servicio y profesor en la Emory University, de Atlanta, hasta su definitivo traslado a San Diego, donde se dedicó exclusivamente al tratamiento de las infecciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cierny G 3rd, Mader JT, Penninck JJ. A clinical staging system for adult osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res* 2003; 414:7-24.
2. Patzakis MJ, Wongworawat MD. In Memoriam: George Cierny, III MD (1947–2013). *Clin Orthop Relat Res* 2013; 471:3100-1



George Cierny.



Niels Lauge-Hansen.

Niels Lauge-Hansen. 1899-1976

Epónimo asociado

Clasificación (genética) de las fracturas de tobillo: basada en el mecanismo de producción de las fracturas del tobillo según la posición del pie y su movimiento con relación a la pierna.

Biografía

Radiólogo danés, del Central Hospital, en Randers, que desarrolló una clasificación según el mecanismo de producción de las fracturas de tobillo. Realizó sus experimentos sobre cadáveres para determinar las fuerzas necesarias para producir cada tipo de fractura y consideró que el mecanismo de supinación-eversión era el más frecuente. Entre 1959 y 1961 trabajó en Seúl (Corea del Sur), donde fue nombrado miembro honorario de la Asociación coreana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hansen NL. Fractures of the ankle. III. Genetic roentgenologic diagnosis of fractures of the ankle. *AJR* 1954; 71:456-71.
2. Hansen NL. The development and the embryonic anatomy of the human gastro-intestinal tract: a new basis for the study of anomalies of the gastro-intestinal tract. Eindhoven, Centrex Publishing Co, 1960.
3. Hansen NL. Ankelbrud I. Genetisk diagnose og reposition. Munksgaard, København, 1942.

4. Hansen NL. «Ligamentous» ankle fractures. Diagnosis and treatment. *Acta Chir Scand* 1949; 97:544.

Ernest Juvara. 1870-1933

Epónimos asociados

Técnica de Juvara para el hallux valgus: osteotomía diafisaria oblicua.

Técnica de Putti-Juvara para el tratamiento de tumores óseos malignos: consiste en la resección del tumor y la realización de una artrodesis de la articulación afectada.

Orificio retrocondíleo de Juvara: por donde discurre el nervio auriculotemporal para alcanzar la arteria maxilar interna

Ligamento de Legueu-Juvara: fibras verticales profundas de la aponeurosis central de la palma de la mano.

Músculo de Rouget-Juvara: esfínter externo del esfínter esofágico inferior

Biografía

Médico rumano que obtuvo su doctorado con la tesis *Anatomía de la región ptérido-maxilar* (1894) en París, donde trabajó inicialmente en el laboratorio de anatomía patológica del profesor Poirier y posteriormente con Duplay. A su regreso a a Rumania fue ayudante de Ionescu, trabajando al mismo tiempo en el laboratorio de anatomía topográfica. En 1912 ocupó la plaza de profesor de cirugía ortopédica en Bucarest, desarrollando instrumentos como



Ernest Juvara.

el fijador externo para las fracturas de tibia, las sujeciones metálicas para la osteosíntesis o un sistema para estabilizar las fracturas de la metáfisis proximal de la tibia. En 1910 fue nombrado miembro de la Academia Nacional de Cirugía de Francia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palade R. Ernest Juvara: omul si opera. Ed Acad (Buc); 1992.
2. Angelescu N, Popa E. Ecoles chirurgicales roumaines de tradition française. e-memoires de l'Académie de Chirurgie 2007; 6:23-30.

Émile Letournel. 1927-1994

Epónimo asociado

Clasificación de Letournel-Judet: para las fracturas de acetábulo.

Biografía

Nació en la isla de Saint-Pierre-et-Miquelon, por lo que algunos decían que era francés y norteamericano. Estudió en el Liceo francés de Edimburgo gracias a una beca del Gobierno galo. Finalizados sus estudios de medicina en París, acudió a Robert Judet por indicación de un amigo. Judet le solicitó cartas de recomendación de las que Letournel carecía, pero consiguió ser admitido para una estancia de seis meses, que luego se convirtieron en 12, y finalmente fue ayudante en la clínica privada de Judet y



Émile Letournel.

profesor asociado. Siguió trabajando con Judet hasta que éste se retiró definitivamente en el año 1978. Judet le confió dar solución a las fracturas de cotilo, que con el aumento de los accidentes de tráfico empezaban a ser todo un problema. Se interesó por diversos campos de la cirugía ortopédica, desarrolló una prótesis de rodilla en 1968 y describió una técnica de artrodesis escápula-humeral para pacientes que padecían miopatía fascio-escápulo-humeral. Para un mejor acceso a las fracturas de cotillo desarrolló abordajes quirúrgicos, Judet combinaba el método Kocher con el Langebeck, pero Letournel desarrolló después el abordaje ilio-inguinal y más tarde el ilio-femorral. También desarrolló técnicas de reducción y de osteosíntesis. Su pasión fue seguir la evolución de todos los pacientes.

Letournel fue jefe del departamento de Cirugía ortopédica en el Centro Médico Quirúrgico de la Port de Choisy, en el sureste de París, hasta su jubilación en 1993. Fueron famosos sus cursos teóricos y con cirugías programadas en directo, además de las estancias de un día en el famoso instituto anatómico Fer à Moulin. Los cursos terminaban con una clásica cena, llamada de la corbata negra, y solían finalizar con Letournel cantando *La prune* y, por supuesto, *La marseillesa*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Helfet DL. Professor Emile Letournel. Orthop Rev 1994; (Suppl:5-6).
2. Johnson EE, Matta JM, Mayo KA, Mast JW, Martimbeau C. A tribute to Émile Letournel, MD (1927-1994). Clin Orthop Rel Res 1995; 310:281-2.
3. Judet R, Judet J, Lanzetta A, Letournel E. [Fractures of the acetabulum. Classification and guiding rules for open reduction]. Arch Ortop. 1968; 81:119-58. (italiano)
4. Judet R, Judet J, Letournel E. Fractures of the acetabulum: classification and surgical approaches for open reduction. J Bone Joint Surg (Am) 1964; 46:1615-46.
5. Judet R, Judet J, Letournel E. [Fractures of the acetabulum] Acta Orthop Belg 1964; 30:285-93. (Francés).
6. Letournel E. [Surgical management of hip joint-acetabulum fractures]. Langenbecks Arch Chir 1966; 316:422-37. (Aleman)
7. Letournel E. Acetabulum fractures: classification and management. Clin Orthop Relat Res 1980; 151:81-106.
8. Letournel E. Pelvic fractures. Injury. 1978; 10:145-8.



Antoine Louis.

Antoine Louis. 1723-1792

Epónimo asociado

Ángulo de Louis: ángulo que forman el manubrio y el mango del esternón, visto lateralmente.

Biografía

Cirujano y fisiólogo francés. Profesor de fisiología y pionero en el nacimiento de la medicina legal. En 1749 presentó las diferencias entre los signos de la muerte natural y el suicidio, que todavía hoy se estudian. Diseñó un prototipo de guillotina, aunque sería el ingeniero alemán Schmidt el primero en construirla, en París. Joseph Guillotin, profesor de anatomía, estaba incluido en el comité. La máquina se conoció inicialmente como Louissette o Louison en memoria de Antoine Louis, pero la prensa la acabó denominando como guillotina. Cuando Guillotin falleció, sus sucesores cambiaron su apellido para que no se les asociase con el mortal instrumento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amin NF, Uddin MM, Haque AQMA, Hossain MM. Interesting life stories of some great eponymous anatomists. AKMMC J 2012; 3:20-3.

Hermann Matti. 1879-1941

Epónimos asociados

Técnica de Matti: (con el añadido de Russe) para el tratamiento de las pseudoartrosis de escafoides.

Pinza de Matti: pinzas dentadas y bloqueables.

Biografía

Médico suizo que trabajó en hospitales militares alemanes durante la Primera Guerra Mundial, donde adquirió experiencia quirúrgica y traumatológica de la cual surgió su famoso manual *Fracturas óseas y su tratamiento: un libro de texto para estudiantes y médicos*. Una vez finalizada la contienda bélica, Suiza dispuso hospitales para los prisioneros de guerra en Lucerna y Friburgo, dirigidos por Hans Brun y Clement respectivamente, y donde trabajaron cirujanos suizos como Hermann Matti, de Berna, Carl Schlatter y Hans Hoessly, de Zúrich, Friedrich de Quervain, de Basilea, o Charles Julliard, de Ginebra.

Matti publicó en 1918 su artículo para la estabilización extrarticular tras la rotura del ligamento cruzado anterior con un doble injerto de fascia lata cruzando el espacio articular interno de la rodilla. Esta técnica fue muy seguida posteriormente con numerosas modificaciones.

En 1936 dio a conocer su técnica para la pseudoartrosis del escafoides carpiano, que fue completada por Otto Russe del servicio de traumatología de la Universitätsklinik de Innsbruck, quien popularizó el abordaje volar del escafoides carpiano para desarrollar la técnica de Matti con el objetivo de mejorar la visualización de algunas fracturas de escafoides y evitar así la estilectomía radial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Draenert MO. Swiss contributions to war surgery during the Great War. Clin Orthop Relat Res 2013; 471:2712-25.
2. Matti H. Kriegschirurgische Beobachtungen und Erfahrungen (Fortsetzung). Correspondenzblatt Schweizer Aerzte 1915; 65:801-18.
3. Matti H. Die Knochenbrueche und ihre Behandlung. Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte. Vol. I. Die Allgemeine Lehre von den Knochenbrüchen und ihre Behandlung. Berlin, Germany: Julius Springer, 1918.
4. Matti H. Ersatz des gerssenen vorderen Kreuzbandes durch extraartikuläre freie Faszentplantation. Munch Med Wschr 1918; 17:451-2.

5. Matti H. Technik und Resultate meiner Pseudoarthrosenoperation. Zentralbl Chir 1936; 63:1442-53.
6. Russe O. Fracture of the carpal navicular. Diagnosis, non-operative treatment and operative treatment. J Bone Joint Surg 1960; 42-A:759-68.

Minerva

Epónimo asociado

Enyesado tipo Minerva: corsé de yeso utilizado para inestabilidades cervicales altas.

Biografía / mitología griega

Minerva (griego, Atenea), la diosa de la sabiduría, creció de la cabeza de Júpiter (Zeus), que había sido golpeada por Vulcano (Hephaestus).



Minerva.

Karl Nicoladoni. 1847-1902

Epónimos asociados

Signo de Nicoladoni: también conocido como signo de Branham y signo de Nicoladoni Israel Branham, es la diseminación de las pulsaciones del corazón como respuesta a la compresión manual de una fístula arterio-venosa.

Técnica de Nicoladoni: para la corrección de las deformidades del pie.

Biografía

Nació en Viena (Austria), donde estudió y se doctoró. Se formó con Von Dürnheim y Teodoro Billroth. Sus plazas docentes estuvieron en Innsbruck (1881) y Graz (1885). Publicó el libro *La torsión en la escoliosis. Un estudio anatómico*. En otra publicación lanzó la posibilidad de trasplantar el segundo dedo en las amputaciones del pulgar. Estuvo especialmente interesado en el tratamiento de la escoliosis, efectuó trasplantes de pulgar y un caso de trasplante en un joven con amputación del pulgar de una transferencia del segundo dedo del pie. También desarrolló técnicas urogenitales y gastrointestinales para el tratamiento del divertículo esofágico y la torsión del cordón espermático, intentando realizar una gastroenterostomía.

Como cirujano fue de los primeros en realizar una resección en bloque del riñón y glándula suprarrenal, pero también comenzó con las transposiciones musculares. Reconocido por sus tratamientos pioneros de la escoliosis, luxaciones y fracturas. Es especialmente recordado por sus novedosas técnicas de las deformidades del pie. Efectuó una detallada clasificación de las deformidades graves del pie y sus técnicas de tratamiento para el pes calcaneus y el pie equino-varo paralítico. Murió de un infarto de miocardio a los 55 años de edad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gurunluoglu R, Shafighi M, Huemer GM, Gurunluoglu A, Piza-Katzer H. Carl Nicoladoni (1847–1902). Professor of Surgery. Ann Surg 2004; 239:281-92.



Karl Nicoladoni.

tesis *Patología y tratamiento del hallux valgus*. Se habilitó en 1899 en la Universidad de Graz y trabajó en el Instituto de Anatomía Patológica de Viena. Discípulo de Nicoladoni, fue profesor en Graz, jefe de cirugía en Greifswald (Königsberg) y, finalmente, en Leipzig, en 1911, donde estuvo hasta su jubilación en 1937. Fue un excelente y conocido cirujano general que aportó contribuciones en muchos campos, especialmente en patología articular, cirugía abdominal, pulmonar y de la glándula tiroidea. Fue el primer cirujano en utilizar ozono para eliminar bacterias, método que había aprendido del suizo E. A. Fisch; también introdujo las suturas de magnesio en la cirugía neuro-vascular y realizó trabajos experimentales en animales para hacer anastomosis con túbulo reabsorbibles de magnesio. Utilizó los tallos de grosella para drenar los abscesos cerebrales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kühnel K, Seifert V. [Erwin Payr and his contributions to neurosurgery]. *Zentralbl Neurochir* 1998; 59:27-35.
2. Payr E. Beitrage zur Technik der Blutgefass und Nervennaht nebst Mittheilungentiber die Verwendung eines resorbierbaren Metalles in der Chirurgie. *Arch Klin Chir* 1900; 62:67-93.
3. Schwokowski CF. [On the 50th anniversary of the death of Erwin Payr (1871-1946)]. *Zentralbl Chir* 1996; 121:335-9.

Friedrich Daniel von Recklinghausen. 1833-1910

Epónimo asociado

Enfermedad de Von Recklinghausen o neurofibromatosis tipo 1: enfermedad de carácter hereditario autosómico dominante; grupo de alteraciones neurocutáneas multisistemáticas que afectan a los derivados neuroectodérmicos y mesenquimales. Clínicamente los pacientes manifiestan neurofibromas, manchas color café con leche y el iris pigmentado (nódulos de Lisch). Además, es característica la escoliosis torácica, las anomalías costales y los orificios neurales más grandes.

Biografía

Nació en Gutersloh (Alemania). Comenzó sus estudios en Bonn en 1882, continuó luego en Würzburgo y finalizó su doctorado en Berlín en 1855. Von Recklinghausen escribió una de las primeras publicaciones sobre la hemocromatosis e introdujo este término en la terminología médica. En 1862, mientras ayudaba a Rudolf Virchow, publicó traba-



Friedrich Daniel von Recklinghausen.

jos identificando los leucocitos; estableció la técnica de la tinción con plata para teñir las uniones celulares. Trabajó con Julius Friedrich Cohnheim (1839-1884) estudiando la migración de los leucocitos y el proceso de inflamación. Von Recklinghausen escribía tanto en alemán como en latín. Tras terminar sus estudios con Virchow, viajó a Viena, Roma y París, volviendo en 1858 a Berlín, donde trabajó en el Instituto Virchow de Anatomía Patológica hasta 1864. En Königsberg (actualmente Polonia) fue contratado como catedrático por un periodo corto, adelantando así en su carrera académica. En 1872 regresó a Würzburgo, pero fue nombrado definitivamente profesor en Estrasburgo, siendo designado rector de su universidad, donde permaneció hasta su muerte en 1910.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brand RA. Biographical sketch: Friedrich Daniel von Recklinghausen, MD (1833-1910). *Clin Orthop Relat Res* 2011; 469:1225-6.
2. Ferner RE, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1 (NF1): Diagnosis and management. *Handb Clin Neurol* 2013; 115:939-55.
3. Meyer CA, Vagal AS, Seaman D. Put your back into it: Pathologic conditions of the spine at chest CT. *Radiographics* 2011; 31:1425-41.
4. Mohammed T-LH, Saettele MR, Saettele T, Patel V, Kanne JP. Eponyms in cardiothoracic radiology: Part I-Neoplasms. *Curr Probl Diagn Radiol* 2014; 43:91-8.
5. Ton J, Stein-Wexler R, Yen P, *et al.* Rib head protrusion into the central canal in type 1 neurofibromatosis. *Pediatr Radiol* 2010; 40:1902-9.



Jacques-Louis Reverdin.

Jacques-Louis Reverdin. 1842-1929

Epónimos asociados

Injerto de piel de Reverdin o *pinch graft*: Injerto libre de piel tomado de una zona sana para ser implantado en áreas faltas de cobertura epitelial.

Aguja de Reverdin: para ser utilizada en urología y pasar a través de ella la sutura, con una ranura cuya apertura y cierre se controla con un mango, para asegurar el control de los pedículos viscerales (Figura 1).

Osteotomía de Reverdin para el hallux valgus: originalmente fue descrita como una técnica, que tras extirpar la eminencia interna de la cabeza del primer metatarsiano, se efectuaba una osteotomía distal oblicua, con cuña interna, del primer metatarsiano. Ha sufrido diferentes modificaciones (Green, Laird, Todd) aunque la más utilizada actualmente es la propuesta por Isham, y se suele acompañar de otros gestos (Figura 2).



Fig. 1.

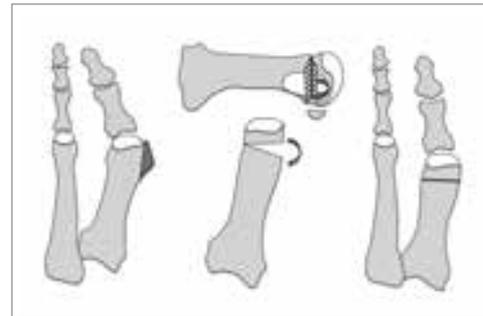


Fig. 2.

Biografía

Cirujano suizo nacido en Cologny. Estudió en París y trabajó en los famosos hospitales parisinos de La Pitié (con Goselin), Saint Louis (con Guérin) y Lariboisière, así como en Necker con Jean Casimir Guyon (1831-1920); volvió a Ginebra, donde fue nombrado jefe de cirugía en el Hospital Cantonal.

En 1869 realizó el primer injerto libre de piel. El trasplante de piel no se popularizó hasta que Reverdin utilizó delgadas trozos de epitelio como injerto cuando trabajaba en 1872 en el Hospital Necker bajo la dirección de Felix Jacques Guyon. En 1870 defendió su tesis doctoral *Etude sur l'uréthrotomie interne*, aportando las experiencias de 63 cirugías realizadas con su maestro Guyon y ganando el premio Civiale y la medalla de bronce de la Facultad de Medicina de París.

Con su primo Augusto Reverdin (1848-1908) observó el mixedema que se producía como una complicación tardía cuando se extirpaba la glándula tiroides, que publicaron en 1882. Hubo cierta discusión con otro cirujano suizo, Emilio Teodoro Kocher, sobre quién fue el primero en notar que no se debía extirpar la glándula tiroides completamente. Es, sin embargo, recordado por la aguja que diseñó, luego fabricada por Felix Demareux y posteriormente modificada por Augusto Reverdin (1848-1908) y su hijo Alberto Reverdin (1881-1929).

Se retiró en 1910 y se dedicó al estudio de las mariposas, escribiendo importantes trabajos como miembro fundador y presidente de la Sociedad Lepidopterológica de Ginebra. Es autor de 45 trabajos sobre la clasificación y características de varias especies de mariposas, y donó su colección de mariposas, sus libros y más de 10.000 preparaciones microscópicas de sus estudios al Museo de Historia Natural. Falleció en Pregny en 1929 a los 86 años de edad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fariña-Pérez LA. Jaques-Louis Reverdin (1842-1929): The surgeon and the needle. Arch Esp Urol. 2010; 63:269-74.
2. Isham SA. The Reverdin-Isham procedure for the correction of hallux abducto valgus. A distal metatarsal osteotomy procedure. Clin Podiatr Med Surg 1991; 8:81-94.
3. Reverdin JL. Greffe epidermique-Experience faite dans le service de M. le docteur Guyon, á l'hópital Necker. Bull Soc Imp de Chir de Paris 1869; 10:511-5. Reimpreso en: Plast Reconstr Surg 1968; 41:79-82.
4. Reverdin J. De la derivation en dehors du gros orteil (hallux valgus, vulg. «oignon», «bunions», «Ballen») et de son traitement chirurgical. Trans Internat Med Congr 1881; 2:406-12.
5. Reverdin J. Anatomic et operation de l'hallux valgus. Int Med Congr 1881; 2:408

Henrik Samuel Conrad Sjögren. 1899-1986

Epónimo asociado

Síndrome de Sjögren o síndrome de Gougerot-Houwer – Sjögren o enfermedad de Von Mickulicz-Gougerot-Houwer - Sjögren: enfermedad crónica autoinmune, exocrinopatía inflamatoria que afecta a mujeres postmenopaúsicas (80-90%) o a mujeres jóvenes después de una menopausia artificial.

Biografía

Oftalmólogo sueco graduado en medicina en el Instituto Karolinska en 1922. En 1927 obtuvo su título y se casó, al poco tiempo, con María Hellgren, hija de un famoso oftalmólogo de Estocolmo. En 1925, trabajando en el Serafi-merlassarettet, estudió una paciente de 49 años con «su» síndrome. Pronto recopiló, trabajando en otro hospital, cuatro casos más, que publicó en 1930. En 1933 defendió su tesis doctoral, *Zur Kenntnis der keratoconjunctivitis sicca*, que no obtuvo el grado de excelencia deseado, lo cual le cerró su carrera académica. Sin embargo, con la publicación en inglés, en 1943, de la patología, pronto se le concedió el epónimo.

En 1925, el dermatólogo francés Henri Gougerot (1881-1955) había descrito tres casos de atrofia de glándula salivar asociada a sequedad en los ojos, boca y vagina. Houwer (1927) y Wissmann (1932) notaron la unión de queratoconjunctivitis seca y artritis. También las observaciones parciales del síndrome por parte del cirujano austro-po-



Henrik Samuel Conrad Sjögren.

laco Johann von Mikulicz-Radecki (1850-1905) se asociaron al síndrome.

En 1938, Sjögren comenzó a trabajar en un hospital de Jönköping, donde desarrolló el primer servicio de oftalmología en Suecia. Posteriormente, en 1951, recibió el nombramiento de profesor adjunto en la Universidad de Goteborg y en 1957 el de profesor honorario.

No debe confundirse con Karl Gustaf Torsten Sjögren, otro científico sueco que describió el síndrome de Sjögren-Larsson.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Al About K, Al About A. Eponyms in the dermatology literature linked to the oral disorders. Our Dermatol Online. 2013; 4:247-50.

Karl Gustaf Torsten Sjögren. 1859-1939

Epónimos asociados

Síndrome de Marinesco-Sjögren-Garland: enfermedad congénita rara que presenta ataxia espinocerebelar, cataratas congénitas, hipertensión, disartria, baja estatura, dentadura anormal, cabello frágil y fino, retardo mental y deformidades esqueléticas.

Síndrome de Sjögren-Larsson: ictiosis congénita asociada con oligofrenia y paraplejia espástica.

Síndrome de Graefe-Sjögren: retinitis pigmentaria, ataxia espinocerebelar y sordera



Karl Gustaf Torsten Sjögren.

Biografía

Karl Gustaf Torsten Sjögren, psiquiatra y genetista, fue un pionero de la psiquiatría moderna en Suecia. Estudió el bachiller en Estocolmo y se licenció en la Universidad de Upsala, obteniendo el título de doctor en la Universidad de Lund en 1931. Entre 1922 y 1927 trabajó en diferentes puestos como neurólogo, psiquiatra e internista en Estocolmo. Entre 1935 y 1945 fue jefe del departamento de psiquiatría y director médico del Hospital Sahlgrenska, en Gotemburgo. En 1945 ocupó la cátedra de psiquiatría en el Instituto Karolinska. En 1951 fue nombrado miembro de la Academia de las Ciencias sueca. Además, fue consultor de la OMS para los temas de psiquiatría. Pero entre sus muchas contribuciones científicas están los síndromes que llevan su nombre.

Antonio Maria Valsalva. 1666-1723

Epónimos asociados

Maniobra de Valsalva: para explorar el sistema parasimpático. Consiste en hacer una inspiración forzada contra la glotis abierta o cerrada, pero con la boca y nariz cerradas, aproximando las cuerdas vocales (como cuando tosemos). La intención inicial de Valsalva era expulsar el pus del oído medio y mejorar la hipoacusia. Esta maniobra puede ser espontánea, como ocurre al toser o defecar, o también provocada. Aumenta la presión intratorácica e intraabdominal, disminuye la frecuencia cardíaca y el retorno venoso y au-

menta la presión venosa. Sin embargo, es ampliamente utilizada en la medicina de hoy, tanto para aclarar síntomas o reacciones en el paciente, como para tratamiento en el caso de la taquicardia supraventricular, donde aumenta el tono vagal. También se utiliza cuando existe bloqueo del oído durante un descenso de altura y en la investigación de hernias de la pared abdominal o de anomalías vasculares venosas, como el varicocele.

Seno de Valsalva, seno de Petit, seno de Morgagni (*sinus aortae*): es cada una de las dilataciones entre la pared de la arteria aorta y las valvas semilunares de la válvula aórtica. En dos de estos senos se originan las arterias coronarias.

Ligamentos de Valsalva o ligamentos auriculares: son tres (anterior, superior y posterior) y ayudan a mantener el pabellón auricular en su posición.

Músculo de Valsalva o músculo del tragus: banda de fibras musculares verticales de la superficie externa del trago de la aurícula.

Antro de Valsalva o antro mastoideo.

Tenias de Valsalva: tres bandas en las cuales se fijan las fibras musculares del intestino grueso, excepto el recto.

Biografía

Nació en Imola (Italia). Su padre, Pompeo Pini, era joyero y adoptó el apellido Valsalva por ser el lugar original de su familia. Sus primeras enseñanzas en humanidades, matemáticas y ciencias naturales las recibió de los jesuitas, quienes le ayudaron a despertar el interés por la morfología de los animales y los insectos. En la Facultad de Medicina de la Universidad de Bolonia tuvo clases de anatomía con



Antonio Maria Valsalva.

Marcello Malpighi, uno de los pioneros en el uso del microscopio, que logró importantes observaciones sobre la estructura microscópica en animales y plantas. Valsalva se convirtió pronto en uno de sus alumnos predilectos. Se graduó de médico y filósofo en 1687 con la disertación *Sobre la superioridad de la doctrina experimental*.

Nada más terminar sus estudios, ante la peste aparecida en Bolonia, fue nombrado inspector de salud pública. A los 39 años, en 1705, fue nombrado profesor de anatomía de la Universidad de Bolonia y poco más tarde presidente de la Academia de Ciencias. Apasionado de la experimentación, su contribución a la medicina fue muy importante. Se encerraba, siempre que podía, en el laboratorio de anatomía, donde investigó sobre distintos tipos de secreciones purulentas que probaba él mismo; así descubrió que el exudado de la gangrena era muy ácido e irritaba las papilas gustativas. Fue muy querido por sus alumnos, uno de los cuales, Giovanni Battista Morgagni, publicó muchos de los trabajos de Valsalva.

En 1704 publicó *De aure humana tractatus (Tratado sobre el oído humano)*, obra que marcó una nueva forma de hacer medicina basada en la anatomía, la fisiología y la patología. De hecho, Valsalva fue el primero en establecer la división del oído en sus segmentos externo, medio e interno, y en este libro describe la maniobra que lleva su nombre.

Con sus investigaciones contribuyó decisivamente al manejo de los aneurismas, estudió la nefrectomía en animales, inventó instrumentos quirúrgicos y trabajó en diversas áreas que posteriormente se denominarían oftalmología, otorrinolaringología, oncología e incluso psiquiatría. Fue de los primeros en defender que los pacientes psiquiátricos requerían de un trato humanitario. Además, Valsalva reunió a lo largo de su vida los hallazgos patológicos encontrados en los enfermos que llegaban a la sala de autopsias. A su muerte, en 1723, el material fue confiado a Morgagni, quien empezó a desarrollar el *De sedibus*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Antonio Maria Valsalva (1666–1723). Valsalva maneuver. JAMA 1970; 211:655.
2. Choudhry N, Rao RC. Valsalva Retinopathy. N Engl J Med 2014; 370.
3. García D, García C. Valsalva mucho más que una maniobra. Antonio Maria Valsalva (1666-1723). Rev Méd Chile 2006; 134:1065-8.

4. Rehan K, Triaridis S. A short biography on the life of the dedicated anatomist: Valsalva. JPMG 2004; 50:314-5.
5. Yale SH. Antonio Maria Valsalva (1666-1723). Clin Med Res 2005; 3:35-8.

Thomas Willis. 1621-1675

Epónimo asociado

Polígono de Willis: círculo arterial en la base del cerebro.

Biografía

Fue uno de los hombres más prominentes de la medicina del siglo XVII. Además de la descripción del círculo arterial que lleva su nombre, acuñó los términos de tálamo óptico, núcleo lentiforme y cuerpo estriado.

Willis describió en 1659 la epidemia de tifus y las fiebres tifoideas, así como la tosferina, la meningitis, la narcolepsia y la parálisis general. Reconoció que la histeria no era una enfermedad uterina, sino que tenía origen cerebral. Describió por primera vez la fiebre puerperal.

La vida de Willis empezó a cambiar el 14 de diciembre de 1650 cuando, acompañado por un médico apellidado Petty, revisó el cadáver de Anne Green, prisionera de 22 años de edad, empleada en el hogar de *sir* Thomas Read, en Oxfordshire. Anne fue, posiblemente, seducida por el nieto de *sir* Thomas, quien la abandonó cuando quedó embarazada. Tuvo un parto prematuro en el que falleció su hijo, cuyo cuerpo escondió, aunque fue finalmente encontrado. Fue

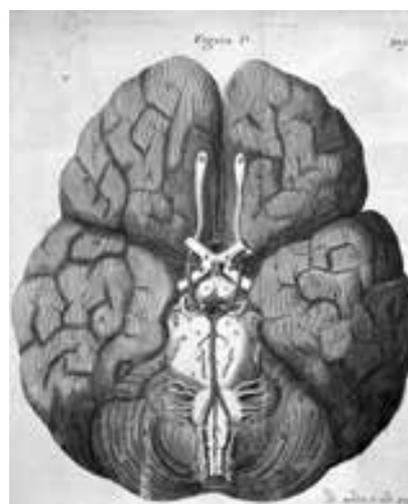


Fig. 1.

acusada de darle muerte y sentenciada a morir en la horca en Oxford. Tras el ahorcamiento, estuvo colgada durante media hora hasta que fue declarada muerta y colocada en un féretro. Cuando Willis y Petty, en el domicilio de éste, abrieron el féretro para realizar su disección, comenzaron a escuchar un extraño sonido procedente de la garganta del supuesto cadáver, que comenzó a respirar. Se enrojecieron sus brazos y piernas, abrió los ojos y comenzó a sangrar. A las 12 horas empezó a hablar. Al día siguiente respondía a las cuestiones que se le planteaban y a los cuatro días comenzó a comer sólidos. Al mes estaba completamente restablecida. El tribunal indultó a Anne Green, que recuperó su libertad. La joven regresó a su casa, llevando consigo siempre el féretro donde había estado alojada. Se casó y tuvo tres hijos, viviendo 15 años después de su fallida ejecución. Willis, por su parte, se sintió muy afectado en su vida personal: seis de sus ocho hijos murieron antes de la adolescencia y su primera esposa falleció en 1670.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amin NF, MM Uddin MM, Haque AQMA, Hossain MM. Interesting life stories of some great eponymous anatomists. AKMMC J 2012; 3:20-3.

Presentamos la campaña Juega Seguro

El Presidente de FUNDACIÓN MAPFRE, Antonio Huertas, presenta, junto a Sergio Ramos, José Antonio Camacho y Rubén de la Red, este proyecto, que incluye una *app* que da a conocer los 11 pasos necesarios para intentar reanimar a un deportista cuando sufre una parada cardiorrespiratoria.

FUNDACIÓN MAPFRE ha presentado recientemente en Madrid la campaña Juega Seguro, cuyo objetivo es la prevención de la muerte súbita en el fútbol. Esta iniciativa está promovida por la Fundación en colaboración con la Federación Internacional de Fútbol Asociado (FIFA) y el Centro Médico de Excelencia FIFA Ripoll y De Prado, y cuenta con el aval de la Sociedad Española de Medicina de Emergencias (SEMES).

Se estima que en España se producen cada año entre 100 y 120 fallecimientos por muerte súbita entre las personas que practican deporte con intensidad, y que a nivel internacional la frecuencia puede alcanzar un caso al mes entre jugadores profesionales de fútbol. La falta de estadísticas es una de las incertidumbres que rodean a la muerte súbita por parada cardíaca, oscilando las estimaciones en función de los estudios y países.

El Dr. Luis Serratos, experto en Medicina Deportiva del Centro Médico Ripoll y De Prado, señaló que las causas de la muerte súbita por parada cardíaca se suelen producir por predisposición genética en jugadores jóvenes menores de 35 años, mientras que a partir de esta edad aumenta la incidencia de muertes provocadas por cardiopatía isquémica. Este es uno de los motivos por los que, antes de la práctica deportiva regular, es muy recomendable seguir un reconocimiento médico preventivo de calidad.

La campaña Juega Seguro tiene un doble objetivo: aumentar en la sociedad el conocimiento sobre esta circunstancia, y sobre las medidas preventivas y hábitos saludables para una buena salud cardiovascular, y dar a conocer la forma adecuada de efectuar la resucitación cardiopulmonar en caso de desvanecimiento en el terreno de juego, hasta la llegada de las asistencias sanitarias de emergencia.

El primer hito de Juega Seguro ha sido la presentación de la campaña junto con la aplicación para dispositivos móviles CPR11, que enseña al usuario en 11 pasos la forma correcta y efectiva de efectuar una resucitación cardiopulmonar, así como el uso del desfibrilador en caso de estar disponible, hasta la llegada de los equipos de emergencia. En la mayor parte de instalaciones deportivas aún no están disponibles los desfibriladores automáticos de emergencia (DESA), motivo por el cual es de gran importancia que to-

dos los implicados (entrenadores, árbitros, servicios sanitarios y los propios deportistas) entrenen con la *app* CPR11 de forma previa a que se produzca un desvanecimiento.

En el desarrollo técnico de la *app*, que ha tenido lugar durante el año 2014, han participado los doctores Luis Serratos, de la Clínica Ripoll y De Prado, Efraim Kramer, Director de la División de Medicina de Emergencias de la FIFA, y Juan González Armengol, de SEMES. Esta campaña ha contado desde su inicio con el apoyo de la FIFA y forma parte de su programa F-MARC de prevención de la muerte súbita y otras emergencias médicas en el terreno de juego.

En el acto de presentación, que tuvo una gran cobertura de medios de comunicación, participaron Antonio Huertas, Presidente de FUNDACIÓN MAPFRE; Sergio Ramos, capitán del Real Madrid C.F.; José Antonio Camacho, exseleccionador del equipo nacional de fútbol; Efraim Kramer, Director de la División de Medicina de Emergencias de la FIFA; y Rubén de la Red, exjugador profesional de fútbol que sufrió en primera persona una parada cardiorrespiratoria en el terreno de juego.

Antonio Huertas destacó en la presentación que la campaña quiere servir para «concienciar a todos los actores participantes, y a la sociedad en general, de la importancia de la prevención y de llevar un estilo de vida saludable, controlando los factores de riesgo que pueden contribuir a



Antonio Huertas, con Efraim Kramer y Sergio Ramos (a su derecha) y José Antonio Camacho y Pedro Luis Ripoll (a su izquierda), se dirige a los asistentes durante la presentación de la campaña.



Antonio Huertas, Presidente de FUNDACIÓN MAPFRE, junto a varios participantes en la campaña, durante la presentación oficial de la misma.

la enfermedad isquémica». Señaló, además, que «la atención en los primeros minutos en los que se produce una parada cardiorrespiratoria es esencial para la supervivencia de los deportistas y para la reducción de las secuelas».

La campaña cuenta con un equipo de embajadores entre los que, además de Sergio Ramos y José Antonio Camacho, figuran Joaquín Caparrós, Aitor Ocio, José Eduardo Albácar, Paco Alcácer, Ferrán Coromina, Carlos Kameni, Miguel García, Mikel Rico, Sergio Sánchez, Javier Turienzo, Verónica Boquete, Sonia Bermúdez, Javier Chica y Rubén de la Red, quienes prestarán su imagen y su voz para impulsar este ambicioso proyecto, que pretende llegar a millones de personas.

El impacto de la presentación de la campaña y la *app* en las redes sociales ha sido importante, llegando en los primeros días a través de Twitter a más de 16 millones de usuarios. La aplicación, de descarga gratuita, ha recibido más de 15.000 descargas en las dos primeras semanas tras su presentación. |



Conoce el vídeo de la campaña en www.salaprensa.fundacionmapfre.org/JUEGA_SEGURO_VIDEO.mp4

Para más información: <http://www.juegaseguro.org/>

La Reina Doña Letizia, comprometida con la campaña Mujeres por el Corazón de FUNDACIÓN MAPFRE

Su Majestad preside en Madrid el acto de presentación de este proyecto, cuyo objetivo es informar a la mujer sobre la importancia de cuidar la salud cardiovascular

FUNDACIÓN MAPFRE, la Fundación Pro CNIC y la Comunidad de Madrid presentaron recientemente, en presencia de Su Majestad la Reina Doña Letizia, la campaña Mujeres por el Corazón.

Se trata de una iniciativa que promueven estas tres entidades con el objetivo principal de informar a la población acerca de la importancia del reconocimiento precoz de los síntomas y de la necesidad de mantener un estilo de vida saludable que contribuya a reducir el impacto de la enfermedad cardiovascular en la mujer, que a día de hoy es la principal causa de mortalidad femenina de nuestro país.

En el acto de presentación de la campaña, celebrado en la sede la Comunidad de Madrid, participaron el Presidente de FUNDACIÓN MAPFRE, Antonio Huertas; el Presidente de la Comunidad de Madrid, Ignacio González; y Valentín Fuster, en representación de Fundación Pro CNIC.

Antonio Huertas destacó que «las mujeres deben aprender a reconocer las señales de aviso, y buscar ayuda médica con prontitud». Además, subrayó que FUNDACIÓN MAPFRE ha tenido siempre la convicción de que una de las principales formas de contribuir a la mejora de la salud es



Doña Letizia pronunció unas palabras en las que animó a las mujeres a preocuparse por el cuidado de su corazón.



Doña Letizia, junto a Antonio Huertas, Ignacio González, Valentín Fuster y Susana Camarero, Secretaria de Estado de Servicios Sociales e Igualdad.

la sensibilización y la educación de la sociedad; «por ello, nos dirigimos de forma directa a la población a través de campañas como esta», dijo.

Por su parte, Valentín Fuster puso de manifiesto que, aunque la concienciación de las mujeres ha mejorado considerablemente en los últimos 30 años, «queda mucho camino por recorrer», ya que «las mujeres, sobre todo, a partir de la mediana edad, distan mucho de estar protegidas».

Doña Letizia se encargó de cerrar el acto con unas palabras en las que animó a todas las mujeres a preocuparse más por cuidar su corazón, pese a la falta de tiempo o las responsabilidades profesionales y familiares, con consejos como comer adecuadamente, descansar lo suficiente, evitar el sedentarismo y no fumar.

La campaña, avalada por el director general del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), el Dr. Valentín Fuster, incluye una guía práctica para la salud cardiovascular de la mujer, bajo el título *Cuidate Corazón*, que informa sobre los síntomas de la enfermedad cardiovascular en la mujer y ofrece consejos saludables. ■

Más información en la página web www.mujeresporcorazon.org

Concedemos más de 700.000 euros en Ayudas a la Investigación

Fallo de la convocatoria de ayudas Ignacio Hernando de Larramendi, cuyo objetivo es impulsar la realización de proyectos de investigación en las áreas de salud, prevención, seguros y previsión social

FUNDACIÓN MAPFRE ha concedido recientemente las 50 Ayudas a la Investigación Ignacio Hernando de Larramendi y la Beca Primitivo de Vega de Investigación, por un importe total de 765.000 euros.

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

De las 50 ayudas concedidas, 40 se destinarán a proyectos de salud y prevención de riesgos personales e incendios, y 10 investigarán en temas relacionados con el seguro y la previsión social.

La Beca Primitivo de Vega, que reconoce un trabajo científico en el área de atención a las personas mayores, se ha concedido en esta ocasión a Carles Codina, del Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Suñer, por el proyecto «Diseño e implementación de una aplicación de teléfono móvil como herramienta de atención farmacéutica en pacientes crónicos».

A esta convocatoria, que finalizó a finales del pasado mes de octubre, se han presentado más de 500 proyectos relacionados con estas materias.

Ayudas a la Investigación Ignacio Hernando de Larramendi 2014

Salud y Prevención

Reunido el Comité de Valoración de las diferentes áreas de Salud y Prevención para valorar los 404 proyectos presentados a la convocatoria de Ayudas a la Investigación Ignacio Hernando de Larramendi 2014, se propone la concesión de 40 ayudas a las siguientes personas y proyectos:

- Álvarez Zárate, José Manuel
Empresa promotora de la salud: la importancia de los factores psicosociales.
Instituto de Ergonomía SAU.
- Alzate Yepes, Teresa
Percepciones sobre educación para la salud y educación alimentaria y nutricional de las comunidades académicas de las Escuelas de Nutrición y Dietética de la Universidad



de Antioquia (Colombia) y de la Universidad Nacional de Córdoba (Argentina).

Universidad de Antioquia (Colombia).

- Aranaz Andrés, Jesús María

Evaluación de la utilización hospitalaria en pacientes aislados: impacto de un brote por enterobacterias productoras de carbapenemasas.

Hospital Universitario Ramón y Cajal.

- Benavent Merchán, María Teresa

Estudio e interpretación de medidas geodésicas y geofísicas aplicadas al establecimiento del peligro volcánico en la isla de El Hierro.

Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Matemáticas.

- Borda Mas, Mercedes

Emotional eating y estrés laboral: hacia entornos y hábitos de trabajo saludables.

Universidad de Sevilla.

- Castaño Gómez, Ana María
Atención a personas con discapacidad en situaciones de urgencia y emergencia.
Grupo de Trabajo de Educación, Discapacidad, Emergencia y Seguridad (GEDES).
- Chanovas Borrás, Manel
Participación del paciente en su seguridad: diseño y validación de un cuestionario de evaluación de la seguridad percibida y elaboración de recomendaciones para involucrar al paciente.
Fundación por la Investigación, Docencia e Innovación en Seguridad del Paciente.
- Colado Sánchez, Juan Carlos
Efecto sobre parámetros de composición corporal, metabólicos, inmunológicos, estrés oxidativo, de bienestar y funcionales al entrenar con diferentes dispositivos de resistencia a altas intensidades en adultos mayores.
Universidad de Valencia.
- Corella Piquer, Dolores
Efecto de una dieta mediterránea hipocalórica y promoción de la actividad física en obesidad y parámetros relacionados. Influencia de la variabilidad genética en la respuesta a un programa de prevención.
Universidad de Valencia.
- Fajardo Bullón, Fernando
Análisis de la adicción a internet y al móvil, salud mental y cyberbullying en universitarios españoles, portugueses y brasileños.
Universidad de Extremadura.
- Fernández Montero, Alejandro
II proyecto de promoción de salud Universidad de Navarra: implantación y evaluación de un programa de actividad física y alimentación en el ámbito universitario.
Universidad de Navarra.
- Franco Tejero, Manuel
Estrategia participativa de prevención de la obesidad: estudio photovoice del entorno alimentario en Villaverde, Madrid.
Universidad de Alcalá.
- García Estévez, Laura
Estudio intervencional del ejercicio físico en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama triple negativo.
Fundación Hospital de Madrid.
- García Verdugo, José Manuel
Aplicación de la resonancia magnética con tensor de difusión y tractografía cerebral en ictus para la valoración del daño neurológico.
Universidad de Valencia.
- Gómez Vásquez, Lina Margarita
Las redes sociales como vehículo para educar sobre prevención y salud.
Universidad del Este (Puerto Rico).
- González Bueso, Mari Vega
Programa conjunto de intervención psicológica y competencia familiar para jóvenes con adicciones tecnológicas y sus familiares.
AIS PRO-JUVENTUD.
- González Pais, María del Carmen
Protocolo para la detección de la simulación en daño psíquico tras accidentes de tráfico.
Recursos. Gabinete de Psicología.
- González-Cutre Coll, David
Efectos fisiológicos y psicológicos de un programa de actividad física en pacientes bariátricos.
Universidad Miguel Hernández.
- Iglesias Durán, Manuel José
Educación para la prevención de riesgos y resolución de siniestros.
Servicio Provincial de Prevención y Extinción de Incendios (SEPEI). Diputación Provincial de Cáceres.
- Leiva Salinas, Carlos
Intervención para la disminución de la radiación para la seguridad del paciente.
Universidad de Virginia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe.
- López Farre, Antonio
Asociación de alteraciones en genes relacionados con riesgo de obesidad con el desarrollo de patología cardiovascular y/o cáncer. Estudio obesigen.
Instituto Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC).
- Martí del Moral, Amelia
Sendo 2015: proyecto piloto.
Universidad de Navarra.
- Medina Gómez, Gema
Papel de tejido adiposo marrón en la prevención de la obesidad: efectos del ejercicio y la restricción calórica.
Universidad Rey Juan Carlos.
- Miguel Castro, Marta
Ciencia y gastronomía para mejorar la salud. Utilización

de hidrolizados de clara de huevo para la obtención de snacks con propiedades saludables.

Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación.

■ Navarro Sandoval, Cleyber

Gestión de la seguridad del paciente y denuncias judiciales por responsabilidad profesional sanitaria, estudio para la prevención de incidentes y eventos adversos.

División Clínico Forense de Lima - Ministerio Público (Perú).

■ Perea Pérez, Bernardo

Sistema de valoración de daños y perjuicios causados en el ejercicio profesional de la odontología, derivados de la responsabilidad profesional. La aplicabilidad en Brasil.

Universidad Complutense de Madrid.

■ Púmar Méndez, María Jesús

La toma de decisiones de enfermería en el cuidado basado en protocolos.

Universidad de Navarra.

■ Ramos García, José Ángel

Hábitos alimenticios en los niños de educación básica de Tijuana, una mirada social de las condiciones de familia y escolares. Caso: primaria Josefa Ortiz de Domínguez.

Escuela Primaria Federal Josefa Ortiz de Domín (México).

■ Redel Macías, María Dolores

Respuesta del ser humano a la vibración derivada de actividades de construcción en entornos residenciales.

Universidad de Córdoba.

■ Rodríguez Borrego, María Aurora

El patrón cronobiológico como factor causante de caídas en la población mayor de 65 años.

Fundación para la Investigación Biomédica de Córdoba.

■ Rodríguez Sánchez, Cristina

Servicios de localización y guiado en situaciones de emergencia para personas con discapacidad.

Universidad Rey Juan Carlos.

■ Sánchez Ramos, Celia

Fatiga visual por el uso de pantallas de dispositivos (smartphones, tablets, ordenadores).

Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Óptica y Optometría.

■ Sánchez Reche, Ana María

Evaluación de los riesgos domésticos durante la actividad

del baño en bebés y niños pequeños (BATHRISK).

Asociación de Investigación de la Industria del Juguete, Conexas y Afines (AIJU).

■ Sanz Herranz, Yolanda

Diseño de estrategias de prevención de la obesidad mediadas por interacciones entre la dieta y el microbioma intestinal.

Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos.

■ Terceros Almanza, Luis Juan

Simulación clínica. Desarrollo de una herramienta para el entrenamiento de equipos de atención inicial en trauma grave.

Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario 12 de Octubre.

■ Toledano Muñoz, Adolfo

Valoración del daño cerebral mediante resonancia magnética funcional en anosmias neurosensoriales como herramienta para detectar factores pronósticos de recuperación espontánea y desarrollar un tratamiento basado en neurorrehabilitación.

Hospital Universitario Fundación Alcorcón / Universidad Rey Juan Carlos.

■ Valdiglesias García, Vanessa

Evaluación de la influencia de la actividad física en el proceso de envejecimiento mediante el empleo de biomarcadores genéticos e inmunológicos.

Universidade da Coruña.

■ Varela Moreiras, Gregorio

Valoración del estado nutricional en un grupo de población infantil con enfermedad celiaca.

Universidad San Pablo CEU. Departamento de Ciencias Farmacéuticas y de la Salud.

■ Vargas Baquero, Eduardo

Evaluación de la función sexual en una población de mujeres con lesión medular comparada con un grupo control de mujeres no lesionadas y su utilidad en la valoración del daño corporal.

Hospital Nacional de Paraplégicos de Toledo.

■ Zych, Izabela

Adicción a las nuevas tecnologías: el papel de las competencias emocionales e inteligencia emocional.

Universidad de Córdoba. I

Educando en hábitos de vida saludable

La campaña Vivir en Salud llega a más de 100.000 escolares

Uno de los mayores retos en promoción de la salud es el cambio de hábitos. Por eso, la educación desde edades tempranas es clave para conseguir una sociedad que incorpore en su día a día criterios de autocuidado de la salud.

La campaña Vivir en Salud, desarrollada por FUNDACIÓN MAPFRE, tiene como objetivo trasladar este mensaje a los escolares de entre 6 y 12 años. Para ello desarrolla talleres educativos de forma presencial en las escuelas, en los que se incide de forma lúdica en la alimentación saludable y la actividad física regular como factores fundamentales para la prevención de las enfermedades no transmisibles.

Durante el año 2014 la campaña ha llegado a más de 100.000 niños de España (Cataluña, Comunidad Valenciana, Galicia, Huelva, Sevilla, San Fernando, Cádiz, Dos Hermanas, Pamplona), Puerto Rico, El Salvador, Brasil, Argentina, Paraguay, Malta y Turquía. |



Más información sobre la campaña en www.vivirensalud.com

FUNDACIÓN MAPFRE en el Maratón de Valencia

Organización de talleres sobre hábitos de vida saludable

En el marco del Maratón Internacional de Valencia, celebrado el 16 de noviembre en esta ciudad, FUNDACIÓN MAPFRE ha colaborado con la Fundación Trinidad Alfonso y el Ayuntamiento de Valencia en la organización de talleres educativos sobre alimentación y ejercicio, una Miniolimpiada y la Minimaratón infantil. Estos eventos tuvieron lugar durante la mañana del 15 de noviembre, dentro del programa de actividades anexas al Maratón.

En los talleres, los asistentes pudieron aprender a preparar un desayuno saludable, conocieron la diferencia entre los distintos grupos de alimentos y sus propiedades, y desarrollaron el trabajo en equipo dentro de una actividad deportiva. La Fundación colaboró además con la Fundación Municipal del Deporte del Ayuntamiento de Valencia en la organización de la Minimaratón y la Miniolimpiada. En total, más de 1.500 niños participaron en estas actividades.

Además, se contó con la presencia de la Caravana de Educación Vial, que durante varios días ha dispuesto de un



aula donde los escolares de 3º, 4º, 5º y 6º de primaria han recibido sesiones teóricas, impartidas por monitores especializados, sobre las normas que deben cumplir peatones, conductores y viajeros. Tras la teoría se realizaron sesiones prácticas con karts, donde se trabajaron situaciones reales que los más pequeños pueden encontrar en su día a día. |

FUNDACIÓN **MAPFRE**

www.fundacionmapfre.org