

# Trauma

Vol 25 n° 3 Julio/Septiembre 2014

ISSN: 1888-6116

FUNDACIÓN MAPFRE

## ÍNDICE | CONTENTS

121

¿Existe correlación clínica o radiológica a la existencia de inflamación detectable histológicamente en el disco lumbar herniado? Resultados de una serie consecutiva de pacientes operados de hernia discal lumbar

Is there a clinical or radiological correlate to the histological evidence of an inflammatory infiltrate in the herniated disc? Results of a consecutive series of patients surgically treated of herniated lumbar disc

MUNARRIZ P M, LAÍN A, CASTAÑO-LEON A M, ET AL

127

Caracterización de células madre de núcleo pulposo de disco intervertebral cervical y comparación con células de médula ósea de los mismos pacientes

Characterization of stem cells from nucleus pulposus of cervical intervertebral disc and compared with bone marrow cells from the same patients

LÓPEZ GONZÁLEZ D, GONZÁLEZ DÍAZ R, ORTEGA R, ET AL

136

Paraplejía traumática a nivel dorsal: alteraciones morfológicas de la médula espinal a largo plazo

Traumatic paraplegia at thoracic level: Long-term morphological alterations in spinal cord

VAQUERO J, ZURITA M, AGUAYO C

143

Chemobrain: ¿podemos hablar de un daño cerebral adquirido por quimioterapia?

Chemobrain: Can we consider an acquired brain injury from chemotherapy?

CHICLANA G, FERRÉ NAVARRETE F, LÓPEZ-TARRUELLA S, ET AL

150

Diferencias en el rendimiento y biomecánica del salto en jugadoras de balonmano femenino de élite con o sin reconstrucción previa del LCA. Un estudio basado en sensores inerciales

Jumping performance and biomechanical differences among elite female handball players with or without previous ACL reconstruction: An ISU based study

SETUAIN I, MILLOR N, IZQUIERDO M

157

Comparación analgésica postquirúrgica de la infiltración corticoanestésica y la anestésica pura tras menisectomía artroscópica de rodilla

Postoperative pain comparison between steroids anesthetic infiltration, and pure anesthetic infiltration after arthroscopic knee menisectomy

FERNÁNDEZ DÍAZ J, GARCÍA-MIGUEL SÁNCHEZ C, ÁLVAREZ CASTRO A, ET AL

161

Fractura-avulsión bilateral simultánea de la tuberosidad tibial anterior

Simultaneous anterior tibial tubercle avulsion fracture

NATERA L, GARCÍA A, GONZÁLEZ JC

164

El ejercicio aeróbico moderado evita la disfunción endotelial y neuronal producida por una dieta rica en grasas en arteria mesentérica de rata

Aerobic exercise training avoids endothelial and neuronal dysfunction produced by a high fat diet in rat mesenteric artery

SASTRE E, CARACUEL L, BALFAGON G, ET AL

174

Epónimos (16)

FORRIOL F



# Trauma

**Editor:** Antonio Guzmán Córdoba.

**Director:** Francisco Forriol Campos.

**Consejo de redacción:** Javier Alonso Santos, Ángel de Benito Córdón, 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.

## Presente y futuro de las fundaciones

F. Forriol

Las fundaciones son organizaciones sin ánimo de lucro que dedican su patrimonio a fines de interés general para beneficiar a colectivos genéricos de personas. El pasado 1 de octubre se celebró la II edición del día europeo de fundaciones y donantes con el lema «Contigo somos mas», y es que viendo el listado de las fundaciones englobadas en la Asociación Española de Fundaciones (AEF) se aprecia cómo realizan actividades beneficiosas e interesantes para el bien social. Es mucho lo que se ha conseguido gracias a las fundaciones. Así, los museos, la reconstrucción de edificios, pinturas o códices; el conocimiento y desarrollo de aspectos complejos; la formación profesional; la investigación de enfermedades raras o la ayuda a los más necesitados, así como las becas y premios a los profesionales de mayor prestigio, se han conseguido gracias a las misiones fundacionales.

Muchas de las fundaciones trabajan en el área de la salud y se dedican, de forma general o específica, a diferentes objetivos según lo establecido en sus propios estatutos. Bastantes tienen como misión la investigación científica participando en proyectos, promoviendo grupos científicos o laboratorios de investigación o desarrollando grandes proyectos multidisciplinarios. Están involucradas con los profesionales para conseguir resultados que mejoren las condiciones de vida de los pacientes o de la población en general. En otros casos, las fundaciones desarrollan productos con la intención de educar

a la sociedad para mejorar la salud, bien de las personas en desarrollo, educación infantil, o a grupos de población determinados para conseguir una mejor calidad de vida que procure un desarrollo sin discapacidades que interfieran en las relaciones laborales y sociales. Prevenir se convierte de esta forma en la misión de la fundación. Este planteamiento no es exclusivista, pues los programas de educación pueden ir dirigidos a los profesionales, los cuales se relacionan con personas y pacientes, o dirigirse a una población general mucho más amplia y a veces indeterminada e, incluso, en áreas geográficas y niveles de vida muy distintos.

El trabajo de las fundaciones es necesario y ha contribuido al avance y desarrollo de los países occidentales; cada una ha buscado su nicho de interés para no interferir con otras acciones, aumentando así la repercusión de los efectos y cubriendo todas las necesidades de la sociedad, y cuentan con el apoyo de la Administración para implementar las acciones de manera que se utilicen todos los cauces establecidos para llegar a más profesionales y ciudadanos que se puedan beneficiar de estos recursos. Sirvan estas líneas para recordar y reconocer la labor realizada por el sector fundacional, especialmente en el campo de la salud, muchas veces callado y en un segundo plano pero sin la cual muchos proyectos y avances no se hubieran producido. Una muestra de ello es la larga trayectoria de esta revista, *Trauma FUNDACIÓN MAPFRE*. ■

## ¿Existe correlación clínica o radiológica a la existencia de inflamación detectable histológicamente en el disco lumbar herniado? Resultados de una serie consecutiva de pacientes operados de hernia discal lumbar

Is there a clinical or radiological correlate to the histological evidence of an inflammatory infiltrate in the herniated disc? Results of a consecutive series of patients surgically treated of herniated lumbar disc

Munarriz P M, Laín A, Castaño-León A M, Martínez-Pérez R, Cepeda S, Paredes I, Lagares A

Servicio de Neurocirugía y Neuropatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

Esta investigación ha sido financiada por FUNDACIÓN MAPFRE

### Resumen

**Objetivo:** Establecer la relevancia clínica de la presencia de infiltrados de células inflamatorias evidenciables histológicamente en muestras de hernias de disco lumbares operadas.

**Material y método:** Se obtuvieron muestras de discos lumbares de 50 pacientes operados de forma consecutiva durante el año 2012. Se recogieron los datos clínicos y epidemiológicos de los pacientes antes de la cirugía, el tiempo de evolución de los síntomas, así como la presencia de radiculopatía, déficits neurológicos y la exploración. Se estableció el carácter extruido o contenido de la hernia en RM. Se estableció la presencia y cuantía de celularidad condrocitaria como signo de degeneración discal.

**Resultados:** Aunque casi todas las muestras reflejaban proliferación condrocitaria, la presencia de infiltrados inflamatorios o neovascularización fue escasa. La presencia de inflamación se relacionó invariablemente con la formación de nuevos vasos en el disco, no relacionándose con ninguna variable clínica o radiológica.

**Conclusión:** No hay relación entre la presencia de infiltrados inflamatorios y los datos clínicos registrados. La presencia de infiltrados inflamatorios en el interior del disco herniado no tiene relación ni con la degeneración discal ni con la producción de clínica dolorosa.

**Palabras clave:**

Hernia discal lumbar, inflamación, histología, infiltrado inflamatorio.

### Abstract

**Objective:** To establish the clinical relevance of the histological evidence of inflammatory cell infiltrates in surgical samples of operated lumbar disc hernia.

**Material and method:** Surgical samples, clinical, and epidemiological data were obtained from 50 patients consecutively operated on of lumbar disc herniation during 2012 were obtained. Also the MR appearance as extruded or contained hernia was recorded. All samples were processed using hematoxylin-eosin staining and different histological parameters were determined such as the presence and quantity of chondrocytes present in the disc as a sign of disc degeneration.

**Results:** Even though the majority of samples examined showed signs of disc degeneration, such as the presence of chondrocyte proliferation, the evidence of neovascularisation or inflammatory infiltrates was scarce. The presence of inflammatory infiltrates was invariably related to the presence of neovascularisation. However, the presence of inflammatory infiltrates was not related to any radiological or clinical variable.

**Conclusion:** There is no relation between the presence of inflammatory infiltrates and the clinical data registered. The presence of histological evidence of inflammation in herniated lumbar disc tissue is not related to disc degeneration or the presence of pain.

**Key words:**

Lumbar disc herniation, inflammation, histology, inflammatory infiltrates.

---

#### Correspondencia

A Lagares

Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense de Madrid, Crta Andalucía km 5,4, 28041 Madrid, España.

## Introducción

El dolor radicular es una de las más frecuentes formas de dolor neuropático y es provocado por la compresión de una raíz en el canal espinal, debido a una hernia discal o a una raquiostenosis. El dolor radicular puede ser extremadamente debilitante para el paciente. Esta condición se caracteriza por la presencia de un dolor irradiado a lo largo del territorio del que depende dicha raíz espinal. Se calcula que en torno a un 1% de los adultos se ven afectados por dicha condición. La hernia discal, la causa más frecuente de radiculopatía, es el resultado de la degeneración del disco lumbar y de la presencia de una ruptura del anulus fibroso que permite su protrusión. La degeneración discal es un fenómeno normal con la edad y no siempre se asocia con dolor lumbar o radicular. De hecho, es un hallazgo frecuente en Resonancia Magnética (RM) o necropsia en hasta un 90% de los pacientes por encima de los 50 años.

El mecanismo por el cual la hernia discal produce radiculopatía es discutido. Se aceptan dos grandes mecanismos: el de la compresión mecánica y la reacción inflamatoria. Este último ha sido objeto de gran número de investigaciones, sobre todo en relación a la presencia o ausencia de reacción inflamatoria sobre el propio disco herniado [1-4].

Aunque hay algunas descripciones en la literatura sobre la existencia de infiltrados inflamatorios verificados en el análisis histológico de las hernias discales verificadas quirúrgicamente, la frecuencia del hallazgo ha sido sujeto de controversia. Algunos investigadores señalan que la presencia de una reacción inflamatoria en relación a la hernia discal es un factor de primer orden en el desarrollo de radiculopatía y dolor ciático [5]. Se podría especular que, como en otras reacciones inflamatorias, se produciría en un primer momento una infiltración del tejido herniado por neutrófilos, seguido en los momentos más crónicos por un infiltrado en el que predominarían los macrófagos.

En la mayor parte de los trabajos en los que se intenta establecer la presencia de un infiltrado inflamatorio en las biopsias discales, se describe un infiltrado celular compuesto por macrófagos y linfocitos T [4][6-9]. Esto es debido a que en la mayor parte de los casos, las hernias discales se operan en un momento crónico de su evolución. En el disco herniado las células inflamatorias migran a través de las paredes vasculares de vasos neoformados en el interior de la herniación y por ello probablemente la presencia de vasos podría ser sinónimo de la presencia de un componente inflamatorio.

Se pretende establecer la presencia de evidencia histológica de inflamación en una serie de pacientes operados de

hernia discal de forma consecutiva y ponerla en relación con los hallazgos radiológicos asociados con la degeneración discal y sus consecuencias sobre el cuerpo vertebral y la clínica de los pacientes.

## Material y métodos

En este estudio prospectivo se incluyeron todos los pacientes operados en el Hospital 12 de Octubre de Madrid de hernia discal lumbar en el año 2012. Todos los pacientes fueron operados por primera vez (no se incluyeron reintervenciones) de una hernia de disco monosegmentaria. El procedimiento quirúrgico estándar fue una discectomía convencional. Esta se realizó mediante flavectomía y hemilaminectomía y en un pequeño número de casos mediante laminectomía. La raíz nerviosa se encontró comprimida en todos los casos. Todos los pacientes fueron explorados previamente a la cirugía, registrándose tanto variables epidemiológicas como relacionadas con la exploración. Así, se registró el nivel de la herniación, la presencia o ausencia de déficits neurológicos tanto motores como sensitivos, la distribución del dolor, la afectación de reflejos y la presencia de dolor irradiado en la maniobra de Lassegue. La presencia de inflamación sistémica fue descartada mediante la velocidad de sedimentación y la fórmula leucocitaria en sangre periférica preoperatoria. Se registró también el tiempo de evolución de los síntomas hasta la cirugía.

Las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes se muestran en la Tabla 1. La edad media de la serie fue de 47 años. Los pacientes fueron intervenidos tras un periodo medio de inicio de los síntomas de nueve meses (rango: 1 - 48 meses). La mayor parte de los pacientes fueron intervenidos de un disco lumbar en los niveles L5-S1 o L4-L5, presentando casi todos una radiculopatía clínica significativa cuando se realizó la intervención. La mayor parte de los pacientes presentaban signo de Lassegue preoperatorio. Un tercio de los pacientes presentaba un disco extruido radiológicamente.

Desde el punto de vista radiológico, todos los pacientes fueron estudiados mediante RM preoperatoria. Se estableció el carácter extruido, contenido o migrado del disco lumbar enfermo y al mismo tiempo se establecieron mediante dos observadores independientes los grados de degeneración discal radiológicos siguiendo la clasificación de Pfirmann y la afectación de los cuerpos vertebrales por alteraciones espondiloartrósicas siguiendo la clasificación de Modic.

Todos los especímenes de hernia discal extirpados fueron fijados en solución de paraformaldehído al 10% y se proce-

**Tabla 1.** Variables clínicas, radiológicas e histológicas en los 50 pacientes incluidos en la serie

Variables clínicas	
Edad (Media, DE)	47 (12)
Duración de la clínica(Media, DE)	9 (11)
Varones	26 (52%)
Nivel afectado	
L5-S1	18 (36%)
L4-L5	18 (36%)
Otro	14 (28%)
Radiculopatía	47 (94%)
Lassegue positivo	35 (70%)
Déficit motor	11 (22%)
Déficit sensitivo	16 (32%)
Reflejo afectado	14 (28%)
Variables radiológicas	
Disco extruido	18 (36%)
Disco contenido	32 (64%)
Presencia de cambios de Modic	4 (8%)
Variables histología	
Condrocitos agrupados	
+	21 (42%)
++	21 (42%)
+++	8 (16%)
Presencia de vasos	6 (17%)
Presencia de inflamación	4 (11%)

saron para hematoxilina eosina. Desde el punto de vista anatomopatológico se estudiaron diferentes parámetros, entre ellos: 1. La presencia y cuantía de celularidad en el

disco lumbar por la presencia de agregados de condrocitos, estableciéndose una gradación de su presencia en forma de agregados celulares; 2. La presencia de vasos neoformados en el interior del disco; 3. La presencia de infiltrados inflamatorios en las muestras de disco herniado.

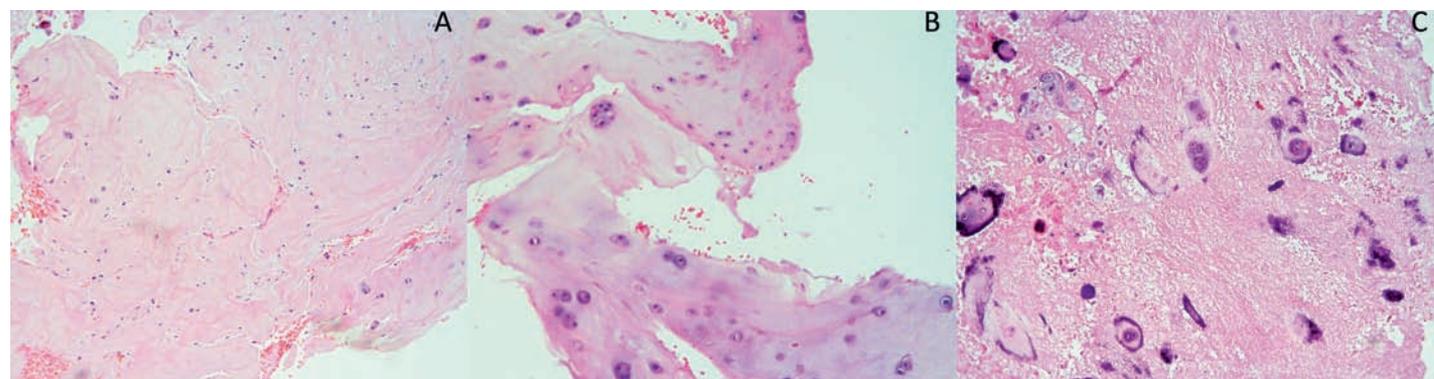
Para el análisis estadístico se realizó un análisis descriptivo de la muestra y se establecieron correlaciones para los datos cuantitativos y test de Chi cuadrado para las variables cualitativas. Los análisis se realizaron mediante el *software* SPSS y se estableció el nivel de significación en  $p < 0,05$ .

## Resultados

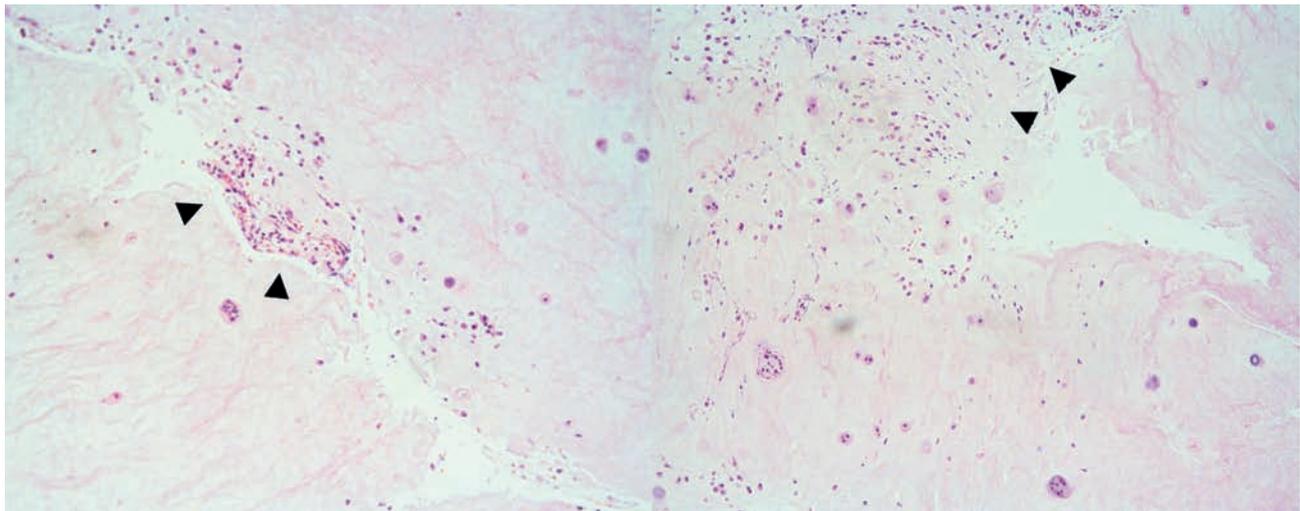
Desde el punto de vista histológico se ordenaron los hallazgos según una clasificación semicuantitativa que pretendía establecer uno de los componentes asociados con la degeneración discal, esto es, la presencia de agregados celulares y la cuantía de sus componentes (Figura 1). Al mismo tiempo, se estableció la presencia o ausencia de inflamación (Figura 2) y la formación de vasos en el interior del disco (Figura 3).

Casi todos los pacientes presentaban algún tipo de signo relacionado con la degeneración discal, es decir, tanto la presencia de proliferación condrocitaria en el interior del disco como la presencia de degeneración mucoide o fisuras en el interior de la matriz discal. La mayor parte de los discos examinados presentaban agregados celulares prominentes. Sólo se constataron infiltrados inflamatorios en cuatro casos, siendo en su mayoría macrófagos las células formantes de dicho infiltrado. La presencia de infiltrado inflamatorio se relacionaba invariablemente con la presencia de neovascularización en el interior del disco.

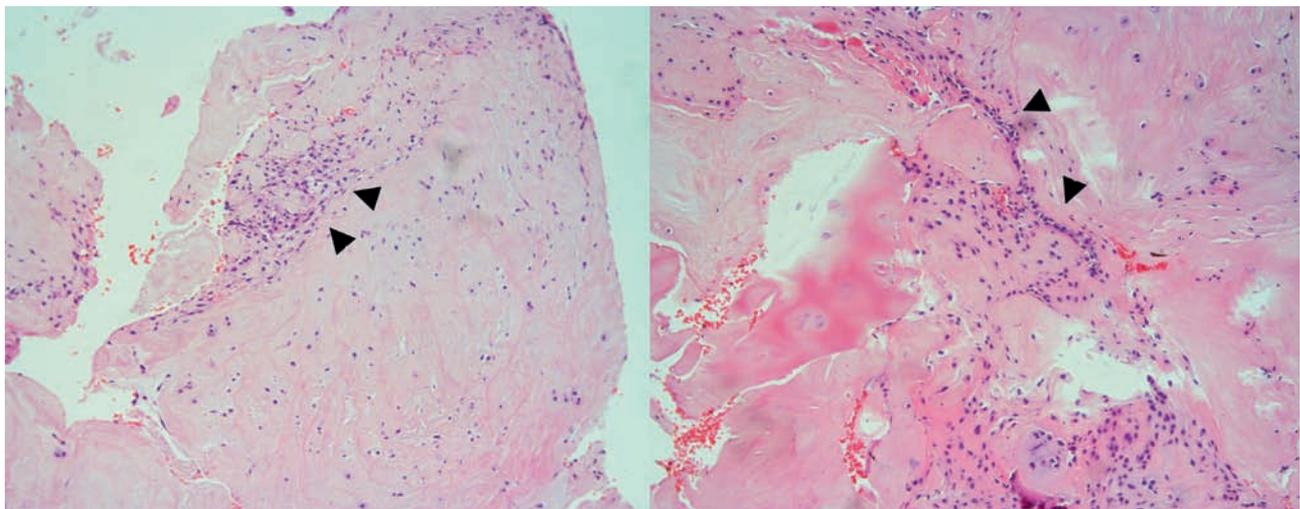
No se pudo encontrar ninguna relación entre los hallazgos histológicos y las diferentes variables clínicas o radiológicas.



**Fig. 1.** Gradación de la proliferación celular en el disco lumbar degenerado desde la presencia de células aisladas (+) (A) acúmulos de condrocitos (++) (B) y presencia frecuente de acúmulos e inclusiones de calcio (+++) (C).



**Fig. 2.** Infiltración inflamatoria discal en muestras quirúrgicas de pacientes operados por hernias discales lumbares. La presencia de estos infiltrados puede ser aislada o dispersa en el disco.



**Fig. 3.** Presencia de neovasos en el interior del disco en muestras quirúrgicas de pacientes operados por hernias discales. La presencia de infiltrado inflamatorio siempre se asocia a la presencia de neovascularización.

gicas estudiadas. La presencia de inflamación no se relacionó con la gravedad de la clínica (déficit motor o sensitivo) ni tampoco con el carácter extruido del disco operado.

### Discusión

El mecanismo por el que la herniación discal produce dolor radicular ha sido objeto de estudio y discusión [2]. La compresión producida por el disco a la raíz dorsal ha sido identificada como una causa de los síntomas [10][11]. Sin embargo, no hay una correlación estricta entre el volumen de la hernia y la intensidad del dolor, y la correlación entre la resolución de la compresión y la resolución del dolor es también pobre [12]. Así pues, deben existir otros factores,

tales como los inflamatorios, que podrían ser responsables de la generación y el mantenimiento del dolor asociado a la compresión mecánica.

Mixer y Barr [13] sugirieron que el tejido del disco herniado en el canal ejercía un efecto de masa sobre la raíz, comprimiéndola y, por lo tanto, irritándola, y esta era la causa del dolor ciático. Aunque este concepto de distorsión mecánica es ampliamente aceptado, para muchos autores la distorsión mecánica por sí misma no explica de forma completa el dolor ciático y la radiculopatía. El hallazgo operatorio de la existencia de signos inflamatorios macroscópicos en la raíz comprimida por una hernia discal y la posible existencia de una reacción inflamatoria sobre el disco her-

niado llevaron a la noción de que la reacción inflamatoria podría determinar el dolor ciático.

Diferentes estudios han intentado demostrar la existencia de una reacción inflamatoria contra el propio disco herniado [1-9][11][14-17]. En la mayor parte de los casos se han realizado estudios sobre series no consecutivas de pacientes y de tipo retrospectivo. En dichos estudios la frecuencia de la presencia de reacción inflamatoria ha oscilado entre el 30% y el 64% de los casos. Se ha comprobado mediante inmunohistoquímica que la mayor parte de la celularidad inflamatoria correspondía a macrófagos (CD 68+) y que la presencia de linfocitos tanto B como T era anecdótica. Además, no se ha podido demostrar la asociación de la presencia de este infiltrado con ninguna característica clínica o radiológica asociada con la herniación.

Groenblad *et al* [18] con inmunohistoquímica estudiaron la presencia de células inflamatorias en 24 pacientes y establecieron relaciones entre la presencia de células inflamatorias y la presencia de clínica en el enfermo. Doita *et al.* [3] hallaron signos compatibles con tejido de granulación hasta en un 66% de pacientes con hernia discal de un total de 21 pacientes. No encontraron ninguna relación entre la duración de los síntomas y la presencia de estos cambios inflamatorios. Virri *et al.* [7], en una serie de 20 pacientes, encontraron infiltrados inflamatorios en el 55% de ellos, aunque sin que se demostrara relación con ninguna variable clínica ni duración de los síntomas. En un estudio mucho más amplio, Woertgen *et al.* [9] tampoco fueron capaces de detectar relación alguna entre la presencia de infiltrado inflamatorio y características clínicas de los pacientes o respuesta al tratamiento quirúrgico. En este estudio de 79 pacientes, solo encontraron que aquellos con ausencia de reacción inflamatoria asociada a la hernia discal tenían con mayor frecuencia paresia e hipoestesia, signos de una afectación radicular mayor en estos pacientes. Estos hallazgos vendrían a potenciar la hipótesis mecánica como causa de afectación radicular, más que el componente químico de este dolor.

La presencia predominante de macrófagos sugiere que los cambios inflamatorios que aparecen relacionados con el disco lumbar son en realidad un epifenómeno y son causados por una reacción de tipo cuerpo extraño, más que una respuesta inmunitaria frente al disco. Aunque se ha relacionado esta reacción con la desaparición en el tiempo de fragmentos de disco extruido, en nuestro trabajo no relacionamos este hallazgo con el tipo de herniación (extruido/contenido). Por otro lado, en algunos estudios se ha intentado correlacionar la presencia de captación de contraste con dicho infiltrado [2]. La captación de contraste es un hallazgo relacionado con la posterior desaparición

del disco lumbar mediante tratamiento conservador. Aunque algunos de los enfermos incluidos en este estudio fueron estudiados con RM lumbar con contraste, en ninguno de los pacientes en los que pudimos objetivar infiltrado inflamatorio se pudo comprobar dicha captación de contraste. Por otro lado, en nuestro trabajo existen muestras discales de muy diversos tiempos de evolución, desde el agudo (11 de los casos fueron operados en el primer mes tras el inicio de los síntomas) hasta el crónico. La aparición de infiltrado inflamatorio fue absolutamente independiente del tiempo de evolución, por lo que no se puede relacionar su presencia con la cronicidad del proceso desencadenado por la presencia de material discal herniado.

Es evidente que los cambios que aparecen en el disco herniado deben tenerse en cuenta a la hora de establecer qué mecanismos pueden estar presentes tanto en la degeneración discal como en la generación del dolor producido por el disco herniado. Boos *et al.* [19] han desarrollado un sistema semicuantitativo que permite clasificar las alteraciones histológicas que aparecen en el material discal. Esta clasificación se ha establecido en una cohorte *post-mortem* y se ha validado en una pequeña cohorte de pacientes operados. Una versión reducida de esta clasificación ha sido utilizada para establecer una relación entre el índice de masa corporal y la degeneración discal en una serie de muestras procedentes de pacientes operados[8]. Por tanto, parece que esta clasificación podría tener un papel a la hora de clasificar los hallazgos histológicos de los pacientes operados y correlacionarlos con la clínica que presentan. Uno de los factores que estudian es la densidad celular o proliferación condrocitaria, factor que también estudiamos nosotros en nuestro trabajo. El no haber encontrado una relación de este parámetro con las variables clínicas o radiológicas estudiadas puede ser debido al tamaño muestral utilizado. Por ello, es intención de los autores continuar con el estudio de las muestras discales procedentes de pacientes intervenidos para poder alcanzar conclusiones más firmes.

El estudio histológico de los discos intervenidos es realizado cada vez con menor frecuencia y existe una cierta carga en la literatura en contra de su realización al no ser coste efectivo. Sin embargo, consideramos que intentar establecer el grado de degeneración discal al mismo tiempo que valorar la presencia de inflamación o no es importante, dado que posiblemente pueda servir para establecer el grado de degeneración discal presente en otros discos del mismo paciente y pueda en el futuro servir de guía en el tratamiento biológico de los factores que predisponen a la degeneración discal o en la reparación de los mismos mediante terapias celulares.

La presencia de infiltrados inflamatorios histológicamente detectables es poco frecuente en las muestras quirúrgicas de pacientes operados de forma consecutiva. Por ello, podemos afirmar que la inflamación aguda sobre el disco lumbar no parece formar parte de los procesos de degeneración discal o tener un papel en la producción del dolor radicular. **I**

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aydin MV, Sen O, Kayaselcuk F, Bolat F, Tufan K, Caner H, *et al.* Analysis and prevalence of inflammatory cells in subtypes of lumbar disc herniations under cyclooxygenase-2 inhibitor therapy. *Neurol Res* 2005; 27:609-12.
2. Cayi SR, Kocak A, Alkan A, Kirimlioglu H. Is there a clinical correlate to the histological and radiological evidence of inflammation in trans-ligamentous extruded and sequestered lumbar disc herniation? *Br J Neurosurg* 2004; 18:576-83.
3. Doita M, Kanatani T, Harada T, Mizuno K. Immunohistologic study of the ruptured intervertebral disc of the lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976)* 1996; 21:235-41.
4. Gronblad M, Virri J, Seitsalo S, Habtemariam A, Karaharju E. Inflammatory cells, motor weakness, and straight leg raising in transligamentous disc herniations. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000; 25:2803-7.
5. Kawakami M, Tamaki T, Matsumoto T, Kuribayashi K, Takenaka T, Shinozaki M. Role of leukocytes in radicular pain secondary to herniated nucleus pulposus. *Clin Orthop Relat Res* 2000; 376:268-77.
6. Rotherl RD, Woertgen C, Holzschuh M, Rueschoff J, Brawanski A. Is there a clinical correlate to the histologic evidence of inflammation in herniated lumbar disc tissue? *Spine (Phila Pa 1976)* 1998; 23:1197-200.
7. Virri J, Gronblad M, Seitsalo S, Habtemariam A, Kaapa E, Karaharju E. Comparison of the prevalence of inflammatory cells in subtypes of disc herniations and associations with straight leg raising. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001; 26:2311-5.
8. Weiler C, López-Ramos M, Mayer HM, Korge A, Siepe CJ, Wuertz K, *et al.* Histological analysis of surgical lumbar intervertebral disc tissue provides evidence for an association between disc degeneration and increased body mass index. *BMC Res Notes* 2011; 4:497.
9. Woertgen C, Rotherl RD, Brawanski A. Influence of macrophage infiltration of herniated lumbar disc tissue on outcome after lumbar disc surgery. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000; 25:871-5.
10. Kawakami M, Tamaki T, Hayashi N, Hashizume H, Nishi H. Possible mechanism of painful radiculopathy in lumbar disc herniation. *Clin Orthop Relat Res* 1998; 351:241-51.
11. Hou SX, Tang JG, Chen HS, Chen J. Chronic inflammation and compression of the dorsal root contribute to sciatica induced by the intervertebral disc herniation in rats. *Pain* 2003; 105:255-64.
12. Peul WC, Brand R, Thomeer RT, Koes BW. Influence of gender and other prognostic factors on outcome of sciatica. *Pain* 2008; 138:180-91.
13. Mixer W, Barr J. Rupture of intervertebral disc with involvement of the spinal canal. *N Eng J Med* 1934; 211:210-5.
14. Habtemariam A, Gronblad M, Virri J, Seitsalo S, Karaharju E. A comparative immunohistochemical study of inflammatory cells in acute-stage and chronic-stage disc herniations. *Spine (Phila Pa 1976)* 1998; 23:2159-65.
15. Hamamoto H, Miyamoto H, Doita M, Takada T, Nishida K, Kurosaka M. Capability of nondegenerated and degenerated discs in producing inflammatory agents with or without macrophage interaction. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012; 37:161-7.
16. Kaapa E, Luoma K, Pitkaniemi J, Kerttula L, Gronblad M. Correlation of size and type of modic types 1 and 2 lesions with clinical symptoms: A descriptive study in a subgroup of patients with chronic low back pain on the basis of a university hospital patient sample. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012; 37:134-9.
17. Kawaguchi S, Yamashita T, Yokogushi K, Murakami T, Ohwada O, Sato N. Immunophenotypic analysis of the inflammatory infiltrates in herniated intervertebral discs. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001; 26:1209-14.
18. Gronblad M, Virri J, Tolonen J, Seitsalo S, Kaapa E, Kankare J, *et al.* A controlled immunohistochemical study of inflammatory cells in disc herniation tissue. *Spine (Phila Pa 1976)* 1994; 19:2744-51.
19. Boos N, Rieder R, Schade V, Spratt KF, Semmer N, Aebi M. 1995 Volvo Award in clinical sciences. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging, work perception, and psychosocial factors in identifying symptomatic disc herniations. *Spine (Phila Pa 1976)* 1995; 20:2613-25.

### 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.

## Caracterización de células madre de núcleo pulposo de disco intervertebral cervical y comparación con células de médula ósea de los mismos pacientes

### Characterization of stem cells from nucleus pulposus of cervical intervertebral disc and compared with bone marrow cells from the same patients

López González D <sup>1</sup>, González Díaz R <sup>1</sup>, Ortega R <sup>3</sup>, Muntión S <sup>3</sup>, Pescador Hernández D <sup>2</sup>, Sánchez-Guijo F <sup>3</sup>, Blanco JF <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Alcorcón, Madrid, España.

<sup>2</sup>IBSAL-Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Salamanca, España. <sup>3</sup>IBSAL-Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Unidad de Terapia Celular del Servicio de Hematología, Salamanca.

Esta investigación ha sido financiada por FUNDACIÓN MAPFRE

#### Resumen

**Objetivo:** Evaluar la presencia de células mesenquimales en el núcleo pulposo de disco intervertebral cervical y caracterizarlas comparativamente con las obtenidas de médula ósea de los mismos sujetos.

**Pacientes y metodología:** Hemos realizado un estudio descriptivo con 14 pacientes que precisaron cirugía de artrodesis cervical. Se analizó la presencia de células mesenquimales (CSM) en el núcleo pulposo (NP) del disco, comparándolas cualitativamente con las de médula ósea (MO) de los mismos pacientes. Se aislaron y expandieron CSM, tanto de NP como de MO. Se realizaron los estudios de diferenciación multilineal *in vitro* de las células mesenquimales de ambas fuentes, hacia osteoblasto y adipocito, y caracterización inmunofenotípica por citometría de flujo.

**Resultados:** Las células de ambos orígenes se diferencian *in vitro* hacia ambos tipos celulares, si bien la diferenciación adipocítica de las células procedentes del disco fue menor que las procedentes de MO. Tampoco se han demostrado diferencias en los marcadores inmunofenotípicos. Las células de ambas fuentes poseen los marcadores inmunofenotípicos característicos de las células mesenquimales.

**Conclusión:** El NP de disco vertebral cervical degenerado contiene células troncales mesenquimales. Estas células son similares a las células de MO, con la excepción de su capacidad disminuida de diferenciación adipogénica.

**Palabras clave:**

Células troncales, núcleo pulposo, degeneración discal, terapia celular.

#### Abstract

**Objective:** To evaluate the presence of mesenchymal cells in the nucleus pulposus (NP) of cervical discs and characterize them in comparison of those obtained from the bone marrow of the same subjects.

**Patients and methods:** We have performed a descriptive study with 14 patients requiring cervical fusion surgery. The presence of mesenchymal stem cells (MSCs) were analyzed in the NP from the disk and compared qualitatively with the bone marrow (BM) of the same patients. MSC were isolated and expanded for both NP and MO. We performed *in vitro* differentiation studies of mesenchymal cells from both sources, into osteogenic and adipogenic lines, and flow cytometric immunophenotyping.

**Results:** We got differentiation towards both cell types, although adipocyte differentiation of disc-derived cells was decreased compared to those from BM. There were no differences in immunophenotypic markers. Cells from both sources have immunophenotypic markers characteristic of mesenchymal cells.

**Conclusion:** The NP of degenerated cervical disc contains mesenchymal stem cells. These cells are quite similar to BM cells, with the exception of a diminished adipogenic differentiation capacity.

**Key words:**

Stem cells, nucleus pulposus, disc degeneration, cell therapy.

---

#### Correspondencia

D López González  
Hospital Universitario Fundación Alcorcón  
Budapest 1, 28922, Alcorcón, Madrid, España.  
E-mail: dlopezg@fhalcorcon.es

## Introducción

Las numerosas patologías cartilagosas existentes tienen una elevada incidencia en la población mundial: son causa importante de absentismo laboral y generan un gasto sanitario alto. De todas estas enfermedades, se estima que solo la artrosis es responsable del 50% de las enfermedades crónicas en la población envejecida, y en los próximos años se espera que su incidencia sea aún mayor.

El daño discal, centro de nuestro estudio, se produce de forma crónica con la pérdida de su estructura, composición y función, la pérdida de células notocordales que estabilizan la matriz extracelular y la integridad del disco [1]; la pérdida de condrocitos en el núcleo pulposo (NP) y su sustitución por fibroblastos también parece asociada a degeneración precoz [2]. Gracias al avance en investigación, se han desarrollado en los últimos años estudios sobre el potencial tratamiento con estrategias de terapia celular e ingeniería de tejidos con células de diferente origen, desde el cordón umbilical, la placenta o tejidos del adulto como la médula ósea o el tejido adiposo, e incluso también células del propio disco intervertebral [3, 4].

Las células *stem* mesenquimales (MSC) fueron descritas por primera vez por Friedenstein [5] como células no hematopoyéticas que residen en la médula ósea, con aspecto fibroblástico y características de célula *stem*: capacidad de autorrenovación, proliferación y capacidad de diferenciarse a varias líneas de tejido mesodérmico. Se aislaron inicialmente en médula ósea, grasa, músculo, piel, periostio, tendón y tejido nervioso. Su obtención menos traumática en tejido adiposo las ha popularizado como fuente alternativa de estos tipos celulares.

La capacidad de diferenciación hacia estas estirpes mesodérmicas es un requisito exigido por la Sociedad Internacional de Terapia Celular (ISCT) para que una célula sea considerada mesenquimal [6]. Las MSC pueden representar una herramienta terapéutica que podría aplicarse a diversas enfermedades degenerativas e inmunes debido a su amplia capacidad de autorrenovación, proliferación y multipotencialidad [7]. Las MSC influyen directamente en la homeostasis del hueso. Se ha demostrado que las MSC son capaces de injertarse en hueso y diferenciarse a osteoblastos [8]. Ya existen estudios que previamente han identificado células troncales en los discos intervertebrales (DIV), concretamente en núcleo pulposo (NP) [9,10].

En esta ocasión, dirigimos la investigación a los discos cervicales cuya anatomía y biomecánica condicionan la evolución del disco y su evolución celular de forma particular en el raquis, diferenciando la carga y movilidad a la que son sometidos los DIV en distintas áreas de la columna. El

ejercicio puede estimular la reparación del disco y la proliferación de células madre en modelos animales de forma diferente a lo largo del raquis [11], lo que pone de manifiesto la importancia biomecánica en este proceso.

El NP es avascular, con un ambiente hipóxico, de carga y con una probable merma en su capacidad de regeneración de las células troncales; por lo tanto, uno de los objetivos de la terapia regenerativa es facilitar el ambiente externo adecuado y estimular la proliferación celular desde el lugar inicial de la lesión, introduciendo MSC en el disco, buscando su capacidad regenerativa.

Hasta hace poco tiempo se creía que las células troncales adultas, presentes en un determinado tejido, solo se diferenciaban dando lugar exclusivamente a los tipos celulares propios de dicho tejido. Sin embargo, actualmente se ha puesto de manifiesto que en los seres vivos adultos existen varios tipos de células troncales, capaces de encontrarse localizadas en un tejido y generar células especializadas de otro diferente [12]. Por ello, el hecho de que podamos aislar células madre similares a las MSC en discos degenerados apoyaría la hipótesis de una potencial regeneración celular discal a través de MSC de este u otro origen. Dichas células pueden ser cultivadas y expandidas *in vitro*, manteniendo su capacidad de diferenciación [13]. En los últimos años, varios grupos han investigado el potencial de las MSC en la reparación y regeneración de tejidos, dejando patente la capacidad de diferenciación de estas células a lo largo de varias rutas definidas *in vitro*, en concreto para reparar patología traumatológica como el hueso [14], el cartílago, el músculo y los tendones, siendo los resultados preliminares prometedores.

El objetivo de nuestro estudio fue identificar la presencia de células madre en núcleo pulposo de discos intervertebrales cervicales degenerativos y compararlas con las de su MO.

## Material y métodos

Se realizó el estudio en un grupo de 14 pacientes seleccionados, sometidos a cirugía vertebral por patología degenerativa (discopatía), obteniendo, previo consentimiento informado, el material extraído del disco cervical, que normalmente se desecha, así como 5- 10 ml de aspirado de la MO. Las muestras se procesaron según procedimientos estándar establecidos para la obtención de MSC, como nuestro grupo ha publicado previamente [9].

El material discal fue disociado mecánica y enzimáticamente y, posteriormente, cultivado en medio estándar DMEM, con 10% de suero bovino fetal, y se obtuvieron células mononucleadas de la MO tras centrifugación en gradiente de densidad y posterior cultivo con el mismo me-

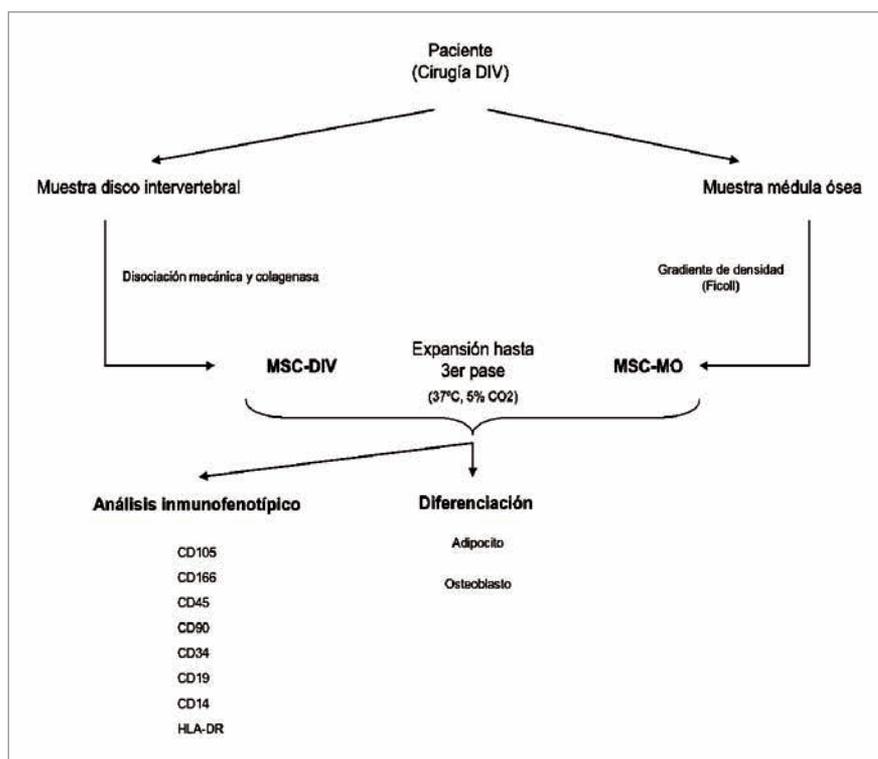


Fig. 1. Diseño del estudio

dio antes mencionado. Se evaluó la capacidad proliferativa *in vitro* de las MSC de ambos orígenes. Tras tres pases en cultivo, las MSC obtenidas de ambas fuentes fueron procesadas para su análisis morfológico e inmunofenotípico, y se comprobó la capacidad de diferenciación multilineal (adipocito, osteoblasto) en ambos casos. (Figura 1).

Los pacientes incluidos en el estudio tenían edades comprendidas entre 40 y 70 años, que precisaron una cirugía cervical causada por mielopatía o radiculopatía, con degeneración discal cervical, en el Hospital Universitario Fundación de Alcorcón, a los que se les realizó una artrodesis cervical intersomática por vía anterior, utilizando autoinjerto. Se anotó edad, sexo, indicación quirúrgica, nivel fusionado cervical y el grado de afectación discal según la escala de Griffith [15]. (Figura 2).

La media de edad de los pacientes intervenidos fue de 48 años (rango: 34-74) y la relación mujer/hombre fue 8/6. Once pacientes (79%) fueron intervenidos por radiculopatía (RP) y otros tres (21%) por mielopatía (MP). Los niveles de fusión, son 6 C5-C6 (43%), 5 C5-C6-C7 (36%), 2 C4-C5-C6-C7(14%) y 1 C4-C5-C6 (7%). (Tabla 1).

Las 14 muestras pareadas de tejido, procedente del disco intervertebral y de aspirado medular del mismo sujeto, de las que se han obtenido células mesenquimales de ambas fuentes, se procesaron en la Unidad de Terapia Celular del Hospital Universitario de Salamanca. En cuatro casos, pro-

blemente por la escasa cantidad de la muestra obtenida o por un problema en el establecimiento del cultivo primario, no se dispone de las muestras pareadas de ambas fuentes. En todos los casos restantes las células MSC de disco intervertebral y las de médula ósea se aislaron y expandieron adecuadamente hasta el tercer pase.

Coordinados con el Servicio de Hematología y la empresa de transporte, se programó la realización de un paciente por día quirúrgico. Todas las cirugías se realizaron por el mismo equipo quirúrgico. Se extrajeron 5-10 ml de médula ósea mediante un trócar y se repartieron en dos tubos/paciente heparinizados y un único disco/paciente en un bote



Fig. 2. Discopatía degenerativa.

**Tabla 1.** Datos recogidos de los pacientes intervenidos

Paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Nivel Iqx.	RM
1	74	XX	MP	C4-C6	5
2	42	XX	RP	C5-C6	5
3	60	XY	MP	C4-C7	5
4	37	XY	RP	C5-C7	3
5	50	XX	RP	C5-C7	5
6	43	XY	RP	C5-C7	3
7	50	XX	RP	C5-C7	5
8	51	XY	RP	C5-C7	4
9	34	XX	RP	C5-C6	3
10	49	XY	RP	C5-C6	5
11	40	XY	RP	C5-C6	3
12	51	XX	MP	C4-C7	5
13	45	XX	RP	C5-C6	4
14	47	XX	RP	C5-C6	4

(MP: Mielopatía, RP: Radiculopatía, Nivel Iqx: nivel quirúrgico)

con medio RPMI (medio Roswell Park Memorial Institute) añadido (Figura 3). Todo era conservado en nevera 4-8° C hasta la llegada al laboratorio, donde fueron procesadas como se resume a continuación:

1. *Aislamiento de MSC en NP.* La muestra del núcleo pulposo se disoció mecánicamente en la campana de flujo laminar y posteriormente fue digerida en presencia de una solución con 0,02% de colagenasa durante 1 hora en agitación a 37° C, con 5% de CO<sub>2</sub>. Las células obtenidas fueron incubadas y subcultivadas.
2. *Aislamiento de MSC en MO.* Con respecto a las células procedentes del aspirado de cresta ilíaca, se procesaron de acuerdo con el procedimiento estándar. Tras centrifugación en gradiente de densidad, las células mononucleadas fueron expandidas. Durante la expansión *in vitro* hasta el tercer pase, se evaluaron las características morfológicas de las células. Tras alcanzar el tercer pase, se procedió a los distintos estudios (inmunofenotipo y diferenciación).
3. *Inmunofenotipo por citometría de flujo.* Las MSC obtenidas de ambas localizaciones fueron incubadas con los siguientes anticuerpos monoclonales: CD90, CD14, CD73, CD106, CD166, HLA-DR, CD45, CD34 CD19 y CD105. Las muestras fueron procesadas tal y como se ha descrito previamente [9, 16]. Posteriormente, las células fueron adquiridas en un citómetro de flujo FACSCalibur y analizadas con el *software* Infinicyt (Cytognos).
4. *Diferenciación multilineal de MSC.* Para la diferenciación a adipocito y osteoblasto, de cada muestra se sembraron cuatro placas de cultivo de 9,6 cm<sup>2</sup> de superficie



**Fig. 3.** Intervención quirúrgica, material de extracción y conservación de tejido.

del tipo *chamber slide*, a razón de  $5 \times 10^3$  células/cm<sup>2</sup>, incubándose hasta obtener una confluencia del 80%. De estas placas, dos se usaron para la diferenciación adipocito y dos para la de osteocito. En el caso de la diferenciación a osteocito se incubaron con medio de diferenciación «NH Osteodiff Medium», cambiando el medio cada 3-4 días. Se comprobó la diferenciación osteogénica mediante tinción con fosfatasa alcalina. Para la diferenciación a adipocito, las muestras se incubaron en el mismo tipo de placas, pero con medio de diferenciación «NH Adipodiff Medium» en las mismas condiciones (37° C y 5% CO<sub>2</sub>) durante 21 días. Se comprobó la diferenciación mediante tinción de rojo al aceite (*Oil-Red*), como se ha publicado previamente [9].

Se utilizó la versión 15.0 del SPSS (Chicago IL) para el análisis estadístico. Para cada variable, mediana, rango o media se calcularon  $\pm$  dos desviaciones estándar. Para explorar las diferencias de cualquier variable entre MSC de disco intervertebral y MSC de médula ósea utilizamos la prueba no paramétrica U-Mann-Whitney. Además, para encontrar diferencias en cualquier variable entre las MSC del mismo individuo pero de ambas muestras se utilizó el *Wilcoxon signed-rank test*. Las diferencias encontradas fueron significativas para una  $p < 0,05$ .

## Resultados

En todos los casos se aislaron y expandieron MSC, tanto de DIV como de MO. En el caso de MSC-NP, se observó una capa de células mononucleares (CMN) adheridas después de dos días del cultivo celular inicial. El tiempo para llegar a la confluencia en cada pase fue similar en ambos grupos. En cuanto a la morfología, las células de DIV y MO exhiben la característica forma de huso en el cultivo, aunque las primeras eran ligeramente más pequeñas (Figura 4).

De los estudios de diferenciación multilineal de las células mesenquimales de ambas fuentes hacia osteoblasto y adipocito se obtuvo, en todos los casos, la diferenciación hacia ambos tipos celulares, si bien la diferenciación adipocítica de las células procedentes del disco es mucho menor que las procedentes de la médula ósea (Figura 5).

Tampoco se encontraron diferencias en los marcadores inmunofenotípicos (Figuras 6 y 7). Las células de ambos orígenes poseen los marcadores inmunofenotípicos característicos de las MSC, de acuerdo con los criterios de la ISCT [6]. El marcador de células NP maduras CD24 [17] fue negativo en todos los casos. MSC-NP fueron positivas para CD90, CD73, CD105 y CD166, con positividad para CD106 tenue, mientras que fueron negativas para el marca-

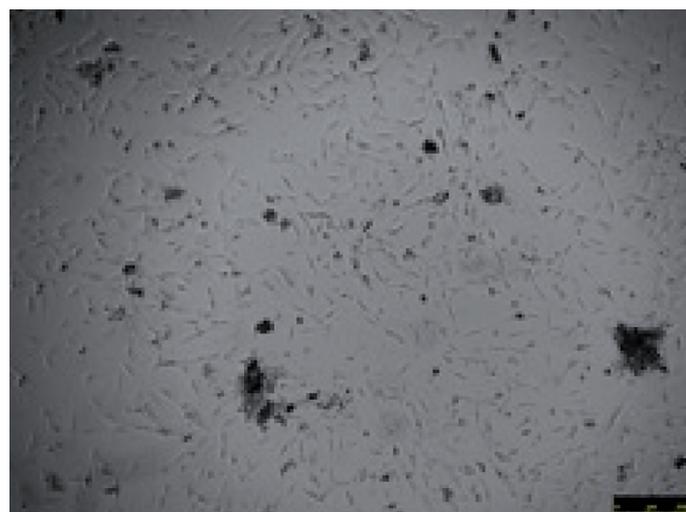


Fig. 4. Morfología de las MSC del disco cervical en pase inicial.

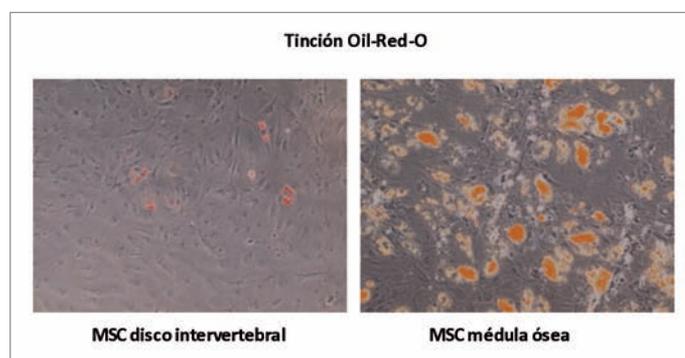


Fig. 5. Diferenciación adipocítica de células procedentes de disco intervertebral y médula ósea.

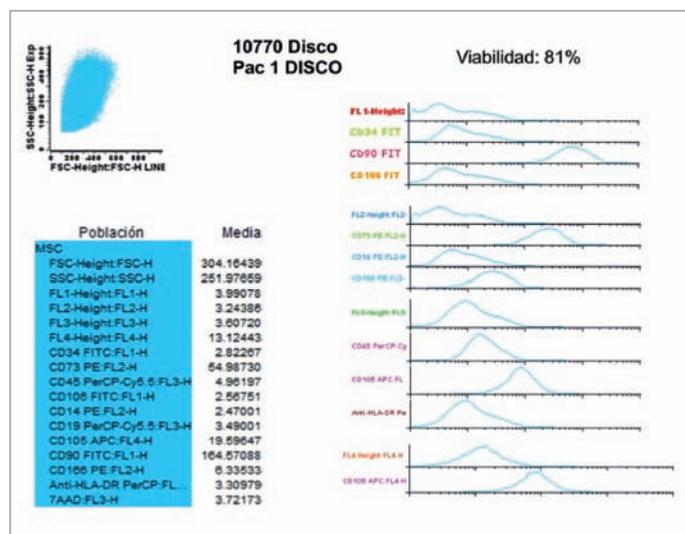


Fig. 6. Marcadores inmunofenotípicos de MSC DIV.

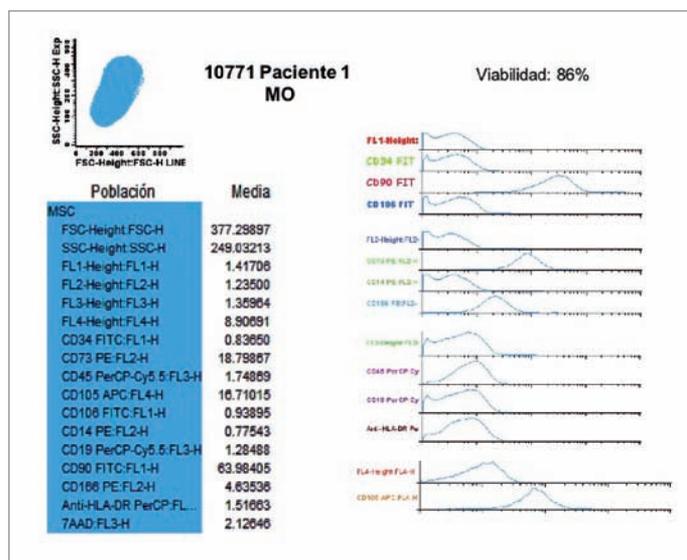


Fig. 7. Marcadores inmunofenotípicos de MSC de médula ósea.

dor panhematopoyético CD45, el marcador de células madre hematopoyéticas CD34, el antígeno monocitario CD14, el marcador de células B CD19, y el antígeno HLA-DR, que es el mismo patrón fenotípico que se muestra en las MSC-MO.

## Discusión

Los problemas degenerativos del raquis tienen gran importancia en la sociedad actual, afectando a gran parte de la población, de edad media y avanzada –la mayoría en estos tiempos–, siendo el dolor difícil de controlar y la evolución de la enfermedad difícil de detener. La discopatía degenerativa presenta un origen multifactorial y superamos términos como la deshidratación o la pérdida de altura para explicar este proceso, profundizando en un campo celular y molecular, que nos hará avanzar en un sentido más actual para entender y tratar este problema. Se han identificado la carga, la falta de ejercicio, el tabaco, los traumatismos, la edad y los genes como factores de riesgo, y hasta ahora se ha actuado sobre los factores modificables realizando prevención y tratamiento.

Datos de un estudio realizado en Estados Unidos aportan que la mayoría de los adultos experimentarán dolor de raquis durante su vidas [18]. De acuerdo a los datos de la Encuesta Nacional de Atención Médica Ambulatoria, se estimó que entre 2003 y 2004 hubo 42,4 millones de visitas al médico de atención primaria debidas al dolor de espalda [19]. Se calcula que el 80-90% de personas con experiencia de dolor de espalda tiene una completa resolución dentro de las seis semanas, y solo el 5-10% desarrolla dolor crónico [18].

Las *stem cells* o células troncales que potencialmente se pueden emplear en programas de regeneración discal deberían mostrar capacidad de diferenciación condral [20][21], como ocurre con las células mesenquimales. Las MSC pueden obtenerse de diversas fuentes como tejido adiposo, médula ósea, sinovial y periostio, entre otros, siendo las que poseen mayor capacidad de diferenciación condrogénica las procedentes de sinovial y médula ósea [22]. La capacidad de diferenciación y proliferación de los condrocitos se ve mermada con la edad y por disminución de las telomerasas. Esto explica por qué el ACI (implante de condrocitos autólogos) en edad avanzada genera resultados peores. El efecto de la edad es menor en las MSC, y además permite el uso alogénico, lo que puede contribuir a solventar este potencial problema [23, 24].

En nuestro estudio hemos comparado dos tipos de MSC, procedentes del DIV y de la MO de pacientes intervenidos de cirugía raquídea bajo anestesia general. Esta fuente de obtención nos parece fácil y resulta abundante, ya que cada año se practican en España 21.320 cirugías de estas características.

El segundo elemento fundamental en la ingeniería tisular son las sustancias estimulantes, diferenciadoras y microambientales que logran que las células prediferenciadas se diferencien adecuadamente, proliferen y generen las propiedades necesarias para logran una matriz lo más parecida a la nativa y duradera [25]. Los primeros factores usados fueron el factor de crecimiento transformante beta (TGF-®) y la dexametasona [26]. Para inducir la condrogénesis y así lograr mejorar el microambiente tisular y mantener el fenotipo celular, se ha visto que las MSC por sí mismas pueden contribuir a la reparación tisular, pero con la asociación de factores los resultados mejoran [27]. Otras moléculas investigadas son las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP), que incrementan la condrogénesis y aumentan los proteoglicanos, acentuándose más con el subtipo 2 que con el 4 y el 6. Otras moléculas estudiadas son el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), que es un mediador anabólico y mitótico del cartílago que estimula la formación de cartílago y hueso. También el factor de crecimiento epidérmico (EGF), que estimula las células mesodérmicas especialmente los fibroblastos. Finalmente, el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF), que potencia la mitosis de los condrocitos. Por el contrario, en algunos estudios se puede apreciar que se puede lograr una satisfactoria regeneración sin incorporar este tipo de factores, siendo suficiente para la reparación la estimulación que ejerce el microambiente local de la lesión sobre el biomaterial o las células administradas [28].

En este trabajo se ha podido demostrar que las células con características MSC se pueden aislar de los DIV. De hecho, cumplen todos de los requisitos ISCT para la definición de MSC: la adherencia *in vitro* a las superficies de plástico, la morfología característica y el perfil inmunofenotípico, así como la capacidad de diferenciación multilineal, en linajes osteogénico y adipogénico. Sin embargo, no se observó apenas la diferenciación en células adipogénicas, lo que se discutirá más adelante.

Además, hemos comparado la morfología, el potencial de expansión, el perfil inmunofenotípico y la capacidad de diferenciación con las MSC obtenidas en condiciones estándar a partir de la MO de los mismos sujetos, que es el control ideal evitando las variaciones interindividuales que pueden limitar la interpretación de algunos resultados.

Risbud *et al.* [10] describen el aislamiento, desde disco degenerado cervical DIV (tanto del anillo fibroso y del NP), de una población de células que se seleccionó después de la expansión *in vitro* en la superficie de plástico, y se describen como células progenitoras esqueléticas o *MSC-like*. Ellos aíslan tales células de disco moderadamente degenerado DIV, lo que sugiere la idea de que la regeneración endógena puede ser promovida por la estimulación de estos progenitores. Nuestros resultados confirman que es posible aislar y expandir las células MSC en una población de pacientes con degeneración discal moderada o severa.

Al comparar las MSC del NP (NP-MS) con las obtenidas a partir de la MO de los mismos sujetos (MO-MS), ambos tipos de células tienen la morfología y el patrón inmunofenotípico característicos, con mínimas diferencias. Algunos marcadores inmunofenotípicos –como CD146– que se ha relacionado con MSC no se incluyeron en nuestro estudio, ya que es específico de autorrenovación de MSC y en la actualidad no se considera en el panel de ISCT fenotípico recomendado [6].

En cuanto a la capacidad de diferenciación, es de gran interés el hecho de que en la mayoría de nuestros pacientes muy pocos NP-MS fueron capaces de adquirir vesículas lipídicas rojo al aceite después de cultivo en medio adipogénico.

Ligeras diferencias en el método de diferenciación o en la fuente de NP, junto con el hecho de que en nuestros discos de trabajo se encontraban en un estado de degeneración más avanzada, pueden dar cuenta de esta alteración en la diferenciación adipogénica, o bien que la limitación de la diferenciación se deba a otros motivos. A este respecto, se debe señalar que, en contraposición a la MO, no hay adipocitos en el medio normal de NP. Los DIV se desarrollan tanto desde el mesénquima embrionario y la notocorda,

aunque el origen de las células NP adultas todavía no está claro. Es bien sabido que las interacciones entre las células madre y su nicho circundante, incluyendo la matriz extracelular, son esenciales para modular no solo su morfología y fenotipo, sino también su función, lo que se ha demostrado recientemente para el NP [29].

El ambiente único del DIV (avascularidad, cargas, ambiente hipóxico, etc.) podría desempeñar un papel importante. En este sentido, algún estudio [30] ha comparado el perfil de expresión génica de las células aisladas a partir de células diferenciadas de NP a partir de MO y las estándar MSC de médula ósea, mostrando alguna diferencia.

La biomecánica del disco depende de su composición y de la organización de su matriz. Por lo tanto, cualquier desorganización en su estructura afectará a su capacidad biomecánica. Las MSC de NP, pese a que la hipoxia es buena para la proliferación de MSC [31] y el disco degenera por ambiente hipóxico, son incapaces de controlar el proceso de degeneración DIV a nivel clínico, ya sea porque están presentes en números bajos en el DIV o porque pueden estar alteradas primaria o secundariamente. Desde MO se puede obtener fácilmente gran número de células de los mismos pacientes, y como hemos visto, son bastante similares a los precursores residentes de la NP. Por tanto, podría ser una fuente alternativa para la terapia celular de la degeneración DIV. Muchos estudios han demostrado la posibilidad de diferenciar MSC en NP con contacto con células de núcleo pulposo [32], incluso es posible que las células mesenquimales de grasa se diferencien también en células parecidas de NP, en contacto con células *stem* de NP [33].

Las causas de esta degeneración discal son aún desconocidas, si bien existen factores de riesgo como la edad, el ambiente mecánico o químico y la genética. Las nuevas líneas de tratamiento de ingeniería tisular están encaminadas a utilizar factores de crecimientos, células y medios de soporte.

Precisamos, además, el análisis en disco sano para tener una referencia con la que comparar todos los estudios y análisis que existen hasta el momento en la literatura científica sobre este tema.

Finalmente, los hallazgos de este trabajo sugieren que es potencialmente posible tratar la degeneración del disco intervertebral por terapia celular (MSC de MO) y/o estimulación de las MSC endógena de NP. Sin embargo, se precisa un modelo estructural que controle esta reparación cualitativa, cuantitativa y espacialmente, facilitando el contacto íntimo de estos factores regeneradores con el entorno inmediato discal para que las características sean lo más similares al componente celular local. ■

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguiar DJ, Johnson SL, Oegema TR. Notochordal cells interact with nucleus pulposus cells: regulation of proteoglycan synthesis. *Exp Cell Res* 1999; 246:129-37.
2. Kim KW, Lim TH, Kim JG, Jeong ST, Masuda K, An HS. The origin of chondrocytes in the nucleus pulposus and histologic findings associated with the transition of a notochordal nucleus pulposus to a fibrocartilaginous nucleus pulposus in intact rabbit intervertebral discs. *Spine* 2003; 28:982-90.
3. Chun HJ, Kim YS, Kim BK, Kim EH, Kim JH, Do BR, *et al.* Transplantation of human adipose-derived stem cells in a rabbit Model of traumatic degeneration of lumbar discs. *World neurosurgery*. 2012; 78:364-71.
4. Sobajima S, Vadala G, Shimer A, Kim JS, Gilberston LG, Kang JD. Feasibility of a stem cell therapy for intervertebral disc degeneration. *Spine J* 2008; 8:888-96.
5. Friedenstein AJ. Marrow stromal fibroblasts. *Calcif Tissue Int* 1995; 56(Suppl 1):17.
6. 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.
7. Marie PJ, Fromiguet O. Osteogenic differentiation of human marrow-derived mesenchymal stem cells. *Regen Med* 2006; 1:539-48.
8. Brooke G, Cook M, Blair C, Han R, Heazlewood C, Jones B, *et al.* Therapeutic applications of mesenchymal stromal cells. *Semin Cell Dev Biol* 2007; 18:846-58.
9. Blanco JF, Sánchez-Guijo FM, Muntión S, Hernández-Campo P, Santamaría C, Carrancio S, *et al.* Isolation and characterization of mesenchymal stromal cells from human degenerated nucleus pulposus: comparison with bone marrow mesenchymal stromal cells from the same subjects. *Spine* 2010; 35:2259-65.
10. Risbud MV, Guttapalli A, Tsai TT, Lee JY, Danielson KG, Vaccaro AR, *et al.* Evidence for skeletal progenitor cells in the degenerate human intervertebral disc. *Spine* 2007; 32:2537-44.
11. Sasaki N, Henriksson HB, Runesson E, Larsson K, Sekiguchi M, Kikuchi S, *et al.* Physical exercise affects cell proliferation in lumbar intervertebral disc regions in rats. *Spine* 2012; 37:1440-7.
12. Covas DT, Siufi JLC, Silva ARL, Orellana MD. Isolation and culture of umbilical vein mesenchymal stem cells. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36:1179-83.
13. Gimble JM, Guilak F. Adipose-derived adult stem cells: isolation, characterization, and differentiation potential. *Cytotherapy* 2003; 5:362-9.
14. Bruder SP, Fink DJ, Caplan AI. Mesenchymal stem cells in bone development, bone repair and skeletal regeneration. *J Cell Biochem* 1994; 56: 283-94.
15. Griffith JF, Wang YX, Antonio GE, Choi KC, Yu A, Ahuja AT, *et al.* Modified Pfirrmann grading system for lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine* 2007; 32:708-12.
16. Villarón EM, Almeida J, López-Holgado N, Alcoceba M, Sánchez-Abarca LI, Sánchez-Guijo FM, *et al.* Mesenchymal stem cells are present in peripheral blood and can engraft after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2004; 89:1421-7.
17. Fujita N, Miyamoto T, Imai J, Hosogana N, Suzuki T, Yagi M, *et al.* CD24 is expressed specifically in the nucleus pulposus of intervertebral discs. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 338:1890-6.
18. Manchikanti L. Epidemiology of low back pain. *Pain Phys* 2000; 3:167-92.
19. Licciardone JC. The epidemiology and medical management of low back pain during ambulatory medical care visits in the United States. *Osteopath Med Prim Care* 2008; 2:11.
20. Delamarter RB, Zigler J. Five-year reoperation rates, cervical total disc replacement versus fusion, results of a prospective randomized clinical trial. *Spine* 2013; 38:711-7.
21. Guangdong W, Wei L, Lei C, Xiaoyun W, Tiany L, Yilin C. Repair of porcine articular osteochondral defects in non weightbearing areas with autologous bone marrow stromal cells. *Tissue Eng* 2006; 12:3209-21.
22. Shirasawa S, Sekiya I, Sakaguchi Y, Yagishita K, Ichinose S, Muneta T. In vitro chondrogenesis of human synovium-derived mesenchymal stem cells: optimal condition and comparison with bone marrow-derived cells. *J Cell Biochem* 2006; 97:84-97.
23. Lee KB, Hui JH, Song IC, Ardany L, Lee EH. Injectable mesenchymal stem cell therapy for large cartilage defects. A porcine model. *Stem Cells* 2007; 25:2964-71.
24. Wakitani S, Imoto K, Yamamoto T, Saito M, Murata N, Yoneda M. Human autologous culture expanded bone marrow mesenchymal cell transplantation for repair of cartilage defects in osteoarthritic knees. *Osteoarthritis Cartilage* 2002; 10:199-206.
25. Vaquero J, Forriol F. Knee chondral injuries: Clinical treatment strategies and experimental models. *Injury* 2012; 43:694-705.
26. Johnstone B, Hering TM, Caplan AI, Goldberg VM, Yoo JU. In vitro chondrogenesis of bone marrow derived mesenchymal progenitor cells. *Exp Cell Res* 1998; 238:265-72.

27. Koga H, Engebretsen L, Brinchmann JE, Muneta T, Sekiya I. Mesenchymal stem cell-based therapy for cartilage repair: a review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2009; 17:1289-97.
28. Koga H, Muneta T, Ju YJ, Nagase T, Nimura A, Mochizuki T, *et al.* Synovial stem cells are regionally specified according to local microenvironments after implantation for cartilage regeneration. *Stem Cells* 2007; 25:689-96.
29. Rastogi A, Thakore P, Leung A, Benavides M, Machado M, Morschauer MA, *et al.* Environmental regulation of notochordal gene expression in nucleus pulposus cells. *J Cell Physiol* 2009; 220:698-705.
30. Vadala G, Studer RK, Sowa G, Spiezia F, Iucu C, Denaro V, *et al.* Coculture of bone marrow mesenchymal stem cells and nucleus pulposus cells modulate gene expression profile without cell fusion. *Spine* 2008; 33:870-6.
31. Grayson WL, Zhao F, Bunnell B, Ma T. Hypoxia enhances proliferation and tissue formation of human mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 358:948-53.
32. Richardson SM, Walker RV, Parker S, Rhodes NP, Hunt JA, Freemont AJ, *et al.* Intervertebral disc cell mediated mesenchymal stem cell differentiation. *Stem Cells* 2006; 24:707-16.
33. Lu ZF, Zandieh BD, Wuisman PI, Bank RA, Helder NH. Differentiation of adipose stem cells by nucleus pulposus cells: Configuration effect. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 359:991-6.

---

#### 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.

## Paraplejía traumática a nivel dorsal: alteraciones morfológicas de la médula espinal a largo plazo

Traumatic paraplegia at thoracic level: Long-term morphological alterations in spinal cord

Vaquero J, Zurita M, Aguayo C

Unidad de Investigación Neurociencias y Cátedra Rafael del Pino de Investigación en Neurociencias, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España.

Esta investigación ha sido financiada por FUNDACIÓN MAPFRE

### Resumen

**Objetivo:** Analizar la morfología medular en pacientes con paraplejía traumática crónica a nivel dorsal, en vistas a su posible inclusión en ensayos de terapia celular.

**Material y método:** Se han valorado los estudios de Resonancia Magnética (RM) en 100 pacientes con paraplejía traumática a nivel dorsal (ASIA A) que han solicitado ser incluidos en un ensayo clínico de terapia celular.

**Resultados:** En el 14% de los casos, la presencia de artefactos impidió el estudio. Un 30% mostró grandes deformidades cifóticas vertebrales, con ocupación del canal raquídeo. Entre los pacientes con un correcto estudio morfológico, el 16% mostró una sección medular completa y el 12% interrupción prácticamente total, persistiendo solo algunos tractos de tejido entre los bordes de sección medular. En el 83% de los casos se observaron quistes intramedulares, con un volumen medio de  $0,95 \pm 0,89$  cc. Una cavitación extensa, identificable como siringomielia postraumática, se vio solo en tres pacientes. Un grado variable de atrofia medular, generalmente segmentaria, se apreció en más del 60% de los pacientes estudiados.

**Conclusión:** Si se considera, de acuerdo con experiencias preclínicas, que una continuidad anatómica de la médula y lesiones intramedulares limitadas son criterios de posible eficacia de la terapia celular, estos datos sugieren que solo aproximadamente el 30% de los pacientes con una paraplejía traumática crónicamente establecida, a nivel dorsal, podrían ser razonablemente válidos para entrar en estos ensayos.

**Palabras clave:**

Terapia celular, paraplejía, médula espinal.

### Abstract

**Objective:** To analyze the spinal cord morphology in patients with chronic traumatic paraplegia at the thoracic level, for a possible inclusion in trials of cell therapy.

**Material and method:** We reviewed Magnetic Resonance (MR) studies in 100 patients with a traumatic thoracic paraplegia (ASIA A).

**Results:** In 14% of cases, the presence of artifacts prevented the study. 30% showed large vertebral kyphotic deformities, with occupation of the vertebral canal. Among patients with a correct morphological study, 16% showed complete spinal cord transection and 12% showed only some tracts of tissue between the edges of the sectioned spinal cord. In 83% of cases intramedullary cysts were observed, with a mean volume of  $0.95 \pm 0.89$  cc. Extensive cavitation, identified as post-traumatic syringomyelia was seen only in three patients. Varying degree of spinal cord atrophy, being generally segmental, was observed in over 60% of the patients.

**Conclusion:** If according to preclinical studies, anatomical continuity of the spinal cord and limited intramedullary lesions are criteria for possible efficacy of cell therapy, these data suggest that only about 30% of patients with traumatic paraplegia chronically established, at dorsal level, could be reasonably valid for entry in first clinical trials.

**Key words:**

Cell therapy, paraplegia, spinal cord.

### Correspondencia

J. Vaquero  
Unidad Investigación Neurociencias. Servicio de Neurocirugía.  
Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda.  
E-mail: jvaquero.hp@salud.madrid.org

## Introducción

La lesión medular traumática representa una de las principales causas de discapacidad, con graves consecuencias en el entorno personal, familiar y laboral de quien la padece. Supone un 70% de las lesiones medulares, admitiéndose que se producen 50 nuevos casos por cada millón de habitantes y año, afectando fundamentalmente a pacientes jóvenes, menores de 40 años, y asociándose a una mortalidad que varía entre el 5 y el 20%, dependiendo del nivel de lesión raquídea [1].

A pesar de las escasas perspectivas de lograr un tratamiento eficaz para las graves secuelas de la lesión medular, en el momento actual existe un creciente interés por la posible eficacia de la terapia celular, como consecuencia de numerosos estudios preclínicos realizados en roedores y en mamíferos superiores [2-6]. Dichos estudios han llevado al inicio de ensayos clínicos en pacientes con lesión medular, diseñados al objeto de conocer las posibilidades reales de estas nuevas técnicas, que se enmarcan ya dentro de las estrategias de la llamada Medicina Regenerativa [7].

En el campo de la terapia celular aplicada a la lesión medular traumática, los primeros ensayos clínicos se han hecho utilizando células madre que incluyen tanto células madre mesenquimales autólogas, obtenidas del estroma de la médula ósea, como células madre hematopoyéticas, y han confirmado la ausencia de efectos secundarios significativos [8-10]. Un estudio clínico preliminar con una serie relativamente alta de pacientes parapléjicos sometidos al implante intralesional de células mononucleares de médula ósea fue publicado ya en el año 2008, señalándose, un año tras el procedimiento, evidente recuperación en sensibilidad, motilidad y control de esfínteres [11]. Sin embargo, se ha sugerido que la administración de células autólogas mesenquimales en las zonas de lesión medular puede ser más eficaz que la administración de una mezcla de células madre mesenquimales y progenitores hematopoyéticos [3][4].

Teniendo en cuenta que las células madre mesenquimales representan menos del 0,01% de las células de la médula ósea, su empleo en protocolos de terapia celular requiere manipular estas células en instalaciones de alta seguridad biológica (salas blancas o salas GMP) para expandir las células y obtener un número suficiente antes de realizar el trasplante. Esto conlleva una cierta complejidad técnica, lo que posiblemente sea el principal argumento para la utilización, en clínica, de células madre de médula ósea total, incluyendo la fracción de células madre hematopoyéticas. No obstante, existen aún evidentes incógnitas acerca de los mecanismos por los cuales este tipo de terapia celular consigue la recuperación neurológica, tanto de animales experimen-

tales como de los pocos pacientes en los que se han ensayado estas técnicas hasta ahora, barajándose fundamentalmente un efecto de liberación de factores tróficos y de activación de la neurogénesis endógena intramedular [3][4].

Por otra parte, la selección de pacientes que pudieran beneficiarse de estas novedosas técnicas requiere un análisis pormenorizado de la lesión morfológica medular, por cuanto que, de acuerdo con nuestra experiencia preclínica, los mejores resultados se obtienen en casos en que existe una continuidad anatómica del cordón medular tras la lesión, y la lesión queda limitada a una pequeña cavidad quística centromedular traumática.

En cualquier caso, cuando se analizan los escasos ensayos clínicos en que se han aplicado estas nuevas técnicas en pacientes con una paraplejía crónicamente establecida, llama la atención la escasa relevancia que se da, a la hora de seleccionar los pacientes, a la morfología de la lesión medular, lo que teóricamente debería ser un criterio primordial, ya que las posibilidades de lograr una recuperación funcional de la médula dependerán en gran medida de las características anatómicas de la lesión.

En el Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda se ha iniciado un programa de Terapia Celular Neurológica destinado a estudiar la posible eficacia del trasplante de células madre mesenquimales autólogas en pacientes con graves secuelas neurológicas de causa traumática. En este contexto, el primer ensayo clínico diseñado contempla la administración intralesional de este tipo de células en pacientes con una paraplejía (ASIA A) crónicamente establecida, con lesión medular a nivel dorsal.

Los estudios preclínicos en animales, sobre los cuales se sustenta este ensayo, han mostrado que los mejores resultados terapéuticos se logran en casos en los cuales existe continuidad anatómica del cilindro medular y una cavidad quística centromedular limitada a 1-2 espacios vertebrales, en la cual se depositan las células madre mediante una intervención quirúrgica [5][6]. Como consecuencia, se ha tratado de seleccionar una serie de pacientes que cumplan estas condiciones anatómicas de su médula espinal, lo que nos ha permitido conocer algunos detalles acerca del porcentaje de pacientes que, tras cierto tiempo de evolución de una lesión medular completa, muestran estas características.

## Material y métodos

Se han recogido datos de Resonancia Magnética (RM) de 100 pacientes con paraplejía traumática que han acudido a la consulta de Terapia Celular Neurológica del Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, o han consultado a los investigadores responsables de este programa, en-

tre diciembre de 2011 y septiembre de 2012, acerca de las posibilidades de ser incluidos en un ensayo clínico de terapia celular. Como condiciones para poder ser valorados, y como paso previo a su cita en consulta, se les indicó la necesidad de un diagnóstico previo de paraplejia completa (ASIA A), de causa traumática, con más de un año de evolución desde el momento del accidente y una edad comprendida entre los 18 y los 60 años, por ser estos límites de edad los aprobados para el primer ensayo clínico de terapia celular en pacientes con lesión medular. En todos los casos se valoraron estudios recientes de Resonancia Magnética de columna y médula dorsal. Estos estudios fueron aportados por los propios pacientes o realizados en el Hospital Puerta de Hierro. La mayor parte de las veces, las imágenes fueron adquiridas con un equipo de 1.5-Teslas, estudiando básicamente imágenes potenciadas en T1 y T2. Cuando se constató la presencia de una lesión quística intramedular, su volumen fue determinado por medio del *software* asociado al equipo de RM (Siemens Imaging software, Siemens AG Medical Solutions, Erlangen, Germany), o aplicando la fórmula de Houchens [12] a las imágenes aportadas.

## Resultados

En todos los pacientes estudiados se confirmó clínicamente una paraplejia completa (ASIA A), crónicamente establecida, con lesión a nivel dorsal. El análisis de los pacientes estudiados mostró un predominio de varones (4/1),

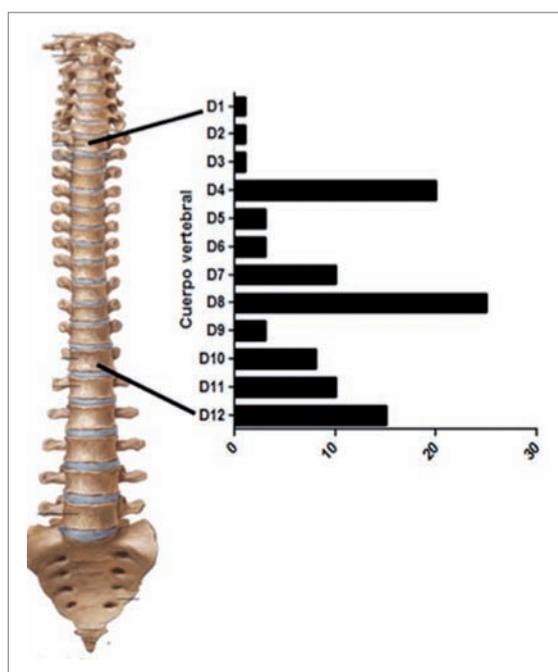


Fig. 1. Distribución de las fracturas vertebrales, dentro de la región dorsal, en la serie estudiada.

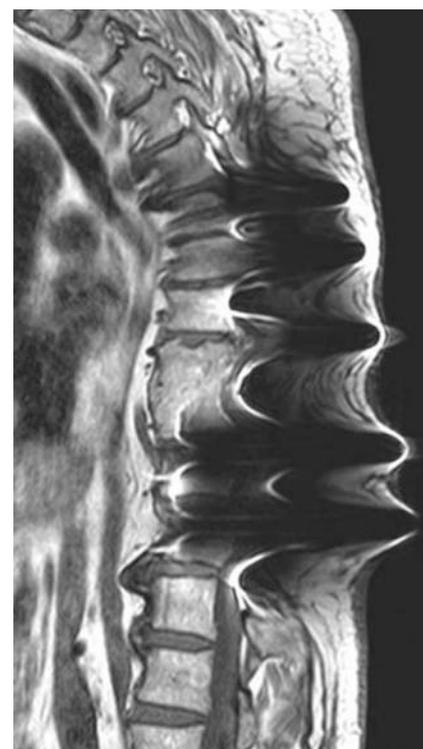


Fig. 2. Artefacto metálico del sistema de fijación vertebral, que impide la correcta visualización de la médula espinal.

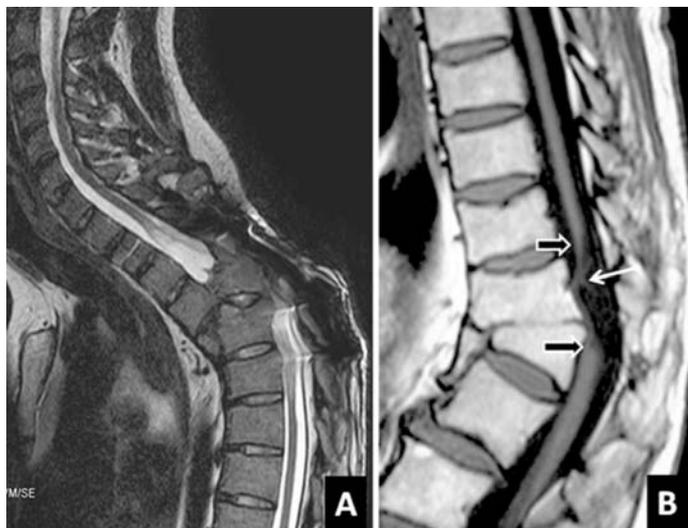
con edades comprendidas entre 19 y 58 años y una edad media de 36 (DE: 9) años.

Considerando el requisito de que los pacientes debían tener al menos un año de evolución desde el accidente, el análisis de la serie mostró que el tiempo medio de evolución tras la lesión era de  $9 \pm 7$  años, con un rango variable entre 2 y 30 años. En cuanto al nivel de la lesión, referido a la altura de la lesión vertebral, se apreció que el nivel preferentemente afectado era el D8 (25%) seguido de los niveles D4 (20%) y D12 (15%) (Figura 1). En el 12% de los casos se constató una afectación vertebral a dos niveles, coexistiendo fracturas de cuerpos vertebrales adyacentes, preferentemente en D7-D8 (6 casos), seguido de D11-D12 (4 casos), y de D4-D5 (2 casos).

En cuanto a la presencia de sistemas de fijación vertebral, éstos existían en el 50% de los casos. En dos pacientes de la serie, el sistema de fijación había sido retirado unos meses después de su colocación, por infección o por dolor muscular atribuido al mismo. En 14 casos de la serie (14%), la presencia de artefactos metálicos por la presencia del sistema de fijación vertebral impidió el estudio morfológico de la médula espinal mediante RM (Figura 2). En los restantes pacientes en los que existían sistemas de fijación, los artefactos metálicos que provocaban dificultaron la interpreta-

ción de las imágenes, pero no impidieron una adecuada valoración de las lesiones medulares, en lo que respecta a la existencia o no de interrupción medular, atrofas o quistes. Como consecuencia, el estudio de las alteraciones de la morfología medular valoradas en la presente serie se limitó a un total de 86 pacientes. En estos 86 pacientes, el estudio de RM mostró imágenes indiscutibles de sección medular completa, con separación de bordes, en 14 casos (16%) (Figura 3A) y en otros 12 casos (14%) existían unos tenues y finos tractos de tejido, de dudosa naturaleza nerviosa o fibrosa, como única conexión entre los bordes de la zona lesión medular (Figura 3B), lo que representa que al menos en el 30% de casos existe una práctica interrupción de la continuidad medular como consecuencia de la lesión traumática. Estas imágenes eran más frecuentes en los casos sin fijación vertebral. Además, en el grupo de pacientes sin sistemas de fijación vertebral, el 30% presentaba una importante cifosis a nivel de la zona de lesión, con ocupación del canal raquídeo por desplazamientos o fragmentos vertebrales (Figura 3A).

La presencia de zonas quísticas intramedulares se constató en el 83% de los pacientes de la serie en los cuales la morfología medular pudo ser estudiada adecuadamente mediante RM, con un volumen variable que osciló entre 0,02 y 3 cc, con una media de  $0,95 \pm 0,89$  cc (Figura 4). La mayor parte de las veces (70% de estos casos), las imágenes de quistes intramedulares, a veces de difícil diferenciación con zonas glióticas, se limitaban a 1-2 segmentos medulares, generalmente a nivel de la zona de fractura vertebral y



**Fig. 3.** A: Disrupción anatómica de la médula, con extrema cifosis y ocupación del canal raquídeo. B: Disrupción de la médula, con finos tractos (flecha blanca) que unen los cabos de sección medular (flechas negras).



**Fig. 4.** Lesión quística intramedular a nivel D2-D3, en fases T1 (A) y T2 (B). El quiste intramedular está bien delimitado y no se acompaña de atrofia medular.



**Fig. 5.** Paciente con fractura vertebral en D1. Estudio de RM en fase T2. Extensa dilatación de la médula por encima y por debajo de la zona de lesión (siringomielia postraumática).

en el resto de los casos, ocupaban varios segmentos. Imágenes de cavitación intramedular extensa, claramente identificables como siringomielia postraumática, se vieron solo en 3 pacientes (Figura 5). Un grado variable de atrofia medular se consideró que estaba presente al menos en el 60 % de los pacientes estudiados, aunque por lo general, el adelgazamiento medular (en más del 70% de las veces) quedaba



**Fig. 6.** A: Estudio de RM en fase T1. Atrofia medular segmentaria (flechas) en un paciente con fractura vertebral a nivel D8. B: Estudio de RM en fase T2. Extensa atrofia medular entre D5 y D12, en un paciente con fractura a nivel D8 y marcado acúñamiento vertebral.

limitado a la zona de lesión (Figura 6A). En el 7% de los pacientes con adecuada visualización medular se observó una marcada atrofia de todo el cilindro medular por debajo de la zona de lesión (Figura 6B).

## ■ Discusión

En el momento actual, la experiencia clínica acerca de la terapia celular en pacientes con lesión medular es escasa y los resultados son variables de unas series a otras, lo que obedece tanto a la gran variabilidad de los pacientes tratados, como a la gran diversidad de células administradas y a la vía de administración. Si se analizan dos ensayos clínicos de fase I/II que utilizaron células madre mononucleares de médula ósea [9][10], se aprecia que en ellos se incluyeron pacientes no homogéneos, con diferentes niveles de lesión, y en uno de ellos se incluyeron pacientes con ASIA A, B y C [9]. Los pacientes no fueron asignados al azar ni estaban enmascarados, aunque se utilizaron dos evaluadores independientes. En este mismo estudio se compararon dos grupos a los cuales se les administró células madre por vías diferentes: vía venosa y vía arterial. Este tipo de comparación, aunque ayuda a determinar la mejor forma de administración, no es el más adecuado para determinar el efecto terapéutico de las células administradas. A pesar de todo, es de destacar que en el estudio de Sykova *et al.* [9], cuatro pacientes en el grupo que recibieron las células

por vía arterial y un paciente en el grupo que las recibió por vía venosa mejoraron en la función motora y sensitiva, tanto al tacto ligero como en la sensibilidad al dolor. La mayor recuperación en función motora correspondió a un paciente ASIA B que en la evaluación anual pasó a ser ASIA D, después de ser trasplantado 30 días después de la lesión. La mayor recuperación sensitiva tanto al tacto ligero como al dolor ocurrió en un paciente ASIA A, que en la evaluación anual pasó a ser ASIA B, y que fue trasplantado a los 11 días de sufrir la lesión. En otro estudio [11] se señala igualmente eficacia terapéutica tras la administración local, intravenosa y subaracnoidea de células mononucleares de médula ósea, fundamentalmente en control de esfínteres y en función motora.

En cuanto a la posible eficacia de la administración de células madre mesenquimales por vía subaracnoidea en humanos, en las publicaciones existentes se describe una mejoría significativa de función de esfínteres en los pacientes tratados y mejoría de 1-2 puntos en escala ASIA [13], o bien mejoría de función motora y sensitiva en el 32% de los casos [14], e incluso se ha descrito un caso puntual de mejoría espectacular en un paciente que pasó de tener una lesión medular ASIA A a una lesión ASIA D tras la administración subaracnoidea de una combinación de células madre alogénicas [15].

Como resumen de estas publicaciones de la literatura, puede aceptarse la bioseguridad de la administración subaracnoidea de células madre de médula ósea en pacientes, con amplios rangos en cuanto a la cantidad de células administradas, que ha oscilado entre  $1 \times 10^6/\text{kg}$  [16] y  $50 \times 10^6/\text{kg}$  [13] en el caso de células mononucleares, o en torno a  $30 \times 10^6$  en 2 cc de suero fisiológico, en el ensayo de Saito *et al.* [17], con una población celular exclusivamente de células mesenquimales y una ventana terapéutica limitada a las primeras tres semanas tras la lesión. En cuanto a los intervalos de administración, éstos han variado entre una única inyección [16] y administraciones repetidas cada mes, durante seis meses [13].

Sin embargo, en todos estos estudios llama la atención el hecho de que se presta escasa atención a la selección de pacientes de acuerdo a las modificaciones morfológicas de la médula espinal traumatizada, lo que consideramos que puede ser uno de los principales factores que condiciona la gran variabilidad de resultados, ya que no parece razonable esperar que la terapia celular logre regeneración efectiva del tejido nervioso en aquellos casos en que exista una importante lesión medular, como puede ser la presencia de sección medular, con clara discontinuidad de sus bordes de sección.

En nuestro estudio de investigación hemos analizado la morfología medular de un grupo 100 pacientes con paraplejía completa considerada irreversible, al objeto de obtener datos acerca del número de pacientes que presentan una morfología medular comparable a la que ha sido tratada, con buenos resultados, en nuestros modelos preclínicos de lesión medular [6] y que, al menos teóricamente, podrían ser los que obtuvieran mayor eficacia a la hora de un ensayo clínico con administración intralesional de células madre autólogas, obtenidas del estroma de la médula ósea.

Nuestro estudio revela que al menos en el 14% de los pacientes con paraplejía traumática a nivel dorsal, el tratamiento inicial de fijación vertebral va a condicionar que no se pueda ver adecuadamente la médula espinal en una fase posterior, como consecuencia de los importantes artefactos que origina el sistema de fijación previamente colocado. Aunque los modernos sistemas de fijación son compatibles con la RM, la colocación de múltiples tornillos transpediculares dificulta el estudio posterior de la médula, lo que debe ser tenido en cuenta a la hora del tratamiento inicial de los pacientes. Aunque es obvio que tras cierto tiempo de evolución los sistemas de fijación pueden ser retirados, no parece razonable plantear esta posibilidad para poder hacer un estudio correcto de la morfología medular, con vistas a un hipotético tratamiento con células madre, al menos hasta que no se constate la eficacia real de estas nuevas técnicas.

Aproximadamente en el 30% de los casos en los que se puede hacer un correcto estudio de la médula, la presencia de una clara disrupción del cordón medular, o la existencia de tenues tractos que unen los extremos de la zona de sección, va a condicionar que sea previsible la ineficacia de estos nuevos tratamientos. Por último, la presencia de marcada cifosis, o la ocupación del canal raquídeo por fragmentos óseos, determina que al menos en el 30% de los casos sin fijación vertebral tampoco sea previsible la obtención de buenos resultados mediante el trasplante de células madre. Del mismo modo, la corrección de la deformidad vertebral, como fase previa a un posible tratamiento de terapia celular, solo podría ser considerada razonablemente si se constatará un nivel de eficacia terapéutica que permitiera hacer un balance de posibles riesgos y beneficios.

La presencia de atrofia medular, de posible causa isquémica, y de amplias cavidades intramedulares (siringomielia postraumática) podrían ser factores determinantes de un mal pronóstico tras la aplicación de terapia celular, aunque en el estado actual de nuestros conocimientos no existen

claros argumentos para impedir a los pacientes con estas alteraciones su inclusión en ensayos clínicos bien diseñados. Por otra parte, la búsqueda de un paralelismo entre las lesiones intramedulares de nuestros pacientes y las causadas en modelos experimentales de paraplejía sobre los cuales la terapia celular se ha mostrado eficaz [2-6] nos lleva a considerar como candidatos idóneos para un trasplante intramedular de células madre a los pacientes con cavidades quísticas intramedulares de pequeño tamaño, idealmente limitadas a un cuerpo vertebral, y en los que no exista sección anatómica de la médula, cifosis significativa o marcados signos de atrofia medular.

Como consecuencia de las observaciones recogidas en el presente estudio, y basándonos en la experiencia preclínica de terapia celular en mamíferos superiores parapléjicos, creemos razonable establecer que solo aproximadamente el 30% de los pacientes con una paraplejía traumática, crónicamente establecida, a nivel dorsal, pueden ser considerados como candidatos razonablemente válidos para entrar en ensayos clínicos de terapia celular para la lesión medular. Este porcentaje es ligeramente superior (40%) en el caso de pacientes con fijación vertebral previa y ligeramente inferior (25%) en pacientes que no fueron fijados, fundamentalmente por la escoliosis que muestra la columna y secundaria ocupación del canal raquídeo.

Es obvio que ante la creciente demanda de estos nuevos tratamientos, hemos de tener claro que hoy por hoy estas técnicas son de investigación clínica y deben ser realizadas solo por grupos con amplia experiencia en este campo y bajo estrictos controles éticos y metodológicos. La lógica demanda de nuestros pacientes para entrar en estos ensayos, buscando una mejoría de su lesión medular, exige que les transmitamos una gran prudencia y el hecho de que solo en un pequeño porcentaje de ellos se dan las circunstancias que hacen previsible poder obtener alguna mejoría terapéutica. ■

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez-Boto G, Vaquero J. Traumatismo raquimedular. Fundación Mapfre. Ed. Diaz de Santos, Madrid. 2009.
2. Vaquero J, Zurita M, Oya, S, Santos M. 2006. Cell therapy using bone marrow stromal cells in chronic paraplegic rats: systemic or local administration? *Neurosci Lett* 2006; 398:129-34.
3. Vaquero J, Zurita M. Bone marrow stromal cells for spinal cord repair: A challenge for contemporary neurobiology. *Histol Histopathol* 2009; 24:107-16.

4. Vaquero J, Zurita M. Functional recovery after severe central nervous system trauma: Current perspectives for cell therapy with bone marrow stromal cells. *Progr Neurobiol* 2011; 93:341-9.
5. Zurita M, Vaquero J. Bone marrow stromal cells can achieve cure of chronic paraplegic rats: Functional and morphological outcome one year after transplantation. *Neurosci Lett* 2006; 402:51-6.
6. Zurita M, Vaquero J, Bonilla C, Santos M, De Haro J, Oya S, *et al.* Functional recovery of chronic paraplegic pigs after autologous transplantation of bone marrow stromal cells. *Transplantation* 2008; 86:845-53.
7. Fehlings MG, Vawda R. Cellular treatments for spinal cord injury: The time is right for clinical trials. *Neurotherapeutics* 2011; 8:704-20.
8. Park HC, Shims YS, Ha Y, Yoon SH, Park SR, Choi BH, *et al.* Treatment of complete spinal cord injury patients by autologous bone marrow cell transplantation and administration of granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Tissue Eng* 2005; 11:913-22.
9. Syková E, Homola A, Mazanec R, Lachmann H, Konrádová SL, Kobylka P, *et al.* Autologous bone marrow transplantation in patients with subacute and chronic spinal cord injury. *Cell Transplant* 2006; 15:675-87.
10. Yoon SH, Shim YS, Park YH, Chung JK, Nam JH, Kim MO, *et al.* Complete spinal cord injury treatment using autologous bone marrow cell transplantation and bone marrow stimulation with granulocyte macrophage-colony stimulating factor: Phase I/II clinical trial. *Stem Cells* 2007; 25:2066-73.
11. Geffner LF, Santacruz P, Izurieta M, Flor L., Maldonado B, Auad AH, *et al.* Administration of autologous bone marrow stem cells into spinal cord injury patients via multiple routes is safe and improves their quality of life: Comprehensive case studies. *Cell Transplant* 2008; 17:1277-93.
12. Houchens DP. Therapy of human tumors in athymic (nude) mice. *Proceeding of the symposium on the use of athymic nude mice in cancer research.* New York: Gustav Fischer; 1978:266-80.
13. Kishk, NA, Gabr H, Hamdy S, Afifi L, Abokresha N, Mahmood H, *et al.* Case control series of intrathecal autologous bone marrow mesenchymal stem cell therapy for chronic spinal cord injury. *Neurorehabil Neural Repair* 2010; 24:702-8.
14. Kumar, AA, Kumar SR, Narayanan R, Arul K, Baskaran M. Autologous bone marrow derived mononuclear cell therapy for spinal cord injury: A phase I/II clinical safety and primary efficacy data. *Exp Clin Transplant* 2009; 7:241-8.
15. Ichim TE, Solano F, Lara F, Paris E, Ugalde F, Rodríguez JP, *et al.* Feasibility of combination allogeneic stem cell therapy for spinal cord injury: A case report. *Int Arch Med* 2010; 3:30.
16. Pal R, Venkataramana NK, Bansal A, Balaraju S, Jan M, Chandra R, *et al.* Ex vivo-expanded autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in human spinal cord injury/paraplegia: A pilot clinical study. *Cytherapy* 2009; 11:897-911.
17. Saito F, Nakatani T, Iwase M, Maeda Y, Hirakawa A, Muraio Y, *et al.* Spinal cord injury treatment with intrathecal autologous bone marrow stromal cell transplantation: The first clinical trial case report. *J Trauma* 2008; 64:53-9.

#### Conflicto de intereses

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

## Chemobrain: ¿podemos hablar de un daño cerebral adquirido por quimioterapia?

### Chemobrain: Can we consider an acquired brain injury from chemotherapy?

Chiclana G<sup>1</sup>, Ferre Navarrete F<sup>1</sup>, Lopez-Tarruella S<sup>2</sup>, Jerez Y<sup>2</sup>, Márquez-Rodas I<sup>2</sup>, Lizárraga Bonelli S<sup>3</sup>, Massarrah T<sup>2</sup>, Martín Jiménez M<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Psiquiatría. <sup>2</sup> Departamento de Oncología médica. <sup>3</sup> Departamento de Gine-oncología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, España.

Esta investigación ha sido financiada por FUNDACIÓN MAPFRE

#### Resumen

**Objetivo:** Conocer el deterioro cognitivo producido por la quimioterapia en una muestra de pacientes con cáncer de mama frente a los controles y frente a sí mismas, antes y después del tratamiento.

**Pacientes y método:** Estudio de corte longitudinal prospectivo. Se administró la *Mini International Neuropsychiatric Interview*, se evaluó depresión, ansiedad, función sexual, calidad de vida y sueño. Se midió memoria, atención, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, función ejecutiva y fluidez. Tanto la muestra inicial como la final fue de 19 pacientes y 19 controles.

**Resultados:** Las pacientes presentaron diferencias en depresión, ansiedad, calidad de vida, función sexual y calidad de sueño frente al grupo control en el momento basal y a los seis meses. Se encontraron diferencias neurocognitivas entre pacientes y controles antes del tratamiento en memoria y en función ejecutiva y después del tratamiento en memoria, función ejecutiva e índice de función prefrontal.

**Conclusiones:** Encontramos diferencias entre pacientes y controles antes de comenzar el tratamiento, síntomas de ansiedad, depresión, calidad de vida y sueño, en función sexual y en las variables neurocognitivas de memoria y función ejecutiva. Tras la quimioterapia, se observó declive en las pacientes respecto a los controles en: ansiedad, depresión, calidad de vida, calidad de sueño y función sexual y los dominios cognitivo de atención, memoria, función ejecutiva e índice de función prefrontal.

**Palabras clave:**

Cáncer de mama, chemobrain, deterioro cognitivo, quimioterapia

#### Abstract

**Objective:** To meet the cognitive impairment caused by chemotherapy in a sample of patients with breast cancer versus controls and themselves, before and after treatment.

**Patients and methods:** Prospective longitudinal study. The Mini International Neuropsychiatric Interview was administered and other emotional symptoms like depression, anxiety, sexual function, quality of life and sleep was assessed. Memory, attention, processing speed, working memory, executive function and flow were measured. Both the initial and the final sample were 19 patients and 19 controls.

**Results:** Patients differ in depression, anxiety, quality of life, sexual function, and quality of sleep versus controls at baseline and 6-month. Neurocognitive differences between patients and control group were found in memory before treatment and executive function. After treatment the differences were in memory, executive function and index of prefrontal function.

**Conclusion:** There are significant differences between patients and control group before starting treatment, symptoms of anxiety, depression, quality of life and sleep, sexual function and neurocognitive variables in memory and executive function. After chemotherapy, decline was seen in patients respect control group in: anxiety, depression, and quality of life, quality of sleep and sexual function and cognitive domains of attention, memory, executive function and index of prefrontal function.

**Key words:**

Breast cancer, chemobrain, cognitive impairment, chemotherapy.

---

#### Correspondencia

G Chiclana

Servicio Psiquiatría B. Investigación. Ibiza 43, 28009. Madrid, España.

e-mail: gchiclana@iisgm.com

## Introducción

En los últimos años se han producido grandes avances en el tratamiento del cáncer, mejorando la supervivencia a largo plazo de los pacientes oncológicos [1] y aumentando el interés por las secuelas que pueden quedar tras el tratamiento [2]. Mientras algunos efectos secundarios adversos han sido bien definidos e investigados, otros como el deterioro cognitivo asociado principalmente a la quimioterapia se conocen menos [3]. Aunque se sabe poco sobre los efectos precisos del tratamiento oncológico sobre las funciones cognitivas, los estudios indican que se trata de una complicación relativamente común aunque infradiagnosticada [4]. Algunos pacientes oncológicos acuden a consulta durante el tratamiento de la enfermedad, manifestando quejas de concentración y memoria [5]. A estos problemas cognitivos se les denomina *chemobrain*, concepto que refleja cómo los pacientes atribuyen estas dificultades a su tratamiento oncológico [6].

Cada vez más existe una mayor conciencia en la comunidad científica de los efectos secundarios de los tratamientos sobre el cerebro y sobre las funciones cognitivas, pero todavía se desconoce el tratamiento efectivo para las disfunciones neurocognitivas [7]. Por otro lado, también se han estudiado los diferentes factores que afectan a la aparición de estas quejas cognitivas y que hacen que este fenómeno sea variable de unos pacientes a otros, manifestándose de manera única en cada uno de ellos [6]. Los datos obtenidos sobre *chemobrain* proceden principalmente de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama. Ha sido el tipo de cáncer donde más se está estudiando, ya que son estos pacientes los que presentan más quejas en consulta. Para otros tipos de cáncer, los datos disponibles son todavía muy escasos [8-10]. En las encuestas realizadas en mujeres tratadas con quimioterapia y que han sobrevivido al cáncer de mama, hasta el 70% reconoce un deterioro cognitivo [8]. Sin embargo, cuando se han evaluado, no se ha conseguido demostrar claramente un deterioro [5][11]. Además, se ha observado relación entre la percepción subjetiva del deterioro cognitivo y la presencia de ansiedad, depresión y peor calidad de vida [11]. Las alteraciones inducidas por la quimioterapia suelen ser sutiles y los dominios más alterados que se han reportado en investigación son: memoria, atención, funciones ejecutivas y función psicomotora [12][13]. Aunque no son alteraciones graves, estos déficits afectan a la calidad de vida del paciente y al rendimiento en su vida diaria. También se han visto afectados negativamente aspectos importantes de la persona, como la función sexual (disminuyendo la frecuencia y el deseo) y la calidad de sueño [14].

Nuestro estudio pretende comprobar la hipótesis de que ciertas pacientes con cáncer de mama presentan alteracio-

nes neurocognitivas tras haber recibido quimioterapia, independientemente de las alteraciones psiquiátricas más habituales como depresión, ansiedad y estrés postraumático. Se evaluó el rendimiento cognitivo de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama antes de iniciar el tratamiento de quimioterapia y seis meses tras recibir el tratamiento. En el momento basal se compararon con un grupo control, pareado por edad y nivel educativo, para determinar si existe afectación en los dominios cognitivos evaluados y, en caso afirmativo, determinar la intensidad del deterioro en función de la quimioterapia administrada.

## Pacientes y métodos

La muestra del estudio pertenece al proyecto de investigación «Evaluación daño cerebral (chemobrain) asociado al tratamiento del cáncer de mama» que se lleva a cabo en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón financiado por FUNDACIÓN MAPFRE en el año 2013. El reclutamiento de la muestra de pacientes se hizo a partir de las pacientes que acudían al Hospital General Universitario Gregorio Marañón por primera vez por un diagnóstico de cáncer de mama. Esta muestra pertenece a la población del área 1 de la Comunidad de Madrid. Las pacientes se reclutaron en el servicio de oncología por médicos con dicha especialidad, donde eran remitidos al personal de investigación que verificaba que se cumpliesen los criterios de inclusión. Todas las medidas recogidas fueron realizadas por médicos y neuropsicólogos con una experiencia en pacientes con cáncer de mama.

Los criterios de inclusión eran: paciente con diagnóstico de cáncer de mama confirmado histológicamente grado I o grado II operable, que no fuese a recibir tratamiento con quimioterapia previo a la intervención, con edades entre 18 y 65 años, hablar castellano fluido. Los criterios de exclusión fueron: haber recibido previamente tratamiento oncológico, retraso mental, embarazo, diagnóstico de psicosis o trastorno límite de la personalidad, consumo de sustancias, padecer una enfermedad neurológica o daño cerebral adquirido o haber recibido algunos de los siguientes psicofármacos: neurolépticos, sales de litio o antiepilépticos.

Las pacientes controles se reclutaron pareando 1 a 1 cada caso por edad y nivel educativo. La incidencia de casos nuevos de cáncer en el año 2013 el hospital fue de 2.396 casos. De estos, 367 mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de mama, 271 de las cuales tenían entre 18 y 65 años. Otras 68 fueron tratadas con quimioterapia y 20 fueron casos nuevos que cumplían los criterios de inclusión. De las 20 pacientes, 19 aceptaron participar firmando el consentimiento informado. Una paciente rechazó el estudio por vivir lejos de

Madrid. Se reclutaron 19 controles pareados por edad y nivel educativo que no cumplían los criterios de exclusión. En cada una de las visitas se realizaba una evaluación psiquiátrica mediante la entrevista *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI) [15], para evaluar síntomas como depresión, ansiedad, calidad de sueño, función sexual (frecuencia y deseo) y nivel de calidad de vida. Tras esta entrevista realizamos una evaluación neuropsicológica para evaluar los siguientes dominios: atención, velocidad de proceso, memoria, memoria de trabajo y función ejecutiva.

El estudio fue aprobado por el comité ético del hospital donde se ha desarrollado la investigación. Todos los participantes del estudio firmaron previamente un consentimiento informado. Al tratarse de un estudio naturalista, no había directrices para el tratamiento administrado.

Todas las participantes, tanto controles como pacientes, fueron mujeres de raza caucásica. La media de edad fue de 46 años en ambos grupos. No se observan diferencias significativas en ninguna de las variables sociodemográficas (estado civil, tipo de convivencia, nivel educacional, nivel socioeconómico y número de años estudiados) excepto en «situación profesional actual» ( $X^2=14,09$ ;  $p \leq 0,001$ ); el 57,9% de los controles eran trabajadoras activas, mientras que el 47,4% de las pacientes se encontraban en baja transitoria. Respecto a los antecedentes personales, las pacientes los presentaron con más frecuencia que los controles: el 21% de los controles había presentado sintomatología de ansiedad o depresión frente al 42% de los pacientes. El 7,5% y el 31% de los controles y pacientes respectivamente, síntomas de ansiedad, y el 2,5% y el 10,5% de controles y pacientes respectivamente síntomas de depresión. En los antecedentes oncológicos familiares se encontraron diferencias significativas en los antecedentes familiares de primer, segundo y tercer rango ( $X^2=15,48$ ;  $p < 0,05$ , para primer rango  $X^2=15,48$ ;  $p < 0,001$  para segundo rango y  $X^2=7,21$ ;  $p < 0,001$  para el tercer rango), con mayor frecuencia en las pacientes. Respecto a los datos clínicos, el 47,7% de los pacientes y el 100% de los controles no tuvieron ningún diagnóstico psiquiátrico según la entrevista MINI.

Para obtener los datos del estudio se diseñó una batería de escalas y test. Esta batería se administraba antes del inicio del tratamiento con quimioterapia y a los seis meses de este (cuando finalizaban el tratamiento). Constaba de tres partes que se realizaban en una única entrevista, administrada por un neuropsicólogo entrenado, que además recogía los datos sociodemográficos y clínicos de pacientes y controles. La primera parte era una entrevista psiquiátrica con el fin de comprobar que el sujeto cumplía los criterios de inclusión. Una vez superada esta primera entrevista se

administraba la batería neurocognitiva. Tras la batería, el sujeto completaba las escalas autoaplicadas de síntomas de ansiedad, depresión, calidad de sueño, calidad de vida y función sexual. La elección de las escalas que medían alteración emocional (depresión, ansiedad), función sexual, calidad de sueño y calidad de vida está basada en la literatura científica que trata de explicar la existencia de *chemobrain* en esta población debido al tratamiento con quimioterapia, donde también está presente una alteración emocional, del sueño, sexual y de la calidad de vida [5][11-13][16][17].

Los dominios cognitivos se definen de la siguiente forma: atención (capacidad de mantener, dirigir y cambiar el foco atencional), memoria (recuerdo inmediato, a corto y largo plazo verbal), memoria de trabajo (capacidad de mantener una información activa en la mente y trabajar con ella), velocidad de proceso de la información (tiempo necesario para completar una tarea con una carga cognitiva) y función ejecutiva (capacidad de resolución de problemas de la vida diaria de forma eficaz) [18][19].

Los datos se obtuvieron a través de distintas pruebas y escalas. Para descartar patología psiquiátrica grave se utilizó la *Mini International Neuropsychiatric Interview* [15]. Para evaluar el estado de ánimo se usaron las siguientes escalas: Depresión: Inventario autoaplicado de depresión de Beck (BDI) [20]; Ansiedad: Inventario de ansiedad Estado-Rasgo (STAI) [21] y *Generalized Anxiety Disorder-7Items* (GAD7) [22]. Para medir la calidad de sueño: Escala de sueño *Medical Outcomes Scale Study Sleep Scale* (MOS) [23]; para medir los cambios en la función sexual: Escala de función sexual *Changes in sexual functioning questionnaire* [24]; y para medir la calidad de vida se usó la escala QLQ-C30 *Quality of life Questionnaire* [25].

Para medir el rendimiento neurocognitivo se diseñó una batería con las siguientes pruebas: *Memoria*: Lista de palabras de la escala de Wechsler para memoria (WMS-III) [26]; *Atención*: *Trail Making Test A y B* (TMT A y B) [27] y *Stroop Test Palabras y Colores* [28]; *Memoria de trabajo*: Subprueba de dígitos y letras y números de la escala Wechsler de inteligencia general (WAIS-III) [29]; *Función ejecutiva*: *Stroop test* (inhibición) [28] y *Torre de Londres* [30]. *Velocidad de procesamiento*: Búsqueda de símbolos y clave de números de la escala Wechsler de inteligencia general (WAIS-III) [29] y *fluidez verbal Categorical* (FAS) [31] y *Semántica* (COWAT) [32]. Se creó una agrupación de dominios cognitivos (Atención, Memoria, Memoria de Trabajo, Velocidad de procesamiento y Función ejecutiva) con las variables de determinados test que neuropsicológicamente están relacionados con estas habilidades neurocognitivas [19][30][32].

Entre las alteraciones más frecuentes en *chemobrain* están la función ejecutiva, la memoria de trabajo y la velocidad de proceso [32]. Estas alteraciones también están presentes en otros cuadros clínicos donde está demostrada una afectación de las funciones prefrontales [33].

Se creó un Índice de Función Prefrontal. Para ello nos hemos basado en la definición de Luria sobre la función prefrontal y el diseño de otros índices en cuadros donde se da el mismo cuadro de alteraciones neurocognitivas [19][31].

#### Dominios neurocognitivos y variables empleadas

Atención global: dígitos directos WAIS-III. Tiempo en completar TMT-A. Número de respuestas correctas en Stroop palabras. Número de respuestas correctas en Stroop colores.

Velocidad de proceso: Búsqueda de símbolos (WAIS-III). Clave de números (WAIS-III). FAS categorial.

Memoria de trabajo: Dígitos inversos (WAIS-III). Letras y números (WAIS-III).

Memoria: WMS-III Recuerdo inmediato. WMS-III Recuerdo a corto plazo. WMS-III Recuerdo a largo plazo.

Función ejecutiva: TMTB-TMTA. Intrusiones del FAS. Intrusiones del Cowat. Interferencia de Stroop test. Torre de Londres (TL) puntuación total. TL Total correcta. TL resolución de problemas.

Índice de Función prefrontal: Índice de agrupación del rendimiento de los dominios de: Atención, Función ejecutiva, Velocidad de proceso y Memoria de trabajo.

#### Análisis estadístico

Previamente a la realización de los análisis estadísticos se verificaron los supuestos de normalidad y homocedasticidad de varianzas para las variables cuantitativas, empleando según este resultado análisis paramétricos (T-test) o no paramétricos (Mann-Witney test). Las diferencias intragrupo entre la visitas basal-seis meses se realizaron mediante la prueba T-Test para medidas repetidas o prueba de los rangos con signo de Wilcoxon cuando no se cumplían los supuestos del modelo lineal general. Las variables cualitativas se analizaron con  $X^2$  test, empleando el Test exacto de Fisher cuando fue necesario y el Mc-Nemar para medidas repetidas. Para estudiar la relación entre las variables emocionales, de calidad de vida, de sueño y de función sexual frente a las neurocognitivas se empleó el coeficiente de correlación de Pearson o coeficiente de correlación de Spearman si las variables eran no paramétricas. Posteriormente, para las variables que presentaron una correlación más potente, se aplicó una regresión lineal simple, cogiendo como variable

dependiente el Índice de función prefrontal. Los dominios cognitivos se calcularon mediante la transformación de puntuaciones directas a normalizadas para poder combinar distintas medidas. Por último, se realizaron regresiones lineales múltiples, método *stepwise* con Índice de función prefrontal como variable dependiente Índice de Función Prefrontal y como variables independientes ansiedad-estado, ansiedad-rasgo y calidad de vida. Todos los análisis fueron realizados con el programa SPSS para Windows versión 18, 2 colas y con un nivel de significación 0.005.

#### Resultados

Entre el momento basal y a los seis meses, las pacientes presentaron diferencias en depresión, ansiedad, calidad de vida, función sexual y calidad de sueño frente al grupo control. En la evaluación basal encontramos diferencias significativas entre pacientes y controles en ansiedad, puntuando más alto las pacientes en Ansiedad-Estado ( $F=3,27$ ;  $p<0,05$ ) y en Ansiedad generalizada ( $T=-2,45$ ;  $p\leq 0,001$ ). Estas diferencias aumentaron en la evaluación a los seis meses para todas las variables: Ansiedad rasgo ( $F=10,12$ ;  $p=0,005$ ), Ansiedad estado ( $F=15,5$ ;  $p<0,001$ ) y Ansiedad generalizada ( $T=-2,40$ ;  $p<0,05$ ).

En depresión se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en basal ( $T=-2,19$ ;  $p\leq 0,05$ ), presentando los pacientes puntuaciones más altas tanto en la evaluación basal como a los seis meses ( $T=-4,15$ ;  $p<0,001$ ).

En las variables que integraron calidad de vida también existieron diferencias significativas (calidad de vida total  $T=5,2$ ;  $p<0,001$ , calidad de vida de la última semana ( $T=5,3$ ;  $p<0,001$ ) y estado de salud  $T=-6,14$ ;  $p<0,001$ ). También estuvieron presentes tras el tratamiento en todas las variables: calidad de vida total ( $T=5,2$ ;  $p<0,001$ ), calidad de vida última semana ( $T=5,3$ ;  $p=0,001$ ) y estado de salud última semana ( $T=-6,14$ ;  $p<0,001$ ), presentando las pacientes peor calidad de vida y de salud.

En la escala de sueño no se observaron diferencias en el promedio de horas dedicadas al sueño, pero sí a la calidad del sueño ( $T=5,7$ ;  $p<0,001$ ), que es peor para las pacientes. Estas diferencias también se observan a los seis meses ( $T=2,2$ ;  $p<0,05$ ).

En la escala que mide la función sexual de los sujetos aparecen diferencias significativas en la frecuencia, ( $T=3,43$ ;  $p<0,05$ ), interés ( $T=4,19$ ;  $p<0,001$ ), placer ( $T=4,61$ ;  $p<0,001$ ) y excitación ( $T=4,89$   $p<0,001$ ). En el momento basal las diferencias aparecieron en funcionamiento global  $T=3,81$ ;  $p=0,027$  y otras variables (Tabla 1).

Antes de empezar el tratamiento oncológico, las mujeres con cáncer de mama presentaron un rendimiento neurocog-

**Tabla 1.** Diferencias neurocognitivas basal (muestra total = 38)

Dominio	Controles (n=19) Media (DE)	Pacientes (n=19) Media (DE)	t	p
Atención	-,0002 (0,7)	-,1984 (0,8)	,774	,444
Memoria	-,0003 (0,5)	-,8877 (1,6)	2,211	,033
Velocidad de proceso	-,0004 (0,6)	-,2500 (0,7)	1,121	,270
Memoria de trabajo	-,0015 (0,7)	-,4450 (0,9)	1,584	,122
Función ejecutiva	,1355 (0,4)	-1,1235 (0,9)	5,347	,000
Índice Función Prefrontal	,0333 (0,4)	-,5042 (0,7)	2,780	,009

**Tabla 2.** Diferencias neurocognitivas a los seis meses

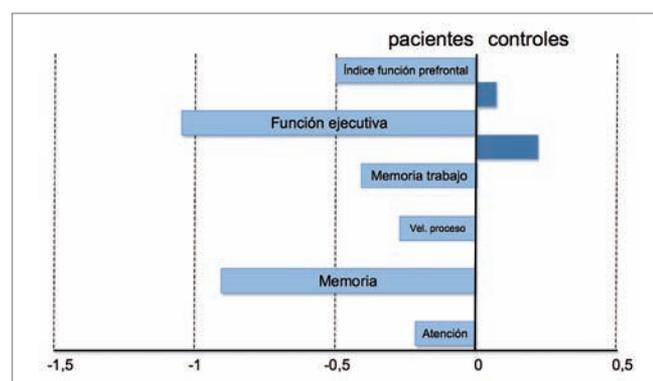
Dominio	Controles (n=19) X (DE)	Pacientes (n=19) X (DE)	t	p
Atención	-,0002 (0,7)	-,4892 (0,5)	2,265	,030
Memoria	-,0003 (0,5)	-1,4232 (2,0)	2,975	,005
Velocidad de proceso	-,0004 (0,6)	-,2662 (0,6)	1,277	,210
Memoria de trabajo	-,0015 (0,7)	-,4789 (1,1)	1,517	,138
Función ejecutiva	,1355 (0,4)	-1,0912 (0,9)	4,515	,000
Índice Función Prefrontal	,0333 (0,4)	-,5814 (0,6)	3,182	,003

nitivo (memoria, atención, velocidad de proceso y memoria de trabajo, función ejecutiva e índice de función prefrontal) más bajo respecto de los controles, siendo significativas las diferencias en memoria ( $T= 0,77$ ;  $p=0,005$ ) y en función ejecutiva ( $T=5,34$ ;  $p<0,001$ ) (Tabla 1) (Figura 1).

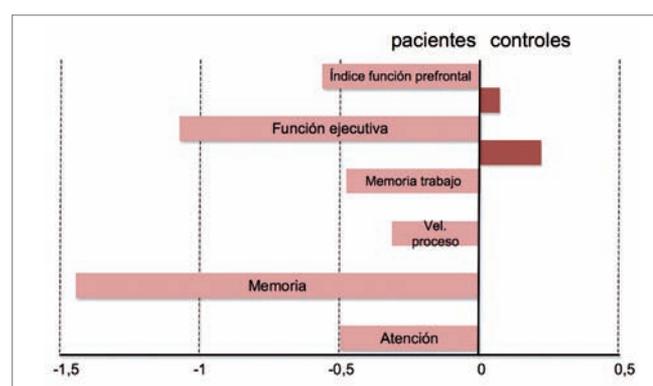
A los seis meses (Tabla 2), las pacientes mantuvieron el rendimiento más bajo en todas los dominios neurocognitivos respecto a los controles, y además apareció un deterioro más notable en memoria ( $T=2,9$ ;  $p=0,005$ ), función ejecutiva ( $T=4,5$ ;  $p<0,001$ ) e índice de función prefrontal ( $T=3,1$ ;  $p<0,005$ ) (Tabla 2) (Figura 2).

Tras el tratamiento con quimioterapia, las pacientes respecto de sí mismas presentaron un declive en el rendimiento neurocognitivo de memoria y memoria de trabajo, siendo significativa la diferencia en atención. Estas diferencias no fueron significativas para todos los dominios (Tabla 3).

Encontramos una correlación significativa del 20% entre la calidad del sueño basal y el rendimiento en memoria después del tratamiento. Los cambios en memoria de trabajo después del tratamiento correlacionaron negativamente con la sintomatología de ansiedad que estaba presente en la evaluación basal. El 58% del rendimiento en memoria de trabajo estaría explicado por la presencia de ansiedad. Encontramos una correlación significativa del



**Fig. 1.** Rendimiento neurocognitivo basal.



**Fig. 2.** Rendimiento neurocognitivo a los seis meses.

**Tabla 3.** Diferencias neurocognitivas tras el tratamiento.

Dominios	Basal X (DE)	6 meses X (DE)	t	p
Atención	-,1984 (0,8)	-,4892 (0,5)	3,068	,007
Memoria	-,8877 (1,6)	-1,4232 (2,0)	1,375	,186
Velocidad proceso	-,2500 (0,7)	-,2662 (0,6)	,329	,746
Memoria de Trabajo	-,4450 (0,9)	-,4789 (1,1)	,138	,892
Función Ejecutiva	-1,1235 (0,9)	-1,0912 (0,9)	-,188	,853
Índice Función Prefrontal	-,5042 (0,7)	-,5814 (0,6)	,969	,345

50% entre el Índice de Función Prefrontal y el rendimiento basal en ansiedad, y también fue significativa del 40% con la percepción en calidad de vida y el rendimiento neurocognitivo.

### Discusión

Este estudio pone de manifiesto que existen diferencias entre pacientes y controles antes de comenzar el tratamiento oncológico en síntomas de ansiedad y depresión, en calidad de vida y en calidad del sueño, en función sexual y en las variables neurocognitivas de memoria y función ejecutiva. Tras la quimioterapia (un periodo de seguimiento de seis meses), se observa un declive en las pacientes respecto a los controles en ansiedad, depresión, calidad de vida, calidad de sueño y función sexual y en los dominios cognitivos de atención, memoria, función ejecutiva e índice de función prefrontal. Respecto de sí mismas, las pacientes mostraron un declive en memoria, atención e índice de función prefrontal. Generalmente, las pacientes atribuyen sus déficits de memoria y atención al tratamiento con quimioterapia [6]. Si bien esto es coherente con los resultados de nuestro estudio, es importante considerar que las variables emocionales como ansiedad o calidad de sueño también se ven afectadas [16] y, además, están influenciando en el rendimiento neurocognitivo tras el tratamiento, como se constata en este trabajo.

Nuestro estudio pone de manifiesto que sería importante trabajar neurocognitiva y emocionalmente con estas pacientes tanto previamente al tratamiento con quimioterapia (ya que existen diferencias entre controles y pacientes) como durante el mismo y el posterior seguimiento, ya que las pacientes se deterioran.

Actualmente, cada vez son más frecuentes los estudios de *chemobrain* y sería muy positivo que se incentivaran en nuestro país, con el objetivo de alcanzar un buen conocimiento del mismo para permitir su prevención y control, potenciar el bienestar y preservar la calidad de vida de los pacientes.

Esperamos que este resultado no sea producto de nuestro muestreo incidental, y que pueda ser replicado en otras poblaciones con *chemobrain* u otras alteraciones similares. También somos conscientes de las limitaciones del muestreo y del tamaño de la muestra, que está influenciando por la potencia estadística. Las pruebas neuropsicológicas empleadas presentan una validez y fiabilidad adecuadas; no obstante, quizás la sensibilidad de las mismas para este tipo de pacientes no se ajusta al deterioro existente, ya que las quejas subjetivas son mayores que los resultados de las pruebas [5]. Esto sugiere el diseño de medidas para esta población y otras con características similares. ■

### Agradecimientos

Con nuestro agradecimiento a FUNDACIÓN MAPFRE por poder llevar a cabo este trabajo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Feliú J, López-Santiago S, Martínez V, Cruzado JA. Deterioro cognitivo inducido por el tratamiento antineoplásico. Monográfico de SEOM de largos supervivientes en cáncer.
2. Mitchell T, Turton P. 'Chemobrain': concentration and memory effects in people receiving chemotherapy. A descriptive phenomenological study. *Eur J Cancer Care* 2011; 20:539-48.
3. Zachariae R, Mehlsen MY. Is chemotherapy associated with cognitive impairment? *Nat Rev Urol* 2011; 8:182-3.
4. Martín AP, Sánchez AR, Arranz EE, Auñón PZ, Barón MG. Adjuvant chemotherapy for breast cancer and cognitive impairment. *South Med J* 2009; 102:929-34.
5. Hermelink K, Küchenhoff H, Untch M, Bauerfeind I, Lux MP, Bühner M, *et al.* Two different sides of 'chemobrain': determinants and nondeterminants of self-perceived cognitive dysfunction in a prospective, randomized, multicenter study. *Psychooncology* 2010; 19:1321-8.

6. López-Santiago S, Cruzado JA, Feliú J. Chemobrain: Revisión de estudios que evalúan el deterioro cognitivo de supervivientes de cáncer tratados con quimioterapia. *Psicooncología* 2011; 8:265-80.
7. Rubio B, Sirgo A, Forcadell E, Mele M, Guma J. Deterioro cognitivo inducido por los tratamientos sistémicos en el cáncer de mama metastático: Revisión de estudios. *Psicooncología* 2009; 6:83-120.
8. Argriou AA, Assimakopoulos K, Iconomou G, Giannakopoulou F, Kalofonos HP. Either called «Chemobrain» or «Chemofog», the log-term Chemotherapy-Induced. Either called «Chemobrain» or «Chemofog», the log-term Chemotherapy-Induced cognitive decline in cancer survivors is real. *J Pain Symptom Manag* 2011 (en prensa).
9. Vardy J. Cognitive function in survivors of cancer. *Am Soc Clin Oncol* 2009;570-74
10. Janlesins MC, Kohli S, Mohile SG, Usuki K, Ahles TA, Morrow GR. An update on cancer and chemotherapy related cognitive dysfunction: Current status. *Semin Oncol* 2011; 38:431-38
11. Vardy J, Rourke S, Tannock IF. Evaluation of cognitive function associated with chemotherapy: A review of published studies and recommendation for future research. *J Clin Oncol* 2007; 25:2455-63.
12. Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, Furstenberg CT, Cole BF, Hanscom BS, *et al.* Cognitive function in breast cancer patients prior to adjuvant treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 110:143-52.
13. Quesnel C, Savard J, Ivers H. Cognitive impairments associated with breast cancer treatments: Results from a longitudinal study. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116:129-30.
14. Biglia N, Moggio G, Peano E, Sgandurra P, Ponzzone R, Nappi RE, *et al.* Effects of surgical and adjuvant therapies for breast cancer on sexuality, cognitive functions, and body weight. *J Sex Med* 2010; 7:1891-900.
15. Sheehan DV, Sheehan KH, Shytle RD, Janavs J, Bannon Y, Rogers JE, *et al.* Reliability and validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents (MINI-KID). *J Clin Psychiatry* 2010; 71:313-26.
16. Jean-Pierre P, Johnson-Greene D, Burish TG. Neuropsychological care and rehabilitation of cancer patients with chemobrain: strategies for evaluation and intervention development. *Support Care Cancer* 2014 (en prensa).
17. Nelson CJ, Nandy N, Roth AJ. Chemotherapy and cognitive deficits: Mechanisms, findings, and potential interventions. *Palliat Support Care* 2007; 5:273-80.
18. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press, 1995.
19. Tirapu, J. *Neuropsicología de la corteza prefrontal y las funciones ejecutivas*. Barcelona Viguera Editores, 2012, pp: 87-116.
20. Beck AT, Ward H Mendelson M. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4:561-71.
21. Spielberger CD, Gorsuch RI, Lushene RE. *Manual for the state-trait inventory*. Palo Alto: Consulting Psychological Press, 1970.
22. Spitzer RL, Kroenke K, Williams W, Löwe B. A brief measure for assessing Generalized Anxiety Disorder. The GAD-7. *Arch Intern Med* 2006; 166:1092-7.
23. Rejas J, Ribera MV, Ruiz M, Masrramón X. Psychometric properties of MOS Sleep Scale in patients with neuropathic pain. *Eur J Pain* 2007; 11:329-40.
24. Bobes J, González MP, Rico-Villademoros F, Bascarán MT, Sarasa P, Clayton A. Validation of the Spanish version of the Changes in Sexual Functioning Questionnaires (CSFQ). *J Sex Marital Ther* 2000; 26: 119-31.
25. Arraras JI, Villafranca Iturre E, Arias de la Vega F, Domínguez Domínguez MA, Lainez Milagro N, Manterola Burgaleta A, *et al.* The EORTC quality of life questionnaire QOL-C30 (version 3.0): Validation study for Spanish prostate cancer patients. *Arch Esp Urol* 2008; 61:949-54.
26. Wechler D. *Wechler Memory Scale-III*. TEA Ediciones SA, 2009.
27. Reitan RM. *Manual for administration of neuropsychological tests batteries for adults and children*. Tucson, AZ, Neuropsychology Press, 1979.
28. Golden CJ. *Stroop: Test de colores y palabras*. Madrid, TEA Ediciones SA, 2001.
29. Wechler D. *Wechler Adult Intelligence Scale-III*. TEA Ediciones SA, 1999.
30. Korkman M, Kirk U, Kemp S. *Test de la Torre de Londres. NEPSY-II*. Pearson Assessment, USA, 2007.
31. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press, 1995.
32. Ardila A, Ostrosky-Solís F, Bernal B. Cognitive testing toward the future: The example of semantic verbal fluency (ANIMALS). *Int J Psychol* 2006; 41:324-32.
33. Bombin I, Mayoral M, Castro-Fornieles J, González-Pinto A, De la Serna E, Rapado-Castro M, *et al.* Neuropsychological evidence for abnormal neurodevelopment associated with early-onset psychoses. *Psychol Med* 2013; 43:757-68.

#### 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.

## Diferencias en el rendimiento y biomecánica del salto en jugadoras de balonmano femenino de élite con o sin reconstrucción previa del LCA. Un estudio basado en sensores inerciales

### Jumping performance and biomechanical differences among elite female handball players with or without previous ACL reconstruction: An ISU based study

Setuain I<sup>1</sup>, Millor N<sup>2</sup>, Izquierdo M<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Centro de Estudios e Investigación de Medicina del Deporte. <sup>2</sup>Departamento de Matemáticas. <sup>3</sup>Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Pública de Navarra, Pamplona, España.

Esta investigación ha sido financiada parcialmente por FUNDACIÓN MAPFRE

#### Resumen

**Objetivo:** Determinar, mediante la utilización de la tecnología de los sensores inerciales, el patrón biomecánico del salto en jugadoras élite de balonmano femenino con o sin reconstrucción previa del LCA.

**Material y método:** 21 jugadoras (6 con reconstrucción previa del LCA,  $6 \pm 3$  años de media tras la cirugía reparadora) fueron evaluadas durante la ejecución de un test de *drop* vertical bilateral. Se analizaron los picos de aceleración ( $m/s^2$ ) en los tres ejes del espacio, así como la duración de las fases del salto. Se recurrió a las pruebas de T- student para la comparación de medias entre grupos.

**Resultados:** Las jugadoras con antecedente previo de lesión de LCA mostraron mayores ( $P < 0,05$ ) picos de aceleración soportados durante la acción del salto en todas las fases del salto, así como diferencias significativas en la duración de las fases del mismo con respecto a las jugadoras sin antecedente previo de reconstrucción de LCA.

**Conclusión:** Las jugadoras con antecedente previo de LCA muestran patrones biomecánicos del salto alterados con respecto a sus controles varios años después de haber sufrido el evento lesivo original.

#### Palabras clave:

Ligamento cruzado anterior, deporte, salto, balonmano.

#### Abstract

**Objective:** To examine unilateral and bilateral biomechanical and jumping performance differences between elite female handball athletes with or without previous ACL reconstruction through the use of a single Inertial Sensor Unit (ISU) device.

**Material and method:** Cross-sectional descriptive study with one factor: previous ACL injury. Twenty-one female (6 ACL-reconstructed and 15 uninjured control players) elite handball players who were evaluated  $6 \pm 3$  years after surgical ACL reconstruction were recruited. Bilateral and unilateral vertical jumps were performed. Two-tailed t-tests and a one way ANOVA were performed for mean comparisons. The P value cut-off for significance was set at  $< 0.05$ . Peak 3-dimensional axis accelerations ( $m \cdot s^{-1}$ ), jump phases duration(s).

**Results:** The ACL-reconstructed female athletes showed significantly greater ( $p < 0.05$ ) peak accelerations among the different jump phases ( $p < 0.05$ ) as well as reduced performance (flight time) compared to control non-ACL injured athletes in the analyzed jumping tasks. A dominance effect was observed among non-ACL reconstructed controls but not among the ACL-reconstructed counterparts ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Previously ACL-reconstructed elite female handball athletes demonstrated altered supported accelerations and jump phase durations, including jumping performance values in both bilateral and unilateral jumping maneuvers, several years after ACL reconstruction.

#### Key words:

ACL injury, handball, performance, inertial sensor, reconstruction.

#### Correspondencia

M Izquierdo  
Universidad Pública de Navarra. Departamento de Ciencias de la Salud  
Av. Tarazona s/n. 31500 Tudela, Navarra, España.  
E-mail: mikel.izquierdo@gmail.com

## Introducción

La rodilla es una articulación de la extremidad inferior que, lejos de comportarse a modo de bisagra, actuando únicamente en el plano sagital, se encuentra sometida a grandes cargas de movimientos tanto en el plano frontal como en el transversal (rotaciones) en la mayoría de los gestos deportivos. Como consecuencia de la exigencia mecánica a la que se encuentra sometida esta articulación, es la rotura del ligamento cruzado anterior (LCA) una de las lesiones más frustrantes que puede sufrir un deportista. La lesión del LCA es una lesión discapacitante sobre todo para el deportista, que provoca problemas funcionales severos. Este significativo problema viene acompañado de un gran coste sanitario (625 millones de dólares al año en Estados Unidos), riesgo potencial de pérdida de la campaña deportiva, disminución incluso del rendimiento académico y un aumento en 100 veces del riesgo de presentar signos radiológicos de artrosis en el futuro [1].

El restablecimiento del control neuromuscular de la rodilla, así como de los desequilibrios de fuerza, ha sido reconocido como clave en el proceso de restauración de la estabilidad dinámica así como de los patrones de movimientos funcionales [2]. Es igualmente una tendencia aceptada por muchos investigadores el implantar programas específicos de prevención que, como se ha visto, pueden reducir el riesgo de rotura del LCA [2-4].

Existen en la literatura diversos estudios encaminados a conocer variables biomecánicas como la cinética y la cinemática en relación a la lesión del LCA [5-10]. Entre jugadores de balonmano recreacionales y profesionales con lesión previa de LCA, Myklebust *et al.* [18] identificaron déficits funcionales de fuerza y laxitud antero-posterior de la articulación de la rodilla. Aun así, para estos jugadores de balonmano profesionales de élite la persistencia de estas alteraciones potenciales durante varios años tras la lesión original de LCA, a pesar de haber vuelto al nivel previo de actividad, permanece en controversia.

El equipamiento necesario para llevar a cabo la investigación mencionada anteriormente requiere una considerable inversión financiera y muestra la necesidad de contar con personal altamente cualificado y familiarizado con estos métodos de laboratorio. Este tipo de medidas han sido tomadas solo en laboratorios utilizando instrumental caro y complejo, como sistemas de cámaras para el análisis del movimiento y/o plataformas de fuerza. El desarrollo de sistemas microelectromecánicos ha impulsado la creación de unidades de sensores inerciales, una potente herramienta y nueva alternativa para la evaluación del rendimiento del movimiento en la práctica médica y clínica [19]. Los sensores inerciales, como acelerómetros, giroscopios y, en algunos casos, mag-

netómetros, se han convertido en una solución innovadora y no invasiva no solo para la evaluación del rendimiento en el ámbito deportivo, sino también en un recurso clínico en la rehabilitación del LCA. Patterson *et al.* [20] identificaron una disminución del ratio de rotación de la pierna durante la fase inicial y la fase de balanceo (*swing*) de la marcha en mujeres previamente reconstruidas del LCA con una media de tres años desde la intervención quirúrgica. Dowling *et al.* [15] identificaron el potencial clínico del aparato de sensor inercial como un instrumento de retroalimentación en tiempo real capaz de modificar estrategias de movimiento potencialmente peligrosas en relación a lesiones del LCA entre sujetos sanos masculinos y femeninos recreacionales. Por lo tanto, entre la literatura científica disponible, parece ser que las unidades de sensor inercial pueden ser herramientas fiables para la evaluación de la calidad del movimiento y ejecución en la rehabilitación del LCA y en otros campos de la ortopedia [20][15].

El presente estudio busca añadir nueva información, adquirible en el ámbito clínico, relativa a la identificación de patrones aberrantes del movimiento, actualmente desarrollados en la literatura con metodologías de alta tecnología disponibles en laboratorios especializados, mediante la utilización de un sensor inercial de acelerometría [1][5]. Para ello se estudiará la descripción del movimiento en acciones similares a la acción deportiva en deportistas de élite en la disciplina de balonmano femenino.

## Población y metodología

Estudio de tipo transversal descriptivo de un factor (reconstrucción previa de LCA), donde se estudia el patrón de movimiento mediante la técnica de la acelerometría de un total de 21 deportistas (6 con reconstrucción previa de LCA, una media de  $6 \pm 3$  años desde cirugía reparadora) de las disciplinas de balonmano durante la ejecución de un *drop* bilateral vertical. Para el reclutamiento se contó con la colaboración del equipo médico de cada club, facilitando la inclusión de los casos (jugadoras con antecedente previo de LCA) así como de los controles (jugadoras sin antecedente de LCA y sin lesión de más de seis semanas de duración durante al menos un año antes de su inclusión en el estudio). La Tabla 1 presenta las características antropométricas de la muestra; las mujeres con reconstrucción previa de LCA demostraron ser significativamente más ligeras y de menor estatura que las controles.

Los test se realizaron dentro de una sesión de rutina de entrenamiento habitual, al menos 48 horas después del último partido disputado. La colocación del sensor inercial de acelerometría se realiza a nivel de las vértebras lumbares L3-L4.

**Tabla 1.** Demografía de la población estudiada

	Controles (n = 15)		LCA reparado (n = 6)	
	X	DE	X	DE
Edad (años)	25	5	26	4
Peso (Kg)	70,2	5,1	61,8	3,9
Altura (cm)	174,8	6,1	169	4,4

Salto bilateral desde 50 cm: el sujeto se colocaba sobre la plataforma de 50 cm con las manos en la cintura. Realiza una pequeña batida hacia el suelo. Al aterrizar realiza un salto vertical máximo (Figura 1).

### Variables sujetas a estudio

*Variables antropométricas.* Talla (cm), peso (kg), edad. Mediante consulta directa al deportista al inicio de la medición, corroborado por los informes de los servicios médicos de cada club.

*Antecedente previo de lesión de LCA.* Mediante consulta directa con el deportista al inicio de la medición. Se contrasta con el responsable de los servicios médicos de cada club, revisando la historia clínica. Se registra fecha y periodo de baja (días).

*Pico máximo de aceleración en los ejes. Anteroposterior (Y-), vertical (Z-) y mediolateral (X-).* Medido en G ( $1G = 9,8m/seg^2$ ). A partir de los datos reportados por el acelerómetro, colocado en la zona lumbar, a nivel de las vértebras lumbares L3-L4 (Inertial Orientation Tracker MTx (XSENS, Xsens Technologies B.V. Enschede, Países Bajos).

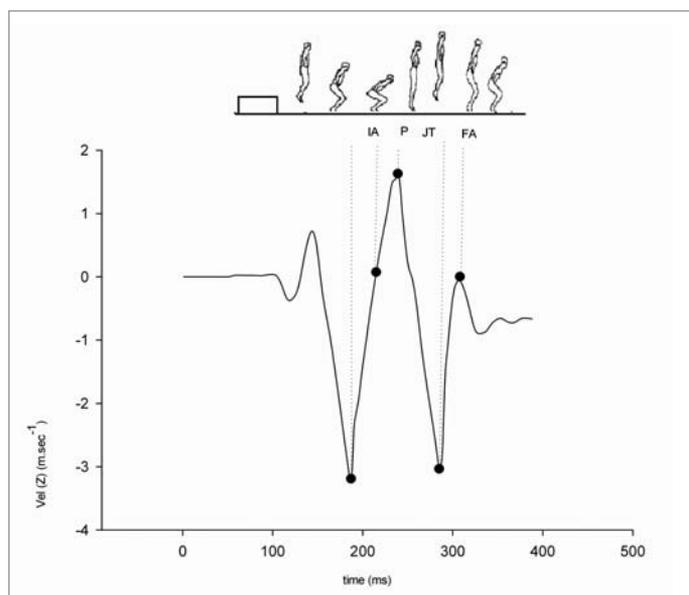
*Determinación y duración de las fases del salto.* El *drop jump bilateral* fue descompuesto en diferentes fases para un análisis biomecánico más exhaustivo. Este factor requirió la definición de los diferentes eventos a partir del regis-

tro de la señal de la velocidad vertical durante la acción del salto. Para acción, la velocidad vertical (Z-) fue utilizada para distinguir los picos de las fases de transición del salto. De esta manera, a un valor positivo de (vel Z-), se atribuye un desplazamiento ascendente del centro de masas del sujeto (fase propulsiva del salto); recuérdese que el dispositivo se encuentra colocada a nivel de las vértebras lumbares L3-L4. Igualmente, un valor negativo de la misma se relaciona con un descenso del centro de masas del sujeto durante la acción del salto (recepción).

De esta manera, la fase de absorción inicial del salto (IA) se fijó como la fracción del salto en la cual el sujeto sufre una aceleración negativa instantes previos al contacto con el suelo, o previo a iniciar la fase propulsiva (impulso positivo del salto), seguido de la gestión inicial del impacto contra el suelo (momento en el que el vector se hace positivo por la acción de la fuerza de reacción del suelo vertical, registrado por el sensor inercial en forma de pico de aceleración positiva en el eje Z) (Figura 2). La fase propulsiva (P) se definió como la fracción del salto en la cual el sujeto ejerce una fuerza contra el suelo en sentido positivo (hacia el despegue), representa la acción concéntrica del salto (Figura 2). El tiempo de vuelo, por su parte, se determinó como la fracción del salto en la cual el sujeto no ejerce ni soporta ninguna fuerza contra el suelo.



**Fig. 1.** Ejecución del *drop* bilateral vertical.



**Fig. 2.** Descripción de las fases del salto durante un *drop jump* vertical (IA= Fase de absorción inicial; P = fase de propulsión; JT= Fase de tiempo de vuelo; FA= Fase de absorción final del salto).

*Pico máximo de aceleración en los ejes. Anteroposterior (Y), vertical (Z-) y mediolateral (X-).* Medido en G (1G=9,8 m/seg<sup>2</sup>). A partir de los datos reportados por el acelerómetro, colocado en la zona lumbar, a nivel de las vértebras lumbares L3-L4 (Inertial Orientation Tracker MTx (XSENS, Xsens Technologies B.V. Enschede, Países Bajos). Se calculó la aceleración global del sujeto a partir de los datos reportados por el sensor de acelerometría. Integrando esa señal en el tiempo, se consigue la velocidad a partir de la cual se obtienen los instantes de tiempo en los que suceden los picos máximos y mínimos estudiados. La señal de acelerometría se analiza con el programa informático de análisis de señales Matlab© Matlab 7.11 (MathWorks Inc; Natick MA, EE.UU.).

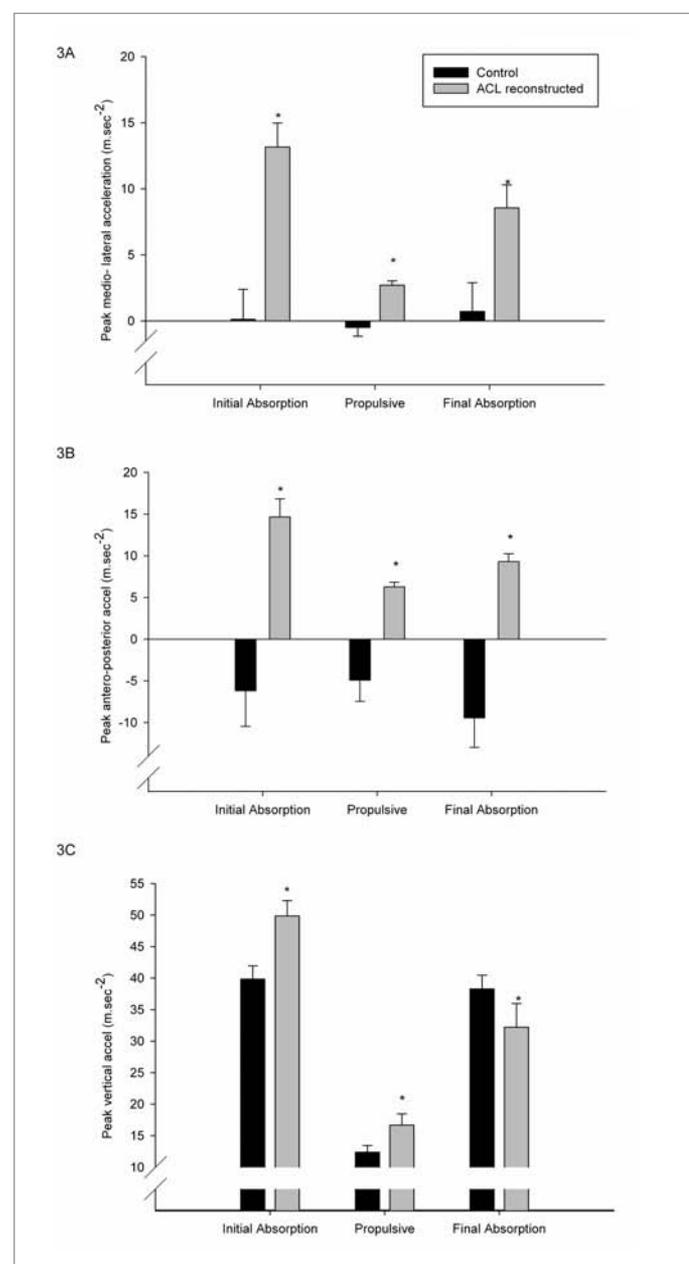
Se utilizó un análisis estadístico y descriptivo para la obtención de las medias y las desviaciones estándar y errores estándar (SEM) de las variables de las señales de acelerometría sometidas a análisis (picos máximos de aceleración, picos máximos de velocidad angular, duración de las fases del salto). Se utilizó la prueba t-test para el estudio de muestras independientes pareadas. Se controló la normalidad de la muestra mediante el test de Levene; El nivel de significancia se fijó en  $p < 0,05$ .

## Resultados

### Aceleraciones pico

En el caso de las mujeres, se pudo observar una diferencia significativa en el patrón de gestión de las aceleraciones so-

portadas por el sistema músculo-esquelético durante la realización de un salto de *drop* vertical bilateral. Así, se observaron significativamente ( $p < 0.05$ ) mayores picos de aceleración soportada en las mujeres previamente reconstruidas de LCA en las fases de IA y P en los tres ejes del espacio (X-Y-Z). Por último, en la absorción final (FA) las mujeres con reconstrucción previa de LCA también mostraron mayores picos de aceleración en los ejes (X-) e (Y-) (Figura 3).



**Fig. 3.** Aceleraciones pico ( $m/sec^2 = metros / segundo^2$ ) en los ejes medio-lateral (X-), antero-posterior (Y-) y vertical (Z-) en jugadoras de balonmano durante la realización de un salto de *drop* vertical bilateral.

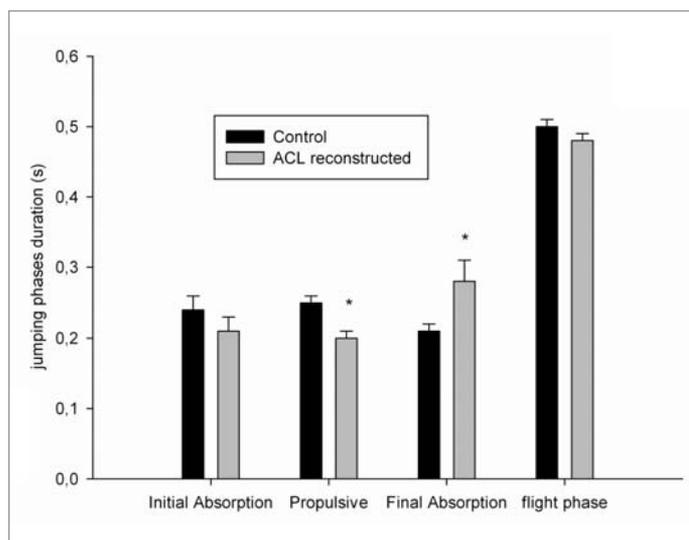


Fig. 4. Duración de las fases del salto (s = segundos) en jugadoras de balonmano durante la realización de un salto de *drop* vertical bilateral.

#### Duración de las fases del salto

Las mujeres con reconstrucción de LCA mostraron significativas ( $P < 0,05$ ) reducciones en la duración de la fase de propulsión (P), así como mayor tiempo empleado en la absorción final (FA) del salto de *drop* vertical bilateral (Figura 4).

#### Discusión

El objetivo de este estudio se basa en el análisis biomecánico del salto vertical de *drop* bilateral en jugadoras de balonmano femenino de élite, con o sin antecedente previo de reconstrucción del LCA, mediante la utilización de un sensor inercial de acelerometría. Los principales resultados de este estudio indican que las jugadoras con reconstrucción previa del LCA muestran diferencias significativas en los patrones de movimiento (picos de aceleración soportada y duración de las fases) comparado con jugadoras no reconstruidas. Además, es interesante que los hallazgos se detectaran varios años desde la intervención quirúrgica tras haber reanudado la actividad al nivel previo a la lesión y mantenerla durante un largo periodo de tiempo. Concretamente, las jugadoras de balonmano de élite femeninas con reconstrucción del LCA mostraron mayores aceleraciones soportadas en los ejes (X-), (Y-) y (Z-), así como diferentes tiempos de duración de las fases de salto como las fases de propulsión y absorción final. Basándonos en los resultados de la presente investigación, el examen biomecánico mediante el uso de sensores inerciales puede detectar déficits funcionales persistentes entre jugadoras de balonmano de élite reconstruidas del LCA, aun cuando han pasado varios años tras la lesión

inicial. Varios artículos han referido previamente ambas disfunciones funcionales y biomecánicas después de una lesión del LCA mediante procedimientos de mecánica inversa, utilizando plataformas de fuerza y técnicas de análisis de movimiento en 3D [11]. Sin embargo, en función del conocimiento del autor, este estudio es el primero en reportar una disminución en el rendimiento durante el salto y en identificar un patrón de movimiento diferente entre jugadoras de balonmano de élite reconstruidas previamente del LCA que han retornado al nivel de alta competición mediante el procesamiento de señales obtenidas por un sensor inercial portátil. Este campo puede tener una importante aplicación clínica, considerando el bajo coste y la alta aplicabilidad que poseen los sistemas de sensores inerciales comparado con los análisis de movimiento en 3D convencionales y tecnologías como la plataforma de fuerzas [12].

De acuerdo con el presente estudio, Hewett *et al.* [13] también encontraron un mayor pico vertical de la fuerza de reacción del suelo (FRS) y un menor tiempo de contacto entre atletas femeninas recreacionales con lesión del LCA. El aumento de aceleraciones soportadas por el tronco (las cuales son una expresión directa de los efectos de la FRS en todo el cuerpo producidas en el contacto inicial con el suelo y soportadas durante la ejecución completa del salto) reportadas en la presente investigación entre sujetos reconstruidos previamente del LCA durante el *drop jump* bilateral vertical (DJVB) puede ser explicado por estrategias de rigidez del tronco referidas previamente [14]. Varios autores refieren mayores fuerzas de reacción verticales soportadas durante el aterrizaje y un incremento de la actividad electromiográfica del músculo cuádriceps con el tronco erecto en comparación con un aterrizaje con el tronco un poco más flexionado [15]. Se cree que esta estrategia incrementa las fuerzas de cizalla y el estrés rotacional en el LCA. Por otro lado, una menor propulsión y una mayor duración de la fase final de absorción pueden ser resultado de una estrategia de rigidez adoptada por la articulación de la rodilla debido a una modificación del patrón de activación muscular y a persistentes déficits de fuerza y control neuromuscular, los cuales han sido descritos previamente en la literatura [16]. Esta estrategia, basada en la migración del momento de la articulación de la rodilla a las articulaciones de la cadera y el tobillo, puede afectar la fase de producción de fuerza en el despegue desde suelo y aumentar el tiempo requerido para la estabilización tras la ejecución de un DJVB [17].

Las diferencias entre atletas femeninas con reconstrucción previa del LCA y controles observadas en relación a las variables antropométricas encontradas en la presente investigación (las atletas con reconstrucción previa del LCA

fueron significativamente más pequeñas y ligeras que las controles) pueden esperarse, en la opinión del autor, por un posible efecto de la posición de juego y la exposición a la lesión de LCA. Jugadores exteriores pueden estar más expuestos a riesgo de lesión del LCA debido a una mayor demanda de movimientos de tipo finta (apoyo y salida en dirección opuesta), los cuales han sido previamente descritos como causa de lesión del LCA [18]. En opinión de los autores, este problema debería ser mejor analizado en el futuro en estudios descriptivos bien diseñados y con tamaños de muestra más grandes.

La principal implicación clínica potencial de este estudio fue que, mediante la utilización de un sensor inercial de acelerometría, los clínicos pueden ser capaces de detectar patrones biomecánicos alterados, persistentes entre jugadoras de balonmano de élite profesionales tras reconstrucción del LCA, incluso si han pasado varios años desde la lesión de origen. La relevancia clínica de esta técnica de medición debe ser considerada debido a su bajo coste y su alta aplicabilidad. En este sentido, estos sistemas pueden proveer al clínico de una herramienta fiable para el análisis del movimiento en tiempo real, de manera rápida y a bajo coste económico [19]. Aunque a nivel del tronco el aparato de sensor inercial posicionado obviamente no reemplaza al análisis en 3D de alta precisión y a la tecnología basada en modelos de dinámica inversa, pueden ser potencialmente aplicables en un campo clínico. De la misma manera, permitirían la evaluación directa del estado biomecánico y funcional de los pacientes durante o años después de haber completado la rehabilitación del LCA.

Una limitación potencial de este estudio (por su naturaleza descriptiva) es no haber controlado la rehabilitación post-cirugía de los atletas con reconstrucción previa del LCA ni la elección del tipo de injerto para la reparación del ligamento. Además, el único posicionamiento del aparato de sensor inercial a nivel del tronco puede limitar la precisión de la información recogida en vista a la biomecánica de la articulación de la rodilla. Sin embargo, se hizo para facilitar la metodología en un intento de proveer a los clínicos de un método simple capaz de detectar alteraciones en la estrategia de atenuación de la FRSV en relación con el tronco en patobiomecánica del LCA relacionada. En este sentido, existen diferentes publicaciones científicas previas en donde queda demostrado el potencial del tronco para la modificación de los momentos de fuerza actuantes a nivel de la rodilla.

En conclusión, la presente investigación propone una herramienta de gran aplicabilidad potencial en el ámbito clínico de la rehabilitación, con el objetivo de ayudar al profe-

sional rehabilitador a poder medir y monitorizar una variable tan importante como el control del patrón de movimiento. En opinión de los autores, se trata de un avance significativo en el ámbito de la medicina de rehabilitación debido a la escasez de dispositivos actualmente destinados a esta tarea en el mercado. ■

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hewett TE, Myer GD, Ford KR. Anterior cruciate ligament injuries in female athletes: Part 1, mechanisms and risk factors. *Am J Sports Med* 2006; 34:299-311.
2. Risberg MA, Holm I, Myklebust G, Engebretsen L. Neuromuscular training versus strength training during first 6 months after anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized clinical trial. *Phys Ther* 2007; 87:737-50.
3. Heidt RS, Jr., Sweetman LM, Carlonas RL, Traub JA, Teekulve FX. Avoidance of soccer injuries with preseason conditioning. *Am J Sports Med* 2000; 28:659-62.
4. Myklebust G, Engebretsen L, Braekken IH, Skjølberg A, Olsen OE, Bahr R. Prevention of anterior cruciate ligament injuries in female team handball players: a prospective intervention study over three seasons. *Clin J Sport Med* 2003; 13:71-8.
5. Mandelbaum BR, Silvers HJ, Watanabe DS, Knarr JF, Thomas SD, Griffin LY, *et al.* Effectiveness of a neuromuscular and proprioceptive training program in preventing anterior cruciate ligament injuries in female athletes: 2-year follow-up. *Am J Sports Med* 2005; 33:1003-10.
6. Koga H, Nakamae A, Shima Y, Iwasa J, Myklebust G, Engebretsen L, *et al.* Mechanisms for noncontact anterior cruciate ligament injuries: knee joint kinematics in 10 injury situations from female team handball and basketball. *Am J Sports Med* 2010; 38:2218-25.
7. Blackburn JT, Padua DA. Sagittal-plane trunk position, landing forces, and quadriceps electromyographic activity. *J Athl Train* 2009; 44:174-9.
8. Gokeler A, Hof AL, Arnold MP, Dijkstra PU, Postema K, Otten E. Abnormal landing strategies after ACL reconstruction. *Scand J Med Sci Sports* 2010; 20:12-9.
9. Olsen OE, Myklebust G, Engebretsen L, Bahr R. Injury mechanisms for anterior cruciate ligament injuries in team handball: a systematic video analysis. *Am J Sports Med* 2004; 32:1002-12.
10. Ortiz A. Landing mechanics during side hopping and crossover hopping maneuvers in noninjured women and women with anterior cruciate ligament reconstruction. *J Am Acad Orthop Surg* 2008; 7:133-7.

11. Hewett TE, Torg JS, Boden BP. Video analysis of trunk and knee motion during non-contact anterior cruciate ligament injury in female athletes: lateral trunk and knee abduction motion are combined components of the injury mechanism. *Br J Sports Med* 2009; 43:417-22.
12. Bencke J, Curtis D, Krogshede C, Jensen LK, Bandholm T, Zebis MK. Biomechanical evaluation of the side-cutting manoeuvre associated with ACL injury in young female handball players. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2013; 21:1876-81.
13. Hewett TE, Ford KR, Hoogenboom BJ, Myer GD. Understanding and preventing ACL injuries: current biomechanical and epidemiologic considerations - update 2010. *N Am J Sports Phys Ther* 2010; 5:234-51.
14. Impellizzeri FM, Rampinini E, Maffiuletti N, Marcora SM. A vertical jump force test for assessing bilateral strength asymmetry in athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39:2044-50.
15. Dowling A.V, Favre J, Andriacchi TP. Inertial sensor-based feedback can reduce key risk metrics for anterior cruciate ligament injury during jump landings. *Am J Sports Med* 2012; 40:1075-83.
16. Golomer E, Fery Y-A. Unilateral jump behavior in young professional female ballet dancers. *Int J Neurosc* 2001; 110:1-7.
17. Gokeler A, Hof AL, Arnold MP, Dijkstra PU, Postema K, Otten E. Abnormal landing strategies after ACL reconstruction. *Scand J Med Sci Sports* 2010; 20:12-9.
18. Myklebust G, Holm I, Maehlum S, Engebretsen L, Bahr R. Clinical, functional, and radiologic outcome in team handball players 6 to 11 years after anterior cruciate ligament injury: a follow-up study. *Am J Sports Med* 2003; 31:981-9.
19. Bonnet V, Mazza C, Cappozzo A. Real-time estimate of body kinematics during a planar squat task using a single inertial measurement unit. *IEEE Trans Biomed Eng* 2013; 60:1920-6.
20. Patterson MR, Delahunt E, Sweeney KT, Caufield B. An ambulatory method for identifying anterior cruciate ligament reconstructed gait patterns. *Sensors* 2014; 14:887-99.

---

#### 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.

## Comparación analgésica postquirúrgica de la infiltración corticoanestésica y la anestésica pura tras menisectomía artroscópica de rodilla

Postoperative pain comparison between steroids anesthetic infiltration, and pure anesthetic infiltration after arthroscopic knee menisectomy

Fernández Díaz J <sup>1</sup>, García-Miguel Sánchez C <sup>2</sup>, Álvarez Castro A <sup>1</sup>, Alonso Recio, A <sup>1</sup>, Suárez Huerta ML <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. <sup>2</sup> Servicio de Anestesiología y Reanimación del Complejo Asistencial Universitario de León, León, España.

### Resumen

**Objetivo:** Evaluar la efectividad de las infiltraciones postquirúrgicas de anestésico local solo y combinado con corticoide, para el tratamiento del dolor e inflamación en el postoperatorio temprano en pacientes intervenidos de menisco artroscópicamente.

**Material y método:** Estudio clínico prospectivo randomizado de 60 pacientes a los que se les practicó menisectomía artroscópica. Finalizada la intervención, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos de estudio y se infiltró en un grupo 10 ml de clorhidrato de bupivacaína al 0,5% y en el otro el mismo anestésico, asociado a triamcinolona acetónido (solución de 40 mg). La percepción del dolor fue medida objetivamente por la Escala Visual Análoga (EVA), registrándose el dolor postquirúrgico a las 2, 4 y 24 horas y a los 15 días y al mes, después de la intervención.

**Resultados:** No se encontraron diferencias significativas entre los diferentes grupos de estudio.

**Conclusión:** La infiltración anestésica postquirúrgica en dosis única es un procedimiento muy útil para el manejo del dolor postoperatorio en pacientes que requieren la realización de una menisectomía artroscópica.

**Palabras clave:**

Analgesia postoperatoria, rodilla, artroscopia.

### Abstract

**Objective:** To evaluate the effectiveness of postoperative local anesthetic infiltration alone and combined with corticosteroid for the treatment of pain and inflammation in the early postoperative period in patients undergoing arthroscopic meniscal pathology.

**Material and method:** A prospective randomized clinical study, 60 patients who underwent arthroscopic menisectomy. After surgery, patients were randomly assigned to one of two study groups and infiltrated a group 10 ml of bupivacaine hydrochloride 0.5% and on the other the same anesthetic, associated with triamcinolone acetonide (solution of 40 mg). Pain perception was objectively measured by the Visual Analog Scale (VAS), postoperative pain recorded at 2, 4 and 24 hours and 15 days and a month after the intervention.

**Results:** No significant differences were found between the different groups.

**Conclusion:** Postoperative anesthetic infiltration single dose is a very useful procedure for the management of postoperative pain in patients requiring arthroscopic menisectomy performing.

**Key words:**

Postoperative analgesia, knee arthroscopy.

### Correspondencia

A Álvarez Castro  
Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Complejo Asistencial  
Universitario de León. Altos de Nava s/n. 24071 León, España.  
E-mail: due\_marfan@hotmail.com

## Introducción

La cirugía artroscópica de rodilla ha permitido disminuir la morbilidad asociada a los procedimientos por artrotomía. Esto, sin embargo, no ha eliminado por completo el dolor postoperatorio [1], pudiendo demorar los procesos de rehabilitación y el retorno a las actividades cotidianas y laborales previas. La mayoría de las estructuras intraarticulares de la rodilla, incluyendo el tejido sinovial, la grasa de Hoffa y la cápsula articular, contienen terminaciones nerviosas libres que son sensibles a estímulos dolorosos y, por lo tanto, producen dolor grave [2]. Los pacientes con retraso en su rehabilitación se encuentran en mayor riesgo de presentar complicaciones postoperatorias, entre las que destacan: retraso en la recuperación de su fuerza muscular, rigidez articular prolongada y dolor articular anterior [1][3][4].

El proceso de sentir el dolor se compone de cuatro etapas: transducción, transmisión, modulación y percepción, que reflejan la activación de receptores aferentes a la médula espinal, el relevo de las astas dorsales, el ascenso al SNC y la integración a nivel cortical [5]. Por último, no hay una prueba que determine exactamente la intensidad del dolor que un paciente experimenta después de una intervención quirúrgica; sin embargo, utilizamos la Escala Visual Análoga (EVA), que consta de una línea horizontal numerada del 0 al 10, donde el 0 equivale a ausencia de dolor y el 10 al máximo dolor experimentado, y nos ayuda a dar un valor al dolor, de acuerdo con lo que refiere el paciente. Este estudio se realizó con el objetivo de evaluar, comparativamente, la efectividad de las infiltraciones postquirúrgicas de anestésico local combinado con corticoide y únicamente un anestésico, para el tratamiento del dolor e inflamación durante el periodo postoperatorio temprano en pacientes intervenidos quirúrgicamente por artroscopia de rodilla.

## Material y métodos

Se realizó un estudio clínico prospectivo randomizado, de 60 pacientes ASA I y II, no premedicados, de edades entre 18 y 44 años y con un índice de masa corporal <30. Los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente, realizándose menisectomía artroscópica de rodilla en el periodo comprendido entre septiembre de 2008 y junio de 2012. Ninguno de los pacientes tenía antecedentes quirúrgicos en la rodilla afectada. Se excluyeron del estudio todos aquellos pacientes con contraindicaciones para realizar técnicas de anestesia locoregional: pacientes alérgicos a anestésicos locales, con alteraciones hemostásicas, con infecciones agudas locales de la piel, y aquellos que presentaban, enfermedades; neurológicas, diabetes o dificultades para comprender las

escalas visuales análogas de dolor. Se excluyeron también a los pacientes a quienes se realizó, en la misma artroscopia, la reconstrucción del ligamento cruzado anterior.

A su ingreso en quirófano, los pacientes fueron monitorizados con electrocardiograma, PANI (Presión Arterial No Invasiva) y saturación de oxígeno. Se canalizó una vía venosa periférica de 18 G, en el antebrazo contralateral a la rodilla intervenida. Previa precarga volémica con suero Ringer lactato de 10 ml/kg, se indujo una anestesia raquídea en posición sentada a nivel L3-L4 o L4-L5, mediante el uso de una aguja de 25 G, y se administraron 12,5 mg de bupivacaína hiperbárica diluidos a 3 ml con SF.

Durante la cirugía artroscópica, todos los pacientes fueron colocados en la mesa de operaciones en posición decúbito supino, con la rodilla «colgando», previamente, ajustando el manguito neumático para realizar la isquemia del miembro. Todos los procedimientos artroscópicos fueron practicados por el mismo cirujano. Una vez finalizada la intervención, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos de estudio y se infiltraron las rodillas intervenidas: Grupo 1= bupivacaína (10 ml de clorhidrato de bupivacaína al 0,5 %). Grupo 2= bupivacaína (10 ml de clorhidrato de bupivacaína al 0,5 %) + Triamcinolona acetónido (solución de 40 mg). No se encontraron diferencias significativas entre los diferentes grupos de estudio en relación a edad y el IMC. En los dos grupos hubo mayor proporción de hombres (Tabla 1).

No se utilizó ningún drenaje intraarticular. Para controlar el efecto de compresión, que podría constituir una variable en los resultados, se aplicó el mismo vendaje compresivo a todos los pacientes de uno y otro grupo.

Durante las primeras 24 horas del periodo postoperatorio, todos los pacientes permanecieron en reposo en cama o sentados sin apoyo, salvo para ir al baño, permitiéndose la deambulación con apoyo parcial, utilizando muletas. Asimismo, durante este periodo, los pacientes de ambos grupos iniciaron fisioterapia consistente en ejercicios isométricos del músculo cuádriceps, en series de 10 repeticiones cada hora, de acuerdo a su tolerancia, exceptuando las ho-

Tabla 1. Datos demográficos en los dos grupos

	Grupo 1 (N=30)	Grupo 2 (N=30)	p
Varones	21	21	
IMC	25 de: 4	28 de: 3	0,56
Edad años	26 de: 3	23 de: 4	0,26

(IMC: índice de masa corporal; DE: desviación estándar)

ras de sueño. Todos los pacientes permanecieron hospitalizados durante un periodo mínimo de 24 horas.

La percepción del dolor fue medida objetivamente por la Escala Visual Análoga (EVA), registrándose el dolor postquirúrgico a las 2, 4 y 24 horas y a los 15 días y al mes, después de la intervención.

El suplemento analgésico postoperatorio fue estandarizado con el empleo de ketorolaco 100 mg / 24 h. El postoperatorio fue controlado por el anestesiólogo que registró el consumo de analgésicos y por el cirujano ortopédico en Consultas Externas, recogiendo el grado de satisfacción experimentado por los pacientes, que fue evaluado por la escala EVA.

El análisis estadístico se realizó utilizando análisis de varianza mediante test de ANOVA para los datos paramétricos. La demanda de analgésicos postoperatorios fue analizada mediante el uso del test de Kruskal-Wallis. Los datos demográficos fueron comparados usando el test de X<sup>2</sup>; valores de  $p < 0,05$  fueron considerados como significativos.

## Resultados

El EVA postquirúrgico entre las 4 horas y los 30 días fue de 6 (DE: 2) en el Grupo 1 y de 9 (DE: 3) en el grupo 2 ( $p=0,25$ ) (Tabla 2). El consumo de analgésicos entre las 4 horas y los 30 días del postoperatorio fue de 6 (DE: 1,5) en el Grupo 1 y de 7,5 (DE: 3) en el Grupo 2 ( $p=0,07$ ).

## Discusión

El dolor que los pacientes presentan, después de la cirugía artroscópica, puede ser causado por varios mecanismos. Se consideran los principales: el aumento de presión tisular, debido al sangrado y el edema, la estimulación mecánica de las terminaciones nerviosas libres, debida al traumatismo quirúrgico, y los efectos de los mediadores químicos, liberados por la hipoxia tisular secundaria a la lesión.

Los niveles de dolor se presentaron con mayor intensidad a las ocho horas postoperatorias. Este intervalo de tiempo

refleja la importancia de las primeras horas postoperatorias para establecer la analgesia y prevenir el dolor. Por lo tanto, el manejo eficiente del dolor, durante el periodo postoperatorio temprano, adquiere mayor importancia para mejorar la convalecencia en pacientes intervenidos con cirugía artroscópica de rodilla, comenzando antes la terapia de rehabilitación y permitiendo estancias hospitalarias más cortas.

Este manejo del dolor postoperatorio en pacientes subsidiarios de menisectomía artroscópica de rodilla ha sido realizado mediante diversas técnicas, siendo la más utilizada hasta ahora el uso de la analgesia endovenosa. La analgesia vía epidural, la analgesia intraarticular con ayuda de derivados mórficos y el uso de bloqueo femoral (dosis única, catéter) son otras variantes utilizadas [6].

Las técnicas de analgesia endovenosa en menisectomías bajo anestesia raquídea o general se acompañan de mayor consumo de derivados mórficos, mayor incidencia de efectos adversos secundarios y menor grado de satisfacción de los pacientes. Otras técnicas de analgesia locoregional, como la epidural, permiten un buen manejo del dolor postoperatorio, aunque pueden presentar complicaciones asociadas a los bloqueos neuroaxiales, tales como hipotensión, lateralización opuesta a la rodilla intervenida, retención urinaria, problemas relacionados con el catéter y el riesgo de hematoma epidural secundario al uso de anticoagulantes en la fase postoperatoria de estos pacientes [7]. De las técnicas de analgesia intraarticular, Chew *et al.* [8] demostraron la utilidad de la infusión continua de bupivacaína al 0,5% o 0,25%, en el compartimiento de grasa infrapatelar, reduciendo significativamente el empleo de morfina intramuscular. Brandsson *et al.* [9] encontraron que la analgesia preventiva multimodal (Ketorolaco endovenoso o ropivacaína y morfina intraarticular o bloqueo femoral con 20 ml de ropivacaína 0,25%) reducía la intensidad de dolor y el consumo de morfina endovenosa en las primeras seis horas del postoperatorio. Sin embargo, después de dicho periodo, el dolor se incrementaba y el requerimiento de morfina aumentaba sustancialmente.

La administración de morfina intraarticular en dosis bajas (1 y 5 mg diluidos en suero fisiológico) permite mantener una analgesia adecuada durante 24 horas [10], pero su empleo limita la realización de un adecuado programa de rehabilitación durante los primeros días postoperatorios.

El bajo consumo de analgésicos postoperatorios, el alto índice de satisfacción experimentado y la alta percepción de la calidad del procedimiento para manejo del dolor encontrado en ambos grupos de nuestra serie, reflejan la eficiencia de la infiltración anestésica postquirúrgica independientemente de la asociación de un corticoide.

**Tabla 2.** Escala de dolor (EVA) postquirúrgico entre las 2 horas y los 30 días

EVA tiempo	Grupo 1	Grupo 2	p
2 horas	7 de: 3	9 de: 1	0,41
4 horas	5 de: 4	9 de: 1	0,23
24 horas	4 de: 4	8 de: 2	0,34
15 días	8 de: 2	6 de: 4	0,45
30 días	2 de: 2	3 de: 3	0,47

(DE: desviación estándar)

En conclusión, la infiltración anestésica postquirúrgica en dosis única es un procedimiento muy útil para el manejo del dolor postoperatorio en pacientes que requieren la realización de una menisectomía artroscópica, debido al bajo índice de dolor, reducido consumo de analgésicos, alto índice de satisfacción y percepción de la calidad de la analgesia. Aun así, dadas sus características y duración, los resultados del presente estudio no son concluyentes para demostrar la efectividad de la infiltración anestésica y corticoidea, ni en otros procedimientos artroscópicos, como la reconstrucción del ligamento cruzado anterior, ni tampoco para la cirugía artroscópica de otras articulaciones. ■

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Highgenboten CL, Jackson AW, Meske NB. Arthroscopy of the knee. Ten-day pain profiles and corticosteroids. *Am J Sports Med* 1993; 21:503-6.
2. Dye SF, Vaupel GL, Dye CC. Conscious neurosensory mapping of the internal structures of the human knee without intraarticular anesthesia. *Am J Sports Med* 1998; 26:773-7.
3. St Pierre DM. Rehabilitation following arthroscopic meniscectomy. *Sports Med* 1995; 10:338-47.
4. Moffet H, Richards CL, Malouin F, Bravo G, Paradis G. Early and intensive physiotherapy accelerates recovery post-arthroscopic meniscectomy: Results of a randomized controlled study. *Arch Phys Med Rehab* 1994; 75:415-26.
5. Liciaga G. Factores psicológicos que influyen en la percepción del dolor. *Dolor* 1989; 1:24-6.
6. Zeidan A, Kassem R, Nahleh N, Maaliki H, El-Khatib M, Struys MM, *et al.* Intraarticular tramadol-bupivacaine combination prolongs the duration of postoperative analgesia after outpatient arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg* 2008; 107:292-9.
7. Auroy Y, Benhamou D, Barges L. Major complications of regional anesthesia in France: The SOS Regional Anesthesia Hotline Service. *Anesthesiology* 2002; 97:1274-80.
8. Chew HF, Evans NA, Stanish WD. Patient-controlled bupivacaine infusion into the infrapatellar fat pad after anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy* 2003; 19:500-5.
9. Brandsson S, Karlsson J, Morberg P. Intraarticular morphine after arthroscopic ACL reconstruction: A double-blind placebo controlled study of 40 patients. *Acta Orthop Scand* 2000; 71:280-5.
10. Fagan DJ, Martin W, Smith A. A randomized, double-blind trial of pre-emptive local anesthesia in day-case knee arthroscopy. *Arthroscopy*. 2003; 19:50-3.

#### Conflicto de intereses

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

## Fractura-avulsión bilateral simultánea de la tuberosidad tibial anterior

### Simultaneous anterior tibial tubercle avulsion fracture

Natera L, García A, González JC

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

#### Resumen

La fractura-avulsión de la tuberosidad tibial anterior (FATTA) es una lesión infrecuente, siendo la variante bilateral simultánea realmente excepcional. Presentamos el caso de un adolescente masculino de 13 años que presentó una FATTA bilateral simultánea en el contexto de aterrizaje tras un salto, realizándose tratamiento mediante reducción abierta y fijación interna con tornillos canulados. A los 15 meses de seguimiento tras la intervención, el paciente no refería dolor y el balance articular era de 0-130°.

#### Palabras clave:

Avulsión, fractura, tuberosidad, tibial, bilateral, simultánea.

#### Abstract

Avulsion fracture of the anterior tibial tuberosity (AFATT) is a very rare injury, and the simultaneous bilateral variant is exceptional. We report the case of a 13-year-old male teenager who had a simultaneous bilateral AFATT in the context of landing from a jump, in whom open reduction and internal fixation (ORIF) with cannulated screws was performed. At 15 months follow-up after surgery, the patient was not complaining of any pain and the range of motion was 0-130°.

#### Key words:

Avulsion, fracture, tuberosity, tibial, bilateral, simultaneous.

#### Introducción

La fractura-avulsión de la tuberosidad tibial anterior (FATTA) es una lesión infrecuente. La incidencia se estima que oscila entre el 0,4% y el 2,7% de todas las lesiones epifisarias [1-4]. Ocurre en un periodo de vulnerabilidad en el que en la fisis se dan una serie de cambios madurativos que debilitan su capacidad de resistir las fuerzas tensionales del mecanismo extensor. El rango de edad se corresponde con el momento de cierre del cartílago de crecimiento fisario y de maduración de la unión fibrocartilaginosa de la tuberosidad tibial anterior (TTA). La osteocondrosis de Osgood-Schlatter ha sido descrita como un factor relacionado con este tipo de lesiones [5-7]. El mecanismo de producción de la mayoría de las FATTA se ha descrito como en relación al desempeño de un salto. La FATTA bilateral simultánea es

extraordinariamente infrecuente. La primera descripción data de 1955 [8], y desde entonces hay 22 casos reportados en la bibliografía, el último de ellos publicado en 2013 [9].

#### Caso clínico

Paciente masculino de 13 años que acudió a urgencias por dolor e impotencia funcional en ambas rodillas. El paciente refería que el cuadro se instauró en el contexto de un salto en práctica de educación física, en el que en la fase de aterrizaje tras tocar el suelo con los pies, presentó gonalgia aguda bilateral e imposibilidad posterior para la marcha. Se practicaron radiografías en proyecciones anteroposterior y lateral de ambas rodillas, y en las mismas se evidenció FATTA bilateral. Según la clasificación de Odgen, ambas eran tipo 1-B (Figura 1).

Tras apreciar que de forma cerrada el control y la reducción de los fragmentos era insuficiente, se procedió a realizar reducción abierta y fijación interna (RAFI) con dos tornillos canulados de 4,5 mm en ambas rodillas (Figura 2). Se

#### Correspondencia

L Natera Cisneros  
Sant Antoni Maria Claret, 167, 08025 Barcelona, España.  
e-mail: lnatera@santpau.cat

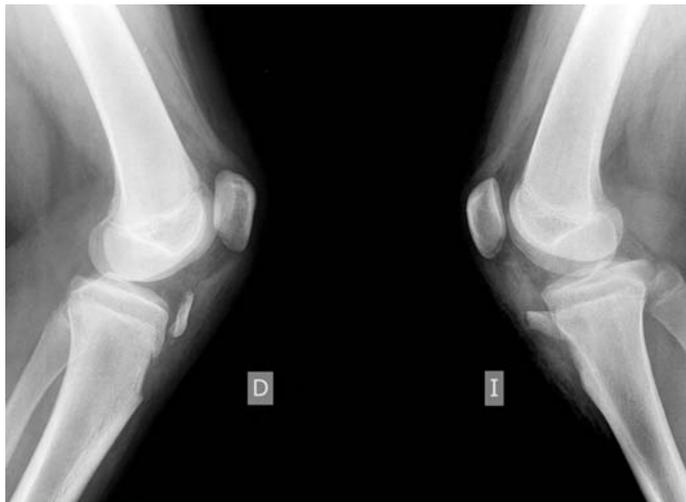


Fig. 1. RX lateral de ambas rodillas, en las que se evidencia FATTA bilateral Odgen tipo 1-B.



Fig. 2. RX AP y lateral postoperatorias.

mantuvo inmovilización con férula posterior de yeso durante tres semanas, tras las cuales se inició rehabilitación guiada. 15 meses después de la intervención, el balance articular de ambas rodillas era de 0-130° y el paciente no refería dolor, salvo ciertas molestias al arrodillarse.

## Discusión

Los casos descritos tratan sobre varones adolescentes deportistas sin antecedentes patológicos destacables, aunque se postula relación con alteraciones del tejido conectivo. La mayoría de los casos se producen en el contexto de un salto, y en casi todos es necesaria la RAFI, ofreciendo éstos resultados excelentes sin complicaciones significativas.

Los objetivos del tratamiento de la FATTA son: la reducción anatómica de la TTA para así garantizar el correcto funcionamiento del aparato extensor, la restitución de la

congruencia articular en las FATTA Odgen 3-A y 3-B, la movilización articular precoz y la no violación de la fisis del extremo proximal de la tibia.

Las publicaciones referentes a los resultados obtenidos tras la RAFI con tornillos son excelentes [14]. La mayoría de los casos consolidan correctamente y el balance articular se restituye por completo. El tratamiento conservador con calza de yeso se ha de plantear solo en las fracturas no desplazadas (Odgen 1-A).

En nuestro caso nos decantamos por la reducción abierta puesto que, a pesar de que ambas FATTA suponían un fragmento simple desplazado (Odgen 1B), el control del fragmento de forma cerrada era insuficiente por el gran desplazamiento inicial, y en parte por interposición de segmentos de periostio que luego con el abordaje quirúrgico pudimos evidenciar.

Algunos autores han descrito lesiones asociadas a la FATTA, tales como rotura del menisco externo, desinserción del ligamento rotuliano [10], lesiones de los ligamentos colaterales [11], lesión del ligamento cruzado anterior [12] y patela baja [13]. Son pocas las complicaciones publicadas derivadas de las FATTA. Se han descrito casos de: síndrome compartimental [14], *genu recurvatum* por cierre prematuro de la porción anterior de la fisis [14], consolidación viciosa [5], pseudoartrosis [15], neuroma del nervio safeno [1], dismetría de las extremidades, trombosis venosa profunda y calcificaciones del tendón rotuliano [16]. Nuestro paciente no presentó ninguna de las lesiones asociadas o complicaciones mencionadas.

La preponderancia del sexo masculino en este tipo de lesiones es notoria. Se postula que esto obedece al hecho de que el cierre fisario de la TTA en los varones es más tardío que en las mujeres [14].

El tipo de síntesis a emplear puede ser: agujas de Kirschner, grapas, alambres, tornillos, alambres con tornillos [17][18]. La ventaja que puede ofrecer la síntesis con tornillos radica en que acortaría potencialmente el tiempo de inmovilización y, con ello, el riesgo de rigidez articular. Sin embargo, el tipo de osteosíntesis no parece hacer variar el resultado final [19].

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bolesta MJ, Fitch RD. Tibial tubercle avulsions. *J Pediatr Orthop.* 1986; 6:186-92.
2. Mosier S, Stanitski C, Levine R. Simultaneous bilateral tibial tubercle avulsion fracture – case report. *Orthopedics.* 2000; 23:1106-8.

3. Ogden JA, Tross RB, Murphy MJ. Fractures of the tibial tuberosity in adolescents. *J Bone Jt Surg (Am)* 1980; 62-A:205-15.
4. Shelton WR, Canale ST. Fractures of the tibia through the proximal tibial epiphyseal cartilage. *J Bone Jt Surg (Am)* 1979; 61-A:167.
5. Christie MJ, Dvonch VM. Tibial tuberosity avulsion fracture in adolescents. *J Pediatr Orthop* 1981; 1:391-4.
6. Chow SP, Lam JJ, Leong JC. Fracture of the tibial tubercle in the adolescent. *J Bone Jt Surg (Br)* 1990; 72-B:231-4.
7. Mankin HJ. The classic: Lesions of the tibial tubercle occurring during adolescence (by Osgood RB. *Boston Med J* 1903; 148:114). *Clin Orthop*. 1993; 286:4-6.
8. Borsch-Madsen P. On symmetrical bilateral fracture of the tuberositas tibiae and eminentia intercondyloide. *Acta Orthop Scand*. 1954/1955; 24:44-9.
9. Roy SP, Nag K. Simultaneous bilateral tibial tuberosity avulsion fractures in adolescence: Case report and review of 60 years of literature. *Injury*. 2013; May 28.
10. Frankl U, Wasilewski SA, Healy WL. Avulsion fracture of the tibial tubercle with avulsion of the patellar ligament. Report of two cases. *J Bone Joint Surg (Am)* 1990; 72-A:1411-3.
11. Falster O, Hasselbalch H. Avulsion fracture of the tibial tuberosity with combined ligament and meniscal tear. *Am J Sports Med*. 1992; 20:82-3.
12. Lapse PS, McCarthy RE, McCullough FL. Simultaneous bilateral avulsion fractures of the tibial tuberosity. A case report. *Clin Orthop Rel Res* 1988; 229:232-5.
13. Christie MJ, Dvonch VM. Tibial tuberosity avulsion fracture in adolescents. *J Pediatr Orthop*. 1981; 1:391-4.
14. McKoy BE, Stanitski CL. Acute tibial tubercle avulsion fractures. *Orthop Clin North Am* 2003; 34:397-403.
15. Gaudier, Boucet: De l'arrachement de la tubérosité antérieure du tibia. *Rev Chir Par* 1905; 32:305-34.
16. Carcia S, Hidalgo A, Martínez M. Fractura-avulsión de la tuberosidad tibial anterior en adolescentes. A propósito de dos casos. Revisión de la literatura. *Rev Esp Cir Ost* 1991; 211-7.
17. Polakoff DR, Bucholz RW, Ogden JA. Tension band wiring of displaced tibial tuberosity fractures in adolescents. *Clin Orthop Rel Res* 1986; 209:161-5.
18. Griffet J, Le Fur F, Commandré B, D'Hondt D, Argenson C. Fracture de la tubérosité tibiale antérieure paraccident de trampoline chez un adolescent. A propos d'un cas. *J Traumatol Sport* 1989; 44-6.
19. Hand WL, Hand Ch, Dunn W. Avulsion fractures of the tibial tubercle. *J. Bone Joint Surg (Am)* 1971; 53-A:1579-83.

#### Conflicto de intereses

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

## El ejercicio aeróbico moderado evita la disfunción endotelial y neuronal producida por una dieta rica en grasas en arteria mesentérica de rata

Aerobic exercise training avoids endothelial and neuronal dysfunction produced by a high fat diet in rat mesenteric artery

Sastre E \*, Caracuel L \*, Balfagón G, Blanco-Rivero J

\* Sastre E y Caracuel L han contribuido igualmente en la realización de este trabajo y ambas han de ser consideradas primer autor del mismo. Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid; Instituto de Investigación La Paz (IdIPAZ), Madrid, España.

### Resumen

**Objetivo:** Determinar si la obesidad inducida por una dieta rica en grasa (HFD) está asociada con modificaciones en las funciones endotelial o neuronal, y los efectos del entrenamiento aeróbico moderado en estos cambios.

**Materiales y métodos:** Se utilizaron: (i) ratas control (dieta estándar); (ii) ratas alimentadas con una dieta HFD durante ocho semanas, y (iii) ratas HFD sometidas a un entrenamiento aeróbico moderado. Se analizaron las respuestas vasomotoras a acetilcolina (ACh) y estimulación eléctrica (EE), el efecto de L-NAME sobre dichas respuestas, la respuesta vasodilatadora al donante de óxido nítrico (NO) DEA-NO, las liberaciones de NO y de O<sub>2</sub>- y la expresión de nNOS y eNOS.

**Resultados:** La ingesta de la dieta HFD disminuyó la respuesta vasodilatadora a ACh e incrementó la respuesta vasoconstrictora a EE. El efecto del L-NAME fue menor en ambos casos en ratas HFD. Las liberaciones de NO endotelial y neuronal fueron disminuidas en ratas HFD. La liberación de O<sub>2</sub>- solo aumentó en arterias de ratas HFD con endotelio. La vasodilatación a DEA-NO disminuyó sólo en arterias HFD con endotelio. HFD no modificó la expresión de eNOS, pero disminuyó la expresión de nNOS. Todos estos cambios fueron evitados por el entrenamiento aeróbico moderado.

**Conclusión:** La práctica de ejercicio aeróbico moderado evitó la disfunción de la inervación nitrérgica perivascular y endotelial inducidas por una dieta HFD, evitando el desarrollo de mecanismos que favorecen la hipertensión.

### Palabras clave:

Obesidad inducida por dieta, entrenamiento aeróbico moderado, función endotelial, inervación perivascular nitrérgica, óxido nítrico, especies reactivas de oxígeno.

### Abstract

**Objective:** We investigated whether high-fat diet (HFD)-induced obesity was associated with modifications on endothelial or innervation functions, and the possible effects of aerobic exercise training on these changes.

**Methods:** (i) Control rats (standard diet); (ii) rats fed a HFD for 8 weeks; and (iii) HFD rats submitted to an aerobic exercise training were used. Vasomotor responses to acetylcholine (ACh) and electric field stimulation (EFS), the effect of L-NAME in these responses, vasomotor responses to nitric oxide (NO) donor DEA-NO, NO and O<sub>2</sub>- releases, and nNOS and eNOS expression were analysed.

**Results:** HFD decreased ACh vasodilatation and increased EFS-induced contraction. The effect of L-NAME was lower in both cases in HFD segments. Both endothelial and neuronal NO releases were decreased in HFD. O<sub>2</sub>- release was augmented only in endothelium-intact HFD arteries. DEA-NO was decreased only in endothelium-intact segments from HFD. HFD decreased nNOS and did not modify eNOS expressions. All the modifications described were avoided after training.

**Conclusion:** Aerobic exercise training avoided endothelial and nitregeric innervation dysfunction induced by a HFD, thus avoiding the development of mechanisms which lead to hypertension.

### Key words:

Obesity, nitric oxide, aerobic training, endothelium, perivascular innervation.

### Correspondencia

Dr. Javier Blanco Rivero  
Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina  
Universidad Autónoma de Madrid. C/ Arzobispo Morcillo 4. 28029 Madrid  
e-mail: javier.blanco@uam.es

## Introducción

Es bien conocido que la obesidad es un importante problema de salud ya que entre otras alteraciones favorece el desarrollo de hipertensión. La combinación de obesidad e hipertensión está asociada con altas tasas de morbilidad y mortalidad debidas, en gran medida, a alteraciones del sistema cardiovascular [1]. Dependiendo de la cantidad y del tipo de ácidos grasos contenidos en una dieta hipercalórica que induce la obesidad, se regulan complejas señales intracelulares que modulan diversas funciones que participan en el mantenimiento del tono vascular y, por lo tanto, de la presión arterial [2].

La pared arterial está formada por tres capas concéntricas: túnica íntima, compuesta por células endoteliales; túnica media, formada por células musculares lisas; y túnica adventicia, compuesta por tejido conjuntivo, además de terminaciones nerviosas que liberan distintos neurotransmisores. El tono arterial está regulado, entre otros, por la inervación perivascular y factores endoteliales. Tanto el endotelio como la inervación nitrérgica perivascular producen y liberan el vasodilatador óxido nítrico (NO) que se sintetiza a partir de la eNOS y la nNOS, respectivamente. Se ha descrito que la obesidad está asociada a un incremento en la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), incrementando el metabolismo del NO [3], mientras que el ejercicio físico previene el daño oxidativo mediante un incremento de mecanismos antioxidantes [4-9], aumentando la biodisponibilidad del NO. Consecuentemente, la disminución en la síntesis y/o biodisponibilidad de NO de origen endotelial y/o neuronal aumenta la resistencia vascular periférica y, por lo tanto, participa en el desarrollo de hipertensión.

Se ha demostrado que el consumo crónico de una dieta hipercalórica rica en grasas produce obesidad y disfunción endotelial por disminución en la liberación de NO [1, 10-12], así como incremento en la formación de especies reactivas de oxígeno ROS [13]. Previamente hemos demostrado que una dieta rica en grasas produce aumento de la respuesta vasoconstrictora a EE debido en parte a la disminución de la síntesis de NO asociada a una disminución en la expresión de la nNOS. Adicionalmente, hemos observado que el ejercicio moderado disminuye la formación de ROS en la arteria mesentérica de ratas espontáneamente hipertensas [13-16].

Teniendo en cuenta los datos anteriormente expuestos, nuestro objetivo fue analizar si en animales alimentados durante un corto periodo de tiempo, con dieta hipercalórica rica en grasa, la práctica de ejercicio aeróbico moderado impide la disminución de la liberación de NO de origen en-

dotelial y/o neuronal, así como el aumento de su metabolismo, lo cual disminuiría el riesgo de desarrollo de hipertensión a largo plazo.

## Materiales y métodos

Los procedimientos experimentales llevados a cabo en los animales fueron aprobados por el Comité de la Universidad Autónoma de Madrid y de acuerdo con las directrices para el cuidado ético de los animales experimentales según la legislación española y europea comunitaria (RD 223/88 MAPA y 609/86). Los resultados se presentan de acuerdo a las directrices usadas para experimentos con animales (McGrath *et al.*, 2010).

El experimento se realizó con ratas macho de tres meses de edad de colonias Wistar, que fueron mantenidas a una temperatura constante, humedad y ciclo de luz (12-12 horas de luz-oscuridad) con acceso libre a agua y comida. Los animales se dividieron en tres grupos: 1) ratas control, 2) ratas obesas, alimentadas con una dieta rica en grasas (HFD, 35% de grasa), y 3) ratas HFD sometidas a un protocolo de entrenamiento aeróbico moderado.

### Protocolo de entrenamiento

El ejercicio se llevó a cabo en una cinta rodante impulsada por un motor LI8706 (Letica Scientific Instruments, Barcelona, España) durante un periodo de ocho semanas (dos semanas de adaptación; seis semanas de entrenamiento), cinco veces por semana con duración de 50 minutos/día. La intensidad del ejercicio se realizó al 55-65% (15-20 m/min) de la velocidad de carrera máxima [17]. La intensidad se obtuvo a partir de la determinación de la capacidad de ejercicio máximo, ya que fueron sometidas a una prueba de ejercicio progresivo, en la cinta descrita anteriormente, mediante un protocolo de velocidad incremental de 5 m/min cada tres minutos hasta el agotamiento. Se consideró que una rata estaba agotada cuando ya no podía correr en la cinta de entrenamiento. La prueba se repitió después de cinco semanas con el fin de ajustar la intensidad.

### Mantenimiento de tejidos

24 horas después de la última sesión de entrenamiento, las ratas fueron sacrificadas por inhalación de CO<sub>2</sub> y posterior decapitación. El músculo sóleo fue extraído y almacenado a -80° C para ser utilizado posteriormente en el análisis de la citrato sintasa. La arteria mesentérica fue extraída, limpiada del tejido conectivo y grasa, dividida en segmentos (2 mm) y conservada en solución Krebs-Henseleit en frío (4° C) (KHS) (115 mmol/L de NaCl, 25 mmol/L de NaHCO<sub>3</sub>, 4,7 mmol/L de KCl, 1,2 mmol/L de Mg-

SO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O, 2,5 mmol/L de CaCl<sub>2</sub>, 1,2 mmol/L de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 11,1 mmol/L de glucosa y 0,01 mmol/L de Na<sub>2</sub>EDTA).

#### Actividad citrato sintasa

La actividad citrato sintasa, marcador de la actividad oxidativa del músculo, se determinó en el sóleo derecho de los animales de acuerdo con el método descrito por Alp y cols. [18]. La actividad de la enzima se midió en homogeneizados de músculo entero, y el complejo resultante a partir de acetil-CoA y oxalacetato se determinó a 412 nm y 25° C, en un intervalo de 10 minutos. La actividad citrato sintasa se expresa como nmol/min por mg de proteína.

#### Reactividad vascular

Se llevó a cabo el método utilizado por Nielsen y Owman [19]. Se utilizaron dos alambres paralelos que se introdujeron a través de la luz del segmento de arteria mesentérica: uno de los dos alambres se encuentra fijo a la pared de baño, mientras que el otro tiene movilidad y está conectado a un transductor de fuerza (Grass FTO3C; Quincy, Massachusetts, USA), que a su vez está conectado a un polígrafo (Grass, modelo 7D) donde se registran los cambios de tensión. Para llevar a cabo la estimulación eléctrica (EE), los segmentos se colocaron entre dos electrodos de platino separados 0,5 cm y conectados a un estimulador (Grass, modelo S44) encargado de suministrar la intensidad de corriente adecuada.

Los segmentos fueron introducidos en un baño de órganos que contenía 5 ml de KHS a 37° C burbujeado con carbógeno (95% O<sub>2</sub> y 5% CO<sub>2</sub>), proporcionando un pH de 7.4. El experimento contó con segmentos que presentaban endotelio y segmentos sin endotelio, de los cuales fue eliminado mediante frotación suave de la superficie luminal de cada segmento.

Los segmentos fueron sometidos a una tensión de 0,5 g, que se reajustó cada 15 minutos, durante un periodo aproximado de 90 minutos. Después, las arterias fueron expuestas a 75 mmol/L de KCl, con el fin de analizar la integridad funcional. Fueron descartados aquellos segmentos que indujeron una respuesta contráctil inferior a 0,5 g. Posteriormente, después de un periodo de lavado, se comprobó la presencia de endotelio, mediante la capacidad de la acetilcolina (ACh, 10 μmol/L) para producir la relajación de los segmentos precontraídos con NA (1 μmol/L).

Para estudiar la influencia de la obesidad y el entrenamiento sobre el efecto vasodilatador del NO endotelial, se analizó la respuesta vasodilatadora inducida por ACh (0,1 nmol/L- 10 μmol/L) en arterias mesentéricas con endotelio

de ambos grupos experimentales. Para estudiar la contribución del NO endotelial en la respuesta vasodilatadora a ACh, se realizaron curvas de relajación a ACh (0,1 nM- 10 μM) en presencia de N<sup>ω</sup>-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME, 0,1 mmol/L).

Para determinar posibles modificaciones en la participación de la inervación perivascular mesentérica debidas a la obesidad y al entrenamiento, se realizaron las curvas de frecuencia-respuesta (1, 2, 4, 8 y 16 Hz) a estimulación eléctrica con los parámetros de 200 mA, 0,3 mseg, durante 30 segundos con intervalo de un minuto entre estímulos para la recuperación del tono basal. Se realizaron tres curvas consecutivas con un periodo de lavado de al menos una hora para evitar la desensibilización entre las mismas, mostrando respuestas similares. Las curvas se realizaron en arterias con y sin endotelio. Para analizar la participación de la inervación nitrérgica en la respuesta a estimulación eléctrica se añadió al baño L-NAME (0,1 mmol/L), 30 min antes de realizar la curva de frecuencia-respuesta.

La respuesta vasodilatadora producida por el donante de óxido nítrico, dietilamina NONOato (DEA-NO; 0,1 nmol/L- 0,1 μmol/L), fue medida en arterias con y sin endotelio precontraídas con noradrenalina.

#### Medición de óxido nítrico

El óxido nítrico se midió mediante fluorescencia emitida por una sonda fluorescente 4,5-diaminofluoresceína (DAF-2), como se ha descrito anteriormente [15, 20]. Segmentos de arteria mesentérica con y sin endotelio de cada animal (control, HFD y HFD entrenada) fueron sometidos a un periodo de equilibrado en tampón HEPES (119 mmol/L NaCl; 20 mmol/L de HEPES; 1,2 mmol/L de CaCl<sub>2</sub>; 4,6 mmol/L de KCl; 1 mmol/L de MgSO<sub>4</sub>; 0,4 mmol/L de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>; 5 mmol/L de NaHCO<sub>3</sub>; 5,5 mmol/L de glucosa; 0,15 mmol/L de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>; pH 7,4) durante 60 minutos a 37° C. Las arterias se incubaron con 2 μmol/L de DAF-2 durante 30 minutos. Seguidamente, el medio fue recogido para medir la liberación de óxido nítrico basal. Una vez que el baño fue rellenado, se realizó la curva concentración-respuesta a ACh o curvas dependientes de frecuencia a EE. Después, se recogió el medio para llevar a cabo la medición de la liberación de óxido nítrico inducida por EE. La fluorescencia se midió a temperatura ambiente usando un espectrofluorímetro (Perkin Elmer LS50 Instrumentos; FL WINLAB de *software*, de Waltham, Massachusetts, EE.UU.) con longitud de onda de excitación a 492 nm y longitud de onda de emisión a 515 nm. La liberación de óxido nítrico inducida por EE se calcula restando la liberación basal del mismo a partir de la evocada por EE.

Además, se realizaron medidas de muestra en blanco a partir del medio, con el fin de descartar la emisión de fondo. La cantidad de NO se expresó en unidades arbitrarias/mg de tejido.

### Western Blot

Los experimentos de expresión de proteínas se realizaron siguiendo protocolos descritos previamente [15, 20]. Se utilizaron anticuerpos policlonales contra eNOS o contra nNOS (ambos a 1:2000, Abcam, UK) y anticuerpo secundario específico anti-IgG de conejo conjugado con actividad peroxidasa (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ), diluido 1:2000. El experimento se reveló mediante el empleo de un *kit* ECL™, siguiendo las instrucciones del fabricante (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ). Se utilizaron células endoteliales y homogenados de cerebro de rata como control positivo. La misma membrana se utilizó para determinar la expresión de  $\beta$ -actina, utilizada para corregir la expresión de cada muestra ( $\beta$ -actina (1:50000, Sigma-Aldrich, Spain). Las bandas fueron analizadas utilizando el *software* Scion Image (Scion Corporation).

### Aniones superóxido

Para medir los niveles de aniones superóxido se utilizó la técnica de quimioluminiscencia emitida por lucigenina [15]. Los segmentos de arteria mesentérica se sometieron a un periodo de equilibrado en tampón HEPES a 37°C y posteriormente fueron transferidos a tubos de ensayo que contenían 1 ml de tampón HEPES con lucigenina (5 mmol/L) a 37°C y pH 7,4. Después, se utilizó el luminómetro y se llevaron a cabo mediciones repetidas durante cinco minutos a intervalos de 10 segundos. Finalmente, se adicionó 4,5-dihidroxi-1,3-benceno disulfónico «Tirón», que es el encargado de eliminar los aniones superóxido producidos por quimioluminiscencia. Los cálculos se obtuvieron realizando la resta entre lo obtenido en presencia y ausencia de «Tirón». También se recogieron medidas del blanco, en ausencia de segmentos de arteria, para determinar la emisión de fondo.

### Fármacos usados

Los fármacos utilizados en este experimento son L-noradrenalina clorhidrato (NA), acetilcolina clorhidrato, N $\omega$ -nitro-L-arginina metil éster (L-NAME), dietil amina NO-NOato amónico, 4,5-diaminofluoresceína (DAF-2, Sigma-Aldrich, Madrid, España). Las soluciones madre (10 mmol/L) de los fármacos utilizados se realizaron con agua destilada, a excepción de la noradrenalina que se di-

solvió en NaCl (0,9%) - solución ácido ascórbico (0,01% p/v). Estas soluciones se mantuvieron a -20°C y las soluciones fueron elaboradas en KHS el día del experimento, mantenidas a 4°C.

### Análisis de datos

Las respuestas producidas por estimulación eléctrica y noradrenalina se expresaron como un porcentaje de la contracción inicial obtenida tras la exposición a 75 nmol/L de KCl para comparar las respuestas obtenidas en los tres grupos experimentales. Las relajaciones inducidas por ACh o por DEA-NO se expresaron como un porcentaje de la contracción inicial producida por noradrenalina (control: 995 + 45.1 mg; HFD: 987.4 + 35.4 mg; HFD entrenadas: 998.2 + 75.2 mg  $P > 0,05$ ). Los resultados fueron expresados como media  $\pm$  E.E.M. El análisis estadístico se realizó mediante la comparación de la curva obtenida en presencia de las diferentes sustancias por medio de ANOVA de dos vías, seguidos por la prueba post-hoc de Bonferroni, utilizando el software Graphpad Prism 5.0 (San Diego, California, EE.UU.). Para el NO y los aniones superóxido, el análisis estadístico se realizó mediante ANOVA de una vía seguida por el test post-hoc de Newman-Keuls.  $P < 0,05$  fue considerado significativo.

## I Resultados

### Evolución de los animales

El incremento de peso corporal fue significativamente mayor en animales sedentarios alimentados con una dieta HFD, y disminuyó en ratas HFD entrenadas [Control: 88.1 + 8.4 g (n=12); HFD sedentarias: 164.2 + 9.8 g\* (n=16); HFD entrenadas: 125.6 + 7.4 g\*# (n=15); \* $P < 0.05$  vs control; #  $P < 0.05$  vs HFD sedentarias]. La ingesta diaria de comida fue significativamente menor en ratas HFD sedentarias comparadas con los controles durante todo el procedimiento experimental. El entrenamiento no modificó la ingesta de comida en ratas HFD [Control: 21.6 + 0.2 g (n=12); HFD sedentarias: 18.5 + 0.4 g\* (n=16); HFD entrenadas: 16.2 + 0.3 g\* (n=15); \* $P < 0.05$  vs control]. La ingesta calórica diaria fue significativamente mayor en ratas HFD sedentarias comparadas con los controles durante todo el procedimiento experimental. El entrenamiento no modificó la ingesta calórica en ratas HFD [Control: 64.8 + 0.6 KCal (n=12); HFD sedentarias: 99.2 + 2.2 KCal\* (n=16); HFD entrenadas: 87.5.2 + 1.6 g\* (n=15); \* $P < 0.05$  vs control]. La actividad citrato sintasa en sóleo fue significativamente mayor en HFD entrenadas en comparación con las HFD sedentarias (HFD seden-

tarias:  $48.9 \pm 1.0$  nmol/min mg proteína; HFD entrenadas:  $69.0 \pm 4.2$  nmol/min mg proteína\*; n= 10 animales cada grupo).

### Respuesta vasoconstrictora a KCl

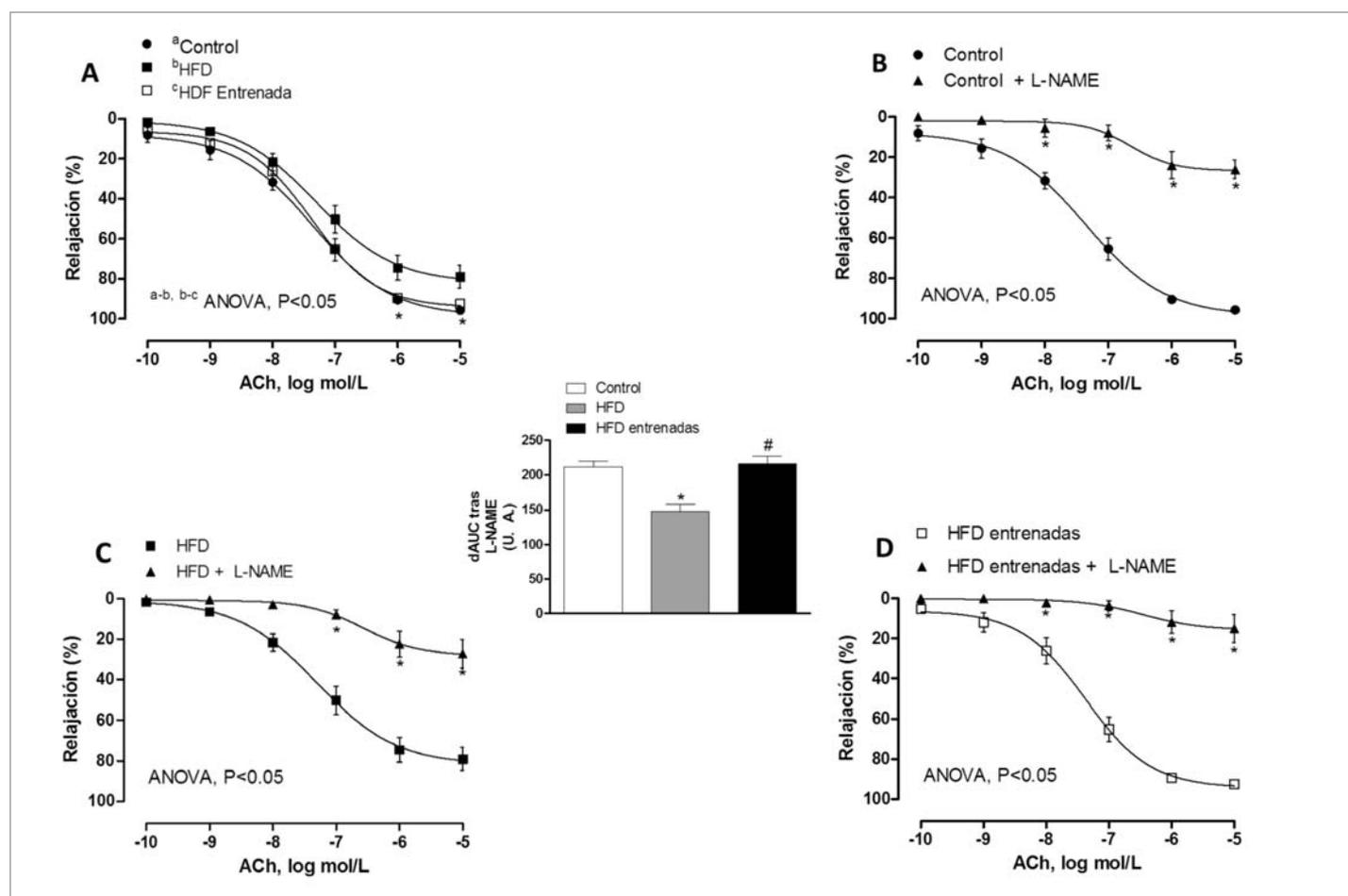
La respuesta vasoconstrictora a KCl fue similar en los tres grupos experimentales [Control:  $1772 \pm 123$  mg (n=12); HFD sedentarias:  $1797 \pm 121$  mg (n=16); HFD entrenadas:  $1699 \pm 112$  mg (n=15)] y no fue modificada por la eliminación de endotelio [Control:  $1848 \pm 81$  mg (n=12); HFD sedentarias:  $1968 \pm 100$  mg (n=16); HFD entrenadas:  $1852 \pm 80$  mg (n=15)].

### Efecto de la ingesta de la dieta HFD y el entrenamiento sobre el NO de origen endotelial

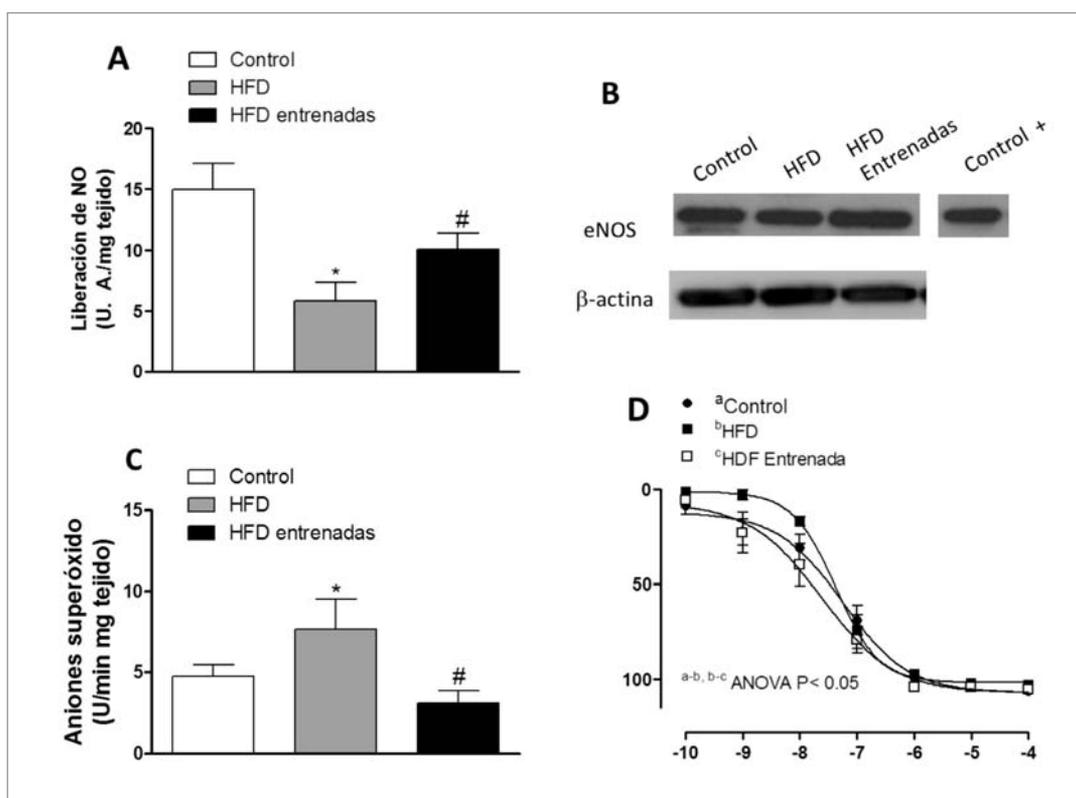
En segmentos precontraídos con NA, la aplicación de ACh produjo una respuesta dependiente de dosis que fue

menor en animales HFD sedentarios en comparación con los controles (Figura 1A), y que no se vio modificada en animales HFD entrenados (Figura 1A). La preincubación con el inhibidor no específico de la NO sintasa L-NAME (0.1 mmol/L) redujo la respuesta vasodilatadora a ACh en segmentos de los tres grupos experimentales, pero en menor medida en segmentos de ratas HFD sedentarias (Figuras 1B, 1C y 1D).

La liberación de NO inducida por ACh fue menor en ratas HFD sedentarias en comparación con ratas control y HFD entrenadas (Figura 2A). La expresión de eNOS fue similar en segmentos de los tres grupos experimentales (Figura 2B). La producción de  $O_2^-$  fue mayor en segmentos de animales HFD sedentarios en comparación con animales control y HFD entrenados. (Figura 2C). La respuesta vasodilatadora al donante de NO DEA-NO fue menor en ratas HFD sedentarias (Figura 2D).



**Fig. 1.** Respuesta vasodilatadora a ACh en segmentos de ratas control, HFD y HFD entrenadas (A). Efecto de la preincubación con L-NAME sobre la respuesta vasodilatadora a ACh en segmentos de ratas control (A), HFD (B) y HFD entrenadas (C). n= 8 animales por grupo experimental. \* P< 0.05 vs. situación sin fármaco. La gráfica insertada muestra las diferencias de área bajo la curva en presencia/ausencia de L-NAME. n= 8 animales por grupo experimental. \*P< 0.05 vs. Control. # P< 0.05 vs. HFD.



**Fig. 2.** (A) Liberación de NO inducida por ACh en segmentos de ratas control, HFD y HFD entrenadas. n= 6-8 ratas por grupo experimental. \*P< 0.05 vs. Control. # P< 0.05 vs. HFD. (B) Imagen representativa de la expresión de eNOS en homogenados de arteria mesentérica de ratas control, HFD y HFD entrenadas. n= 4 animales por grupo experimental. (C) Producción de aniones superóxido en segmentos de ratas control, HFD y HFD entrenadas. n= 6-8 ratas por grupo experimental. \*P< 0.05 vs. Control. # P< 0.05 vs. HFD. (D) Respuesta vasodilatadora a DEA-NO en segmentos de ratas control, HFD y HFD entrenadas- n= 8 animales por grupo experimental.

### Efecto de la ingesta de la dieta HFD y el entrenamiento sobre el NO de origen neuronal

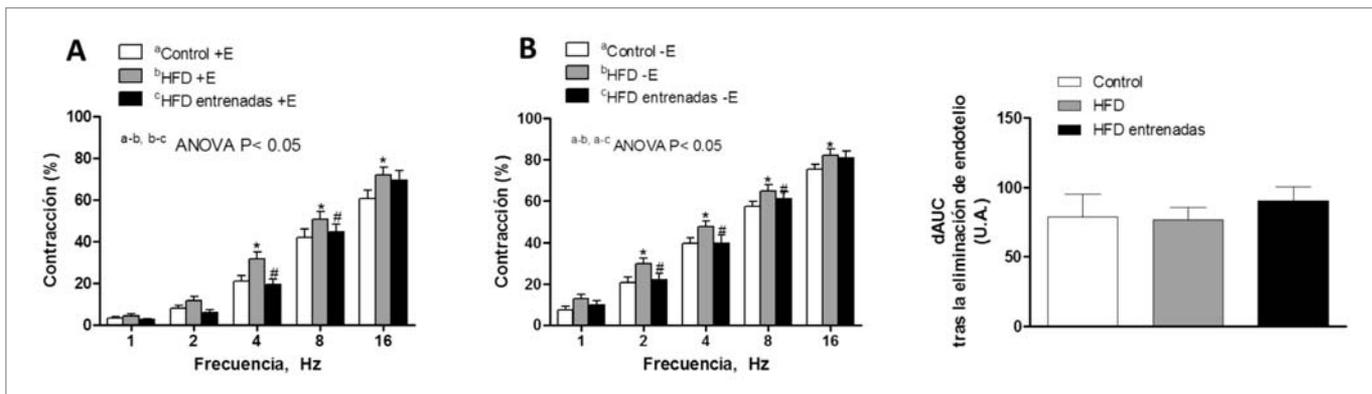
La aplicación de EE indujo una respuesta contráctil dependiente de frecuencia en segmentos de los tres grupos experimentales. Esta vasoconstricción fue mayor en segmentos de ratas HFD sedentarias en comparación con segmentos de ratas control y HFD entrenadas (Figura 3A). La vasoconstricción inducida por EE fue prácticamente abolida por el bloqueante de la propagación del impulso nervioso TTX (0.1  $\mu\text{mol/L}$ ), indicando el origen neuronal de esta respuesta vasoconstrictora (resultados no mostrados). La eliminación del endotelio incrementó la respuesta vasoconstrictora a EE de manera similar en los tres grupos experimentales (Figuras 3B y 3C).

La preincubación con el inhibidor no específico de la NOS L-NAME (0.1  $\text{mmol/L}$ ) incrementó de manera significativa la respuesta contráctil inducida por EE en segmentos de ratas control y HFD entrenadas, pero no la modificó en seg-

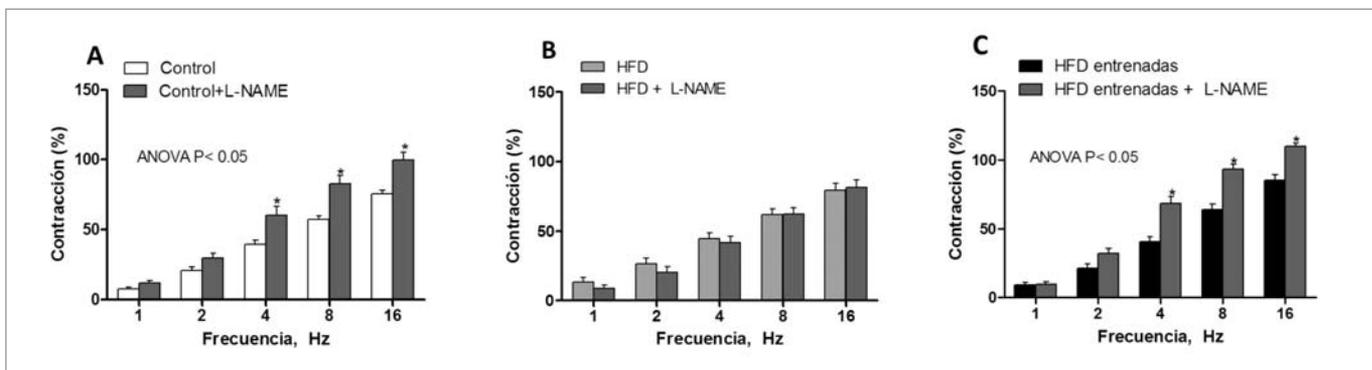
mentos de ratas HFD sedentarias (Figura 4). La liberación de NO inducida por EE y la expresión de nNOS fueron menores en segmentos de ratas HFD sedentarias (Figuras A y 5B). La formación de  $\text{O}_2^-$  y la respuesta vasodilatadora a DEA-NO fueron similares en segmentos sin endotelio de los tres grupos experimentales (Figuras 5C y 5D).

### Discusión

Los resultados de este estudio confirman la alteración en la función endotelial y neuronal en arteria mesentérica de rata con obesidad inducida por una dieta rica en grasa, debido a una disminución de la participación de NO. Esta disminución se produce por un aumento del metabolismo de NO endotelial provocado por un incremento en la liberación de especies reactivas de oxígeno, y por una menor liberación de NO neuronal debido a una menor expresión de nNOS. Estas alteraciones no se observan en ratas sometidas a una pauta de entrenamiento aeróbico moderado.



**Fig. 3.** Respuesta contráctil a EE en segmentos intactos (A) y sin endotelio (B) de ratas control, HFD y HFD entrenadas. La gráfica insertada muestra las diferencias de área bajo la curva en presencia/ausencia de endotelio. n= 10 animales por grupo experimental. \*P< 0.05 vs. Control. # P< 0.05 vs. HFD.



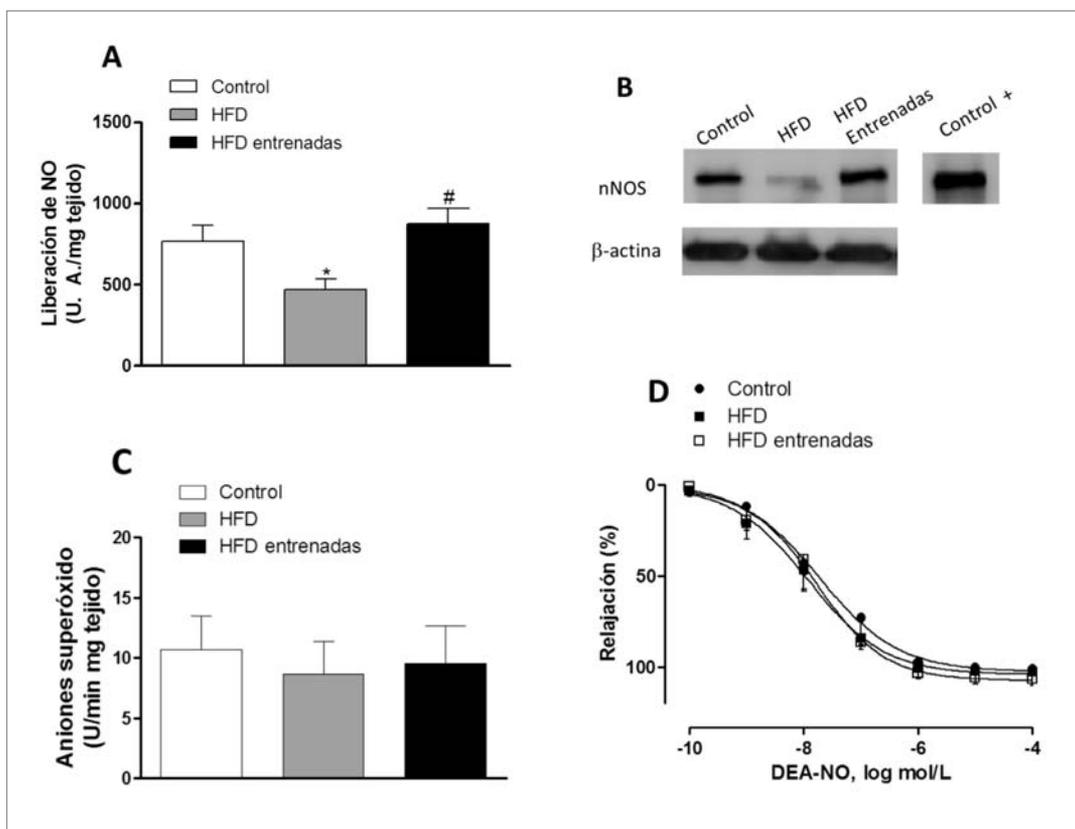
**Fig. 4.** Efecto del L-NAME sobre la respuesta vasoconstrictora a EE en segmentos sin endotelio de ratas control (A), HFD (B) y HFD entrenadas (C). n= 10 animales por grupo experimental. \*P< 0.05 vs. situación sin fármaco.

El tono arterial está regulado, entre otros, por factores endoteliales y neuronales. Cuando analizamos la función endotelial en arteria mesentérica superior, observamos una disminución en la respuesta vasodilatadora a ACh en segmentos de ratas HFD sedentarias en comparación con los controles, como se ha descrito en distintos lechos vasculares [1][10-12], que no se observó en segmentos de animales HFD entrenados [13][21]. Estos resultados indican que la disminución de la respuesta vasodilatadora dependiente de endotelio induce un aumento de la resistencia vascular y, por lo tanto, puede participar en el desarrollo de hipertensión en ratas obesas, efecto que no tiene lugar cuando la dieta HFD se asocia con la práctica de ejercicio moderado. Nuestro siguiente objetivo fue analizar la posible implicación del NO endotelial en estas respuestas.

La vasodilatación a ACh en presencia del inhibidor no específico de la NO sintasa L-NAME fue menor en arterias de ratas HFD sedentarias con respecto al control de acuerdo con datos publicados previamente, mientras que se observa-

ron cambios con respecto al control en ratas HFD sometidas a un programa de ejercicio moderado [1][10][11][13][22]. Los resultados obtenidos de la cuantificación del NO liberado por ACh confirman la relación directa entre disfunción endotelial y liberación de NO, y que el ejercicio físico impide la disminución en la liberación de NO inducido por la dieta. El hecho de que la expresión de eNOS, no se viera modificada por dieta combinada o no con ejercicio lleva a hipotetizar que no es la síntesis, sino la disminución de la biodisponibilidad de NO la causa de la menor participación de este factor en la función endotelial.

Se ha descrito que la obesidad produce un aumento de estrés oxidativo, disminuyendo así la biodisponibilidad de NO, y que el entrenamiento moderado mejora los sistemas antioxidantes vasculares [13-16]. Estos datos sugieren que un aumento del metabolismo del NO sea la causa de la disfunción endotelial observada. El hecho de que la respuesta vasodilatadora al donante de NO DEA-NO fuese menor en segmentos de HFD sedentarias en comparación con ratas controles y



**Fig. 5.** (A) Liberación de NO inducida por EE en segmentos de ratas control, HFD y HFD entrenadas. n= 8 ratas por grupo experimental. \*P< 0.05 vs. Control. # P< 0.05 vs. HFD. (B) Imagen representativa de la expresión de nNOS en homogenados de arteria mesentérica de ratas control., HFD y HFD entrenadas. n= 4 animales por grupo experimental. (C) Producción de aniones superóxido en segmentos de ratas control, HFD y HFD entrenadas. n= 6-8 ratas por grupo experimental. (D) Respuesta vasodilatadora a DEA-NO en segmentos de ratas control, HFD y HFD entrenadas- n= 8 animales por grupo experimental.

HFD entrenadas sugiere un aumento en el metabolismo del NO. Por lo tanto, nuestro siguiente objetivo fue estudiar posibles modificaciones en el proceso oxidativo en las distintas condiciones experimentales. La producción de aniones superóxido aumentó en segmentos mesentéricos de ratas HFD sedentarias, mientras que fue similar al grupo control en ratas HFD entrenadas. Estos resultados indican que el incremento del estrés oxidativo inducido por la obesidad no se produce en animales sometidos a una pauta de entrenamiento evitando la disfunción endotelial y, por lo tanto, uno de los factores que predisponen al desarrollo de hipertensión.

Nuestro siguiente objetivo fue analizar la posibilidad de que el ejercicio físico impidiera la disminución de la función nitrérgica observada previamente en arteria mesentérica de ratas HFD. La aplicación de EE produjo una respuesta contráctil dependiente de frecuencia que se debe a la liberación de neurotransmisores, puesto que es abolida por el bloqueante del impulso nervioso TTX. Esta respuesta

contráctil fue mayor en segmentos de ratas HFD sedentarias en comparación con ratas control, como ya habíamos descrito previamente [20]. Este incremento no se observó en arterias HFD entrenadas.

Se ha descrito que el endotelio puede modular la respuesta a diversas sustancias vasomotoras [23][24]. Por lo tanto, nuestro siguiente objetivo fue analizar si las diferencias observadas entre los tres grupos experimentales se deben a la influencia del endotelio. En ausencia de endotelio la EE produjo un incremento similar en la respuesta vasoconstrictora en los tres grupos, indicando que las respuestas vasoconstrictoras a EE son independientes de endotelio. La respuesta vasoconstrictora a KCl es un indicador de la integridad de la maquinaria contráctil de las células del músculo liso vascular. La respuesta contráctil a KCl de la arteria mesentérica fue similar en los tres grupos experimentales indicando que las variaciones de la respuesta a EE no se deben a alteraciones en la capacidad de respuesta vasomotora.

Al analizar la participación del NO neuronal sobre la respuesta vasoconstrictora a EE, observamos que el L-NAME incrementó dicha respuesta en segmentos de animales control y HFD entrenados, mientras que no la modificó en HFD sedentarios como ya habíamos descrito [20], indicando que el ejercicio físico mantiene la liberación de NO de la innervación nitrérgica como en la situación control. Estos resultados fueron confirmados por el hecho de que la expresión de nNOS fue menor en animales HFD sedentarios, mientras que en segmentos de ratas HFD entrenadas fue similar que en ratas control. Estos resultados se corresponden con los datos observados en la liberación de NO neuronal.

Puesto que la túnica adventicia es una fuente de especies reactivas de oxígeno [25], no podemos descartar modificaciones en el metabolismo de NO neuronal. El hecho de que la respuesta vasodilatadora al donante de NO DEA-NO y que la formación de aniones superóxido fuera similar en segmentos de los tres grupos experimentales desprovistos de endotelio descarta esta hipótesis y pone de manifiesto que el incremento de TOS descrito en arterias de ratas obesas con endotelio se origina en el endotelio.

En conjunto, estos resultados indican que la disfunción de la innervación nitrérgica perivascular y endotelial inducidos por una dieta HFD no se produce con la práctica de ejercicio aeróbico moderado, evitando el desarrollo de mecanismos que favorecen la hipertensión. ■

### Agradecimientos

Para la realización de este trabajo se ha contado con ayudas de FUNDACIÓN MAPFRE y del Ministerio de Economía y Competitividad (SAF2012-38530). Esther Sastre es beneficiaria de una beca FPI-UAM. Nos gustaría agradecer a la Srta. Amanda Conde la ayuda técnica que ha ejercido en la realización de este trabajo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- De Marco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10:364-76.
- Lottenberg SA, Glezer A, Turatti LA. Metabolic syndrome: identifying the risk factors. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83(Suppl 5):204-8.
- Roberts CK, Barnard RJ, Sindhu RK, Jurczak M, Ehdaie A, Vaziri ND. Oxidative stress and dysregulation of NAD(P)H oxidase and antioxidant enzymes in diet-induced metabolic syndrome. *Metabolism* 2006; 55:928-34.
- Rush JW, Turk JR, Laughlin MH. Exercise training regulates SOD-1 and oxidative stress in porcine aortic endothelium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284:1378-87.
- Gómez-Cabrera MC, Doménech E, Viña J. Moderate exercise is an antioxidant: upregulation of antioxidant genes by training. *Free Radic Biol Med* 2008; 44:126-31.
- Agarwal D, Haque M, Sriramula S, Mariappan N, Pariaut R, Francis J. Role of proinflammatory cytokines and redox homeostasis in exercise-induced delayed progression of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2009; 54:1393-400.
- Yung LM, Laher I, Yao X, Chen ZY, Huang Y, Leung FP. Exercise, vascular wall and cardiovascular diseases: an update (part 2). *Sports Med* 2009; 39:45-63.
- Kimura H, Kon N, Furukawa S, Mukaida M, Yamakura F, Matsumoto K, *et al.* Effect of endurance exercise training on oxidative stress in spontaneously hypertensive rats (SHR) after emergence of hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2010; 32:407-15.
- Roque FR, Briones AM, García-Redondo AB, Galán M, Martínez-Revelles S, Avendaño MS, *et al.* Aerobic exercise reduces oxidative stress and improves vascular changes of small mesenteric and coronary arteries in hypertension. *Br J Pharmacol* 2013; 168:686-703.
- De las Heras N, Martín-Fernández B, Miana M, Ballesteros S, Oubiña MP, López-Farré AJ, *et al.* The protective effect of irbesartan in rats fed a high fat diet is associated with modification of leptin-adiponectin imbalance. *J Hypertens* 2009; 27(suppl):37-41.
- De las Heras N, Valero-Muñoz M, Ballesteros S, Gómez-Hernández A, Martín-Fernández B, Blanco-Rivero J, *et al.* Factors involved in rosuvastatin induction of insulin sensitization in rats fed a high fat diet. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013; 23:1107-14.
- Ashraf MJ, Baweja P. Obesity: The 'huge' problem in cardiovascular diseases. *Mo Med* 2013; 110:499-504.
- Roque FR, Hernanz R, Salaices M, Briones AM. Exercise training and cardiometabolic diseases: focus on the vascular system. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15:204-14.
- Touati S, Meziri F, Devaux S, Berthelot A, Touyz RM, Laurant P. Exercise reverses metabolic syndrome in high-fat diet-induced obese rats. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43:398-407.
- Blanco-Rivero J, Roque FR, Sastre E, Caracul L, Couto GK, Avendaño MS, *et al.* Aerobic exercise training increases neuronal nitric oxide release and bioavailability and decreases noradrenaline release in mesenteric artery from spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2013; 31:916-26.

16. Huang CJ, Webb HE, Zourdos MC, Acevedo EO. Cardiovascular reactivity, stress, and physical activity. *Front Physiol* 2013; 4:314.
17. Véras-Silva AS, Mattos KC, Gava NS, Brum PC, Negrão CE, Krieger EM. Low-intensity exercise training decreases cardiac output and hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 1997; 273:2627-31.
18. Alp PR, Newsholme EA, Zammit VA. Activities of citrate synthase and NAD<sup>+</sup>-linked and NADP<sup>+</sup>-linked isocitrate dehydrogenase in muscle from vertebrates and invertebrates. *Biochem J* 1976; 154:689-700.
19. Nielsen KC, Owman C. Contractile response and amine receptor mechanism in isolated middle cerebral artery of the cat. *Brain Res* 1971; 27:33-42.
20. Blanco-Rivero J, De las Heras N, Martín-Fernández B, Cachofeiro V, Lahera V, Balfagón G. Rosuvastatin restored adrenergic and nitregeric function in mesenteric arteries from obese rats. *Br J Pharmacol* 2011; 162:271-85.
21. Arvola P, Wu X, Kähönen M, Mäkynen H, Riutta A, Mucha I, *et al.* Exercise enhances vasorelaxation in experimental obesity associated hypertension. *Cardiovasc Res* 1999; 43:992-1002.
22. Toda N, Okamura T. Obesity impairs vasodilatation and blood flow increase mediated by endothelial nitric oxide: an overview. *J Clin Pharmacol* 2013; 53:1228-39.
23. Li YJ, Duckles SP. Effect of endothelium on the actions of sympathetic and sensory nerves in the perfused rat mesentery. *Eur J Pharmacol* 1992; 210:23-30.
24. Iwatani Y, Kosugi K, Isobe-Oku S, Atagi S, Kitamura Y, Kawasaki H. Endothelium removal augments endothelium-independent vasodilatation in rat mesenteric vascular bed. *Br J Pharmacol* 2008; 154:32-40.
25. Wang HD, Pagano PJ, Du Y, Cayatte AJ, Quinn MT, Brecher P, Cohen RA. Superoxide anion from the adventitia of the rat thoracic aorta inactivates nitric oxide. *Circ Res* 1998; 82:810-8.

---

#### Conflicto de intereses

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

---

## José Luis Bado. 1903-1977

---

### Epónimo asociado

**Clasificación de Bado:** para las fracturas de Monteggia: fractura de la diáfisis cubital y luxación de la cabeza del radio. Tipo I: la cabeza se desplaza hacia anterior. Tipo II: la cabeza se desplaza hacia posterior o póstero-lateral. Tipo III: la luxación anterior o antero-lateral se asocia con una fractura de la metáfisis cubital. Tipo IV: fracturas de tercio proximal del radio y cúbito al mismo nivel se asocian con un desplazamiento anterior de la cabeza radial.

### Biografía

Reconocido cirujano de Montevideo (Uruguay), fundador de la sociedad uruguaya de traumatología. Se graduó de la Facultad de Medicina en 1926 con las mejores calificaciones. En 1930 accedió al cargo de jefe del Instituto de Cirugía Experimental y en 1933 obtuvo una beca para estudiar en el Instituto Rizzoli de Bolonia, para trabajar con Putti, quien sería su verdadera referencia; luego pasó por Austria, Alemania, España, Gran Bretaña y Francia. En 1941 fundó el Instituto de Ortopedia y Traumatología en Montevideo, que dirigió durante muchos años.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bado JL. The Monteggia lesion. Clin Orthop Rel Res 1967; 50:71-86.
2. Biografía: José Luis Bado (1903-1977). Revista Colombiana de Cirugía Ortopédica y Traumatología. 2006; 20:18-20.



José Luis Bado.

3. Jose Luis Bado 1903-1977. J Bone Joint Surg (Am) 1979; 61-A:153-4.

---

## José Cañadell. 1923-2014

---

### Epónimo asociado

**Técnica de Cañadell:** para los tumores malignos en la metáfisis de los huesos largos. Se produce una epifisiolisis, se reseca el tumor, colocando un aloinjerto posteriormente para preservar la articulación original del paciente.

### Biografía

Nacido en Barcelona, se licenció en la Universidad de Barcelona y trabajó seis años con Santos Palazzi Duarte en el Hospital del Sagrado Corazón, llegando a director del Hospital de la Cruz Roja en su ciudad natal. En 1966 defendió su tesis doctoral *Verificación de los factores locales que influyen en la actividad del cartílago de crecimiento*. Posteriormente, en 1969, fue nombrado director del departamento de Cirugía Ortopédica y luego director de la Clínica Universidad de Navarra, además de profesor ordinario de Cirugía Ortopédica y Traumatología, donde desarrolló una intensa actividad asistencial, investigadora y docente, siendo la primera facultad de medicina donde se impartió la cirugía ortopédica y traumatología como un área independiente de la cirugía general. Fue presidente de la Sociedad Catalana de COT (1964-66), de la SECOT (1970-1972) y de la European Pediatric Orthopedic Societ (EPOS)



José Cañadell.

(1993-1995). Publicó en revistas internacionales numerosos trabajos pioneros en cirugía de la columna vertebral, tumores óseos, fijación externa y elongaciones de las extremidades. Falleció en Pamplona el 19 de marzo de 2014.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cañadell J, Forriol F, Cara JA. Removal of metaphyseal bone tumors with preservation of the epiphysis. J Bone Joint Surg (Br) 1994; 76-B:127-32.
2. Baños JE, Guardiola E. Eponimia mèdica catalana. La tècnica de Cañadell. Annals de Medicina 2008; 91: 142-145.

### Heinrich Hilgenreiner. 1870-1954

#### Epónimo asociado

**Línea de Hilgenreiner:** sistema de líneas dibujadas en una radiografía antero-posterior de pelvis para el diagnóstico de la luxación congénita de la cadera en bebés y niños de corta edad. (Figura 1)

#### Biografía

Cirujano alemán aunque nacido en Praga, en el seno de una familia alemana, durante el Imperio austro-húngaro de los Habsburgo. Fue oficial médico durante la Primera Guerra Mundial y a su término fue nombrado profesor de la universidad alemana de Carlos-Fernando de Praga y director de la Clínica Infantil. En el año 1946, al finalizar la Segunda Guerra Mundial, el Gobierno comunista de Checoslovaquia le obligó abandonar su país natal. Se exilió en Austria, donde vivió hasta su muerte, en 1954, en la ciudad de Spillern.

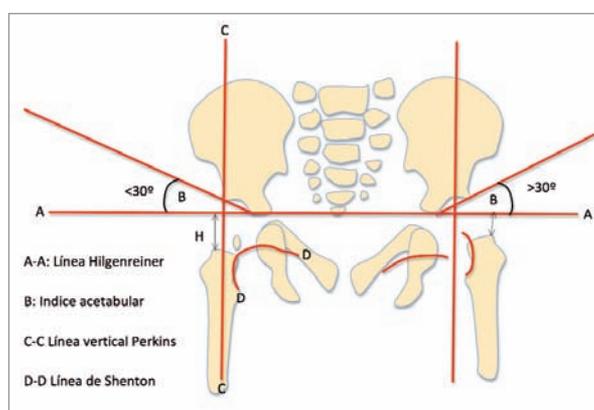


Fig. 1.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hilgenreiner H. Die angeborene Dysplasie der Hüfte: 10 Jahre Abduktionsschiene und Frühbehandlung der angeborenen Hüftverrenkung. Z Orthop Chir 1935; 63:344-83.

### Jonathan Hutchinson. 1828-1913

#### Epónimos asociados

**Fractura de Hutchinson:** epónimo abandonado para describir la fractura oblicua de la estiloides del radio con un trazo que llega a la articulación de la muñeca.

**Dientes de Hutchinson:** en la sífilis congénita.

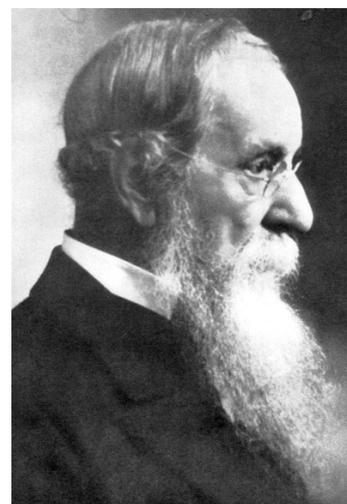
**Facies de Hutchinson:** en la oftalmoplejía.

**Síndrome de Hutchinson-Gilford:** en la progeria de niños pequeños (Hastings Gilford, 1861-1941).

**Síndrome de Hutchinson-Trias:** se reconocen tres síndromes de sífilis congénita.

#### Biografía

Médico inglés, nacido en Selby, Yorkshire, en una familia cuáquera. Publicó un largo artículo sobre fracturas raras y luxaciones, incluyendo una discusión detallada de la estiloides del radio y cúbito con referencia al trabajo de Colles y Smith. Tras un aprendizaje inicial con un cirujano cuáquero, trabajó durante tres años con *sir* James Paget en el St Batholomews Hospital de su ciudad natal. Tras obtener la licencia para ejercer en la sociedad de boticarios y una vez admitido como miembro del Royal College of Surgery, re-



Jonathan Hutchinson.

gresó a York y trabajó en el County Hospital. En 1862 fue elegido *fellow* del Royal College of Surgeons, y más adelante fue designado presidente de la Hunterian Society y de las sociedades de Patología, Oftalmología y Neurología, así como del Colegio de Cirujanos. En 1882 fue elegido *fellow* de la Royal Society y miembro de la Comisión real para la lucha contra la viruela y la lepra. A partir de 1880 realizó viajes por África y Asia, recogiendo material científico que, tras la muerte de su esposa, le llevó a organizar un «museo educativo» en un edificio de su propia granja de Haslemere. Tras el éxito obtenido con esta experiencia, abrió otro museo similar en Selby, donde aún se conserva el edificio a pesar de que el museo cerró en 1963.

Su interés se centró en el estudio del sistema nervioso. Creía que el estudio de las enfermedades de transmisión sexual era fundamental para promover una buena salud en las capas más bajas de la población. Fue un investigador muy reconocido en la sífilis a pesar de que sus métodos de prevención y tratamientos fueron muy cuestionados. En 1908 recibió el título de *sir*.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hutchinson J. Original lectures: notes on some of the more rare forms of fractures and dislocations. *Medical Times and Gazette*, June 30, 1866; 683-4.
2. Hunter TB, Peltier LF, Lund PJ. Radiologic history exhibit. Musculoskeletal eponyms: who are those guys? *RadioGraphics* 2000; 20:819-36.
3. Sir Jonathan Hutchinson (1828-1913). *JAMA*. 1964; 188:998-99.
4. McKusick VA. The Gordon Wilson Lecture: The clinical legacy of Jonathan Hutchinson (1828-1913): syndromology and dysmorphology meet genomics. *Trans Am Clin Climatol Ass* 2005; 116:15-38.

---

## Adolf Lorenz. 1854-1946

---

### Epónimo asociado

**Posición de Lorenz:** o de la rana para la reducción de la luxación congénita de cadera.

### Biografía

Cirujano ortopédico austriaco, nacido en Weidenau, en la Silesia del Imperio austro-húngaro y actualmente perteneciente a la República Checa. Estudió medicina en la Univer-



Adolf Lorenz.

sidad de Viena, ayudando al cirujano Eduardo Albert (1841-1900). En 1901 fue uno de los fundadores de la Sociedad Alemana de Cirugía Ortopédica.

Es reconocido por sus trabajos en las deformidades de los huesos. Siendo joven tuvo una reacción alérgica al ácido carbólico, muy utilizado en los quirófanos, por lo que se vio obligado a dejar la cirugía y se convirtió en un «cirujano seco», tratando a los pacientes ortopédicamente, para lo cual creó técnicas no invasivas y desarrolló la llamada «Escuela vienesa sin sangrado». Así creó el tratamiento para la luxación congénita de cadera, reduciendo la cadera bajo anestesia y colocando al paciente con una espica de yeso con la cadera en aducción y rotación externa. También desarrolló una ayuda para andar que media el movimiento. Creó un tratamiento manipulador para el pie equino y por medio de poleas y tracción desarrolló un mecanismo para corregir la escoliosis.

En su viaje a Estados Unidos para dar a conocer sus métodos fue recibido por el presidente Teodoro Roosevelt y fue el catalizador para la fundación del Texas Baptist Memorial Sanitarium, conocido más tarde como Baylor University Medical Center y Baylor Health Care System. Lorenz se retiró en 1923, pero fue nominado para el Premio Nobel, que al parecer perdió por un único voto. Cinco décadas después, en 1973, su segundo hijo, Konrad Lorenz (1903-1989), biólogo, obtuvo el prestigioso galardón por el desarrollo de la etología.

En el año 1896 fundó el ambulatorio universitario de cirugía ortopédica en el segundo patio del Hospital General de Viena.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jackson RW, Pollo FE. The legacy of Professor Adolf Lorenz, the «bloodless surgeon of Vienna» Proc (Bayl Univ Med Cent). 2004; 17:3-7.

---

## Bernard-Jean Antoine Marfan. 1858-1942

---

### I Epónimos asociados

**Síndrome de Marfan:** trastorno hereditario autosómico dominante del tejido conectivo que afecta al sistema músculo-esquelético, cardiovascular, ojos y piel. Un tercio de los casos no son hereditarios. Las pacientes se caracterizan por ser altas y delgadas, con extremidades largas, dedos en forma de araña (aracnodactilia), malformaciones torácicas (*pectus excavatum* o *pectus carinatum*), escoliosis y características faciales: dientes apiñados y paladar muy arqueado. Se acompaña de anomalías cardiovasculares y pueden desarrollar un aneurisma aórtico disecante.

**Técnica de Marfan:** punción del pericardio por vía epigástrica subxifoidea.

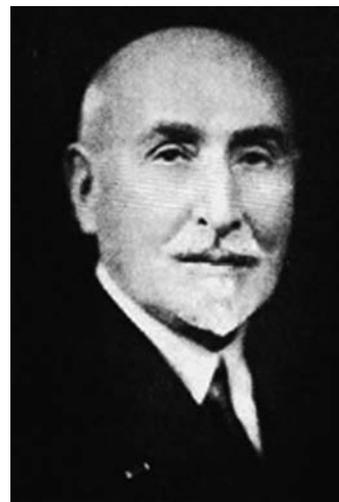
**Signo de Marfan:** aparición de un triángulo rojo en la punta de una lengua saburral que se relaciona con la fiebre tifoidea.

### I Biografía

Nació en Castelnaudary, Languedoc-Rosellón (Francia). Su padre era un humilde médico rural que trató de evitar que su hijo estudiara medicina, pero en 1877 se matriculó en la facultad de medicina de Toulouse, finalizando sus estudios en París, donde fue alumno interno con muchas personalidades de la medicina francesa. En 1887 obtuvo su doctorado sobre la tuberculosis pulmonar, estableciendo la conocida «ley de Marfan», que sostenía que aquellos que en la infancia padecieron adenitis supuradas y curaban, no padecían la enfermedad tuberculosa. Aplicó la misma regla a la escrofulosis y a la tuberculosis articular.

Marfan fue de los primeros en reconocer la importancia de las reacciones dérmicas utilizando de forma inmediata la técnica de cutirreacción, descubierta por el pediatra alemán Clemens von Pirquet. Calmette, creador de la vacuna contra el bacilo de Koch, pudo conocer los trabajos de Marfan.

En 1897 fue coautor de *Tratado de las enfermedades de niños*, que recibió el premio de la Academia francesa de Ciencias. Investigó los efectos perjudiciales de la leche de cabra en los niños y destacó el uso de rayos ultravioleta para la pre-



Bernard-Jean Antoine Marfan.

viación y el tratamiento del raquitismo. En 1896 presentó a la Société Médicale des Hôpitaux de Paris el caso de una niña de cinco años, Gabrielle P., con miembros desproporcionados y largos, delgadez ósea y dedos de pies y manos excepcionalmente largos y delgados. Marfan usó los términos «dedos de araña» (aracnodactilia) y dolicoostenomelia para referirse a esta enfermedad. La niña empeoró de sus alteraciones óseas y hoy se cree que murió de tuberculosis. En 1902, Henri Méry y Léon Babonneix estudiaron de nuevo el caso, con la ventaja de disponer de radiografías, y advirtieron que tenía una gran escoliosis con asimetría torácica, para lo cual acuñaron el término hipercondroplasia. Por su parte, Achard informó de otra chica con características similares, bautizando a la enfermedad como «aracnodactilia», además de comentar la laxitud articular asociada.

En 1901 fue designado jefe del servicio de niños diftéricos en el Hôpital des Enfants Malades, y en 1914 fue nombrado primer profesor de higiene y clínica infantil. También fue miembro de la Academia de Medicina. Marfan mostró gran preocupación por la nutrición infantil –muchos colegas acudían a su consulta para aprender sus reglas– y se involucró con las campañas gubernamentales para la prevención de la tuberculosis en la infancia. A su muerte dejó para este fin una inmensa fortuna. En 1922 le fue concedida la Legión de Honor y en 1934 fue elegido miembro honorario de la Royal Society of Medicine de Londres. Murió en París en 1942.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fresquet JL. Instituto de Historia de la Medicina y de la Ciencia (Universidad de Valencia-CSIC). Octubre, 2002.

## Wilhelm Conrad Röntgen. 1845-1923

**Epónimos asociados**  
 Roentgenología o radiología  
 Rayos Röntgen o rayos X

### Biografía

Wilhelm Conrad Röntgen nació en Lenep, Prusia, hijo de un comerciante textil. A los tres años la familia se trasladó a Apeldoorn (Holanda) y con 16 años ingresó en la Escuela Técnica de Utrecht, de donde fue expulsado por un episodio –divulgar la caricatura de un profesor– del que parece era inocente. A los 20 años comenzó sus estudios de ingeniería mecánica en Zúrich (Suiza), donde mostró interés por la física. Se graduó en 1869 y ocupó la plaza de profesor asistente, desarrollando, junto con su maestro Kundt, el laboratorio de física experimental. Más tarde se trasladó a la Universidad de Wurzburg (Alemania), pero no pudo conseguir plaza académica al no superar los exámenes de latín y griego necesarios.

En 1872, Röntgen se trasladó, junto a Kundt, a la Universidad de Estrasburgo, donde finalmente fue nombrado profesor. Investigó sobre el calor específico de los gases, la conductividad térmica por los cristales y la rotación del plano de polarización de la luz por los cristales. Un año más tarde aceptó ser profesor de matemáticas y química en la Academia Agrícola de Hohenheim, pero poco tiempo después regresó a Estrasburgo con un puesto de profesor asociado de física teórica que le permitió dedicar mucho



Wilhelm Conrad Röntgen.



Fig. 1.

tiempo a la investigación. En 1879 aceptó el cargo de profesor y director del Instituto de Física de la Universidad de Giessen, cercana a Fráncfort, que le permitió disponer de una posición holgada. Optó a la cátedra de Wurzburg, donde disponía de excelentes instalaciones experimentales, y posteriormente fue elegido rector.

El 8 de noviembre de 1895, cuando se encontraba experimentando con la penetración de los rayos catódicos, observó que una placa de cartón cubierta de cristales de platino-cianuro de bario emitía fluorescencia que desaparecía al desconectar la corriente. Siguió experimentando, de acuerdo a su lema «Yo no pienso, investigo», y descubrió que esos rayos, que denominó «X», atravesaban distintos tipos de materiales, pero no el plomo. También observó que al sostener un aro de plomo con sus dedos podía ver los huesos de su mano. Se le ocurrió que podía «imprimir» la imagen en una placa fotográfica (Figura 1). Fue así como hizo la primera radiografía. El 28 de diciembre de 1895 presentó su trabajo *Sobre una nueva clase de rayos. Comunicación preliminar*, publicado en pocos días, y envió separatas con sus hallazgos a todos sus amigos, que produjeron un gran impacto entre el público general.

En febrero de 1896 tomó una radiografía de un brazo fracturado y la mandó al *British Medical Journal* para probar el extraordinario poder diagnóstico de su hallazgo. El trabajo apareció publicado el mismo mes. Sin embargo, no se ocupó más de su descubrimiento en su aplicación a la clínica y prosiguió con sus investigaciones físicas. En 1901 recibió el primer Premio Nobel de Física, cuya cuantía donó a la Universidad en apoyo de la investigación.

Algunos físicos habían producido estos rayos pero no fueron capaces de reconocer la importancia ni la aplicación del hallazgo. Aunque es cierto que Phillip Lenard ideó el tu-

bo con un orificio que permitía escapar a los rayos catódicos, no recibió el reconocimiento merecido. Los rayos X se popularizaron pronto en comercios y espectáculos y fueron utilizados de forma banal hasta que se constató su peligro, momento en el que se restringió su uso a la medicina. Importantes empresas pretendieron obtener la patente para producir aparatos de rayos X. Sin embargo, era tradición en la universidad alemana que los descubrimientos de los profesores pertenecían a la humanidad y no debían ser ni controlados, ni patentados, ni tampoco limitados.

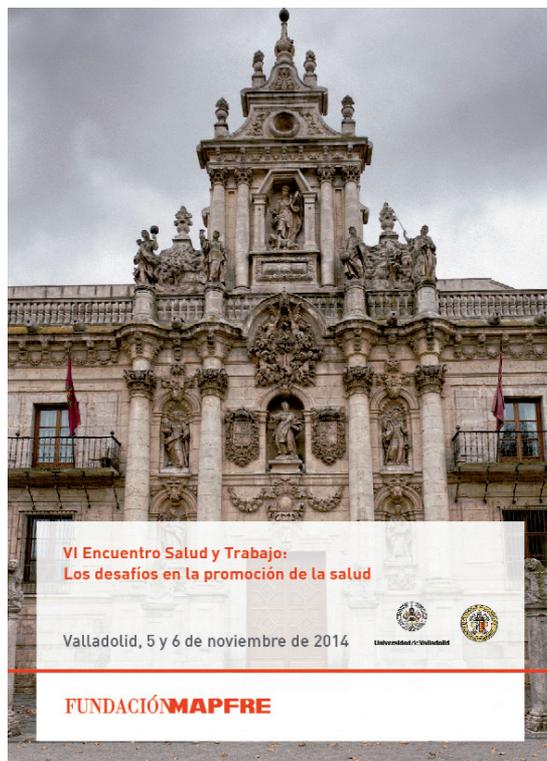
En 1900, Röntgen decidió aceptar el cargo de profesor en la Universidad de Múnich. En 1914, cuando estalló la Primera Guerra Mundial, se refugió en los Alpes bávaros. A su término, su mujer Bertha falleció (1919) y también perdió su fortuna por la quiebra del marco alemán en la postguerra. Vivió modestamente y renunció a su plaza de profesor hasta su muerte, en Múnich en 1923, a consecuencia de un cáncer intestinal.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fresquet JL. Instituto de Historia de la Ciencia y Documentación (Universidad de Valencia-CSIC). Marzo, 2002.
2. Gillanders IL. The Roentgen Rays in bullet extraction. *Br Med J.* 1898; 1:1252-3.
3. McCausland RB. Two unusual cases of foreign bodies removed by the aid of the Roentgen Rays. *Br Med J.* 1898; 1:1196-7.
4. Codman EA. Experiments on the application of the Roentgen Rays to the study of anatomy. *J Exp Med.* 1898; 3:383-91.
5. Williams FH. Some of the medical uses of the Roentgen Rays. *Br Med J.* 1898; 1:1006-7.
6. Davidson JM. Roentgen Rays and localization: an apparatus for exact measurement and localization by means of Roentgen Rays. *Br Med J.* 1898; 1:10-3.
7. Fenwick EH. The Roentgen Rays and the fluoroscope as a means of detecting small, deeply-placed stones in the exposed kidney. *Br Med J.* 1897; 2:1075-7.
8. Walsh D. Deep tissue traumatism from Roentgen Ray Exposure. *Br Med J.* 1897; 2:272-3.
9. Crocker HR. A case of dermatitis from Roentgen Rays. *Br Med J.* 1897; 1:8-9.
10. Drury HC. Dermatitis caused by Roentgen X Rays. *Br Med J.* 1896; 2:1377-8.
11. Smith N. The detection of spinal caries by the Roentgen process. *Br Med J.* 1896; 1:1382-3.
12. Marsh H. A case of Roentgen photography. *Br Med J.* 1896; 1:1318-20.
13. Keevil GM. The Roentgen Rays. *Br Med J.* 1896; 1:433-4.

## VI Encuentro de Salud y Trabajo

La promoción de la salud desde el entorno laboral centrará esta edición



La Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid y FUNDACIÓN MAPFRE, a través del Área de Salud y Prevención, organizan bienalmente el Encuentro de Salud y Trabajo, cuyo objetivo fundamental es promover un foro de diálogo, así como debatir las principales novedades y temas de interés en nuestro país, sobre la salud alrededor del entorno laboral.

En esta sexta edición del encuentro nos centraremos en la función del individuo en el autocuidado de la salud y en el papel de las empresas como agentes promotores de la salud en la sociedad, conoceremos las iniciativas de las principales organizaciones nacionales e internacionales en cuanto a entornos de trabajo saludables, y contaremos con la presencia de destacados expertos en la llamada *e-Health*.

Como en ocasiones anteriores, la ciudad de Valladolid ofrecerá un marco acogedor que facilitará el intercambio de experiencias y la relación entre profesionales, que esperamos sean el fruto de nuevas iniciativas y proyectos.

### VI ENCUENTRO DE SALUD Y TRABAJO: LOS DESAFÍOS EN LA PROMOCIÓN DE LA SALUD

**Programa** (Valladolid, 5 y 6 de noviembre de 2014)

#### *Miércoles 5 de noviembre*

9.30 Acreditación y entrega de documentación

10.00 Inauguración

10.30 Conferencia inaugural:

**PREVENCIÓN PERSONALIZADA:  
INTERACCIÓN GENOMA-AMBIENTE**

Presenta: **M<sup>a</sup> del Rocío Lucas Navas**

*Viceconsejera de Función Pública y Modernización.  
Junta de Castilla y León*

Conferencia: **Prof. José María Ordovás**

*Director Nutrition and Genomics & Professor  
Nutrition and Genetics JM-USDA-HNRCA at Tufts  
University (Boston).*

11.45 **PRIMERA MESA:**

**LA PERSONA COMO PROTAGONISTA DE  
SALUD**

Moderador: **Rafael Ceña Callejo**

*Coordinador Unidad de Prevención y Salud. Junta  
de Castilla y León.*

«Salud y supervivencia: evolución y transformación  
del perfil epidemiológico en España»

**Rosa Gómez Redondo**

*Catedrática de Sociología y Demografía.*

*Universidad Nacional de Educación a Distancia.*

«Actividad física»

**Ignacio Ara Royo**

*Subdirector General de Deporte y Salud. Consejo  
Superior de Deportes.*

«Sueño y salud»

**Dr. Félix del Campo Matías**

*Director del Servicio de Neumología. Hospital Río  
Hortega de Valladolid.*

«La vida en positivo: importancia del optimismo como herramienta de trabajo»

[Dra. Paloma Fuentes González](#)

*Directora del Servicio Médico. Grupo Mahou-San Miguel.*

13.45 Coloquio

14.00 Comida (no incluida en el programa del encuentro)

16.00 **SEGUNDA MESA DEBATE:**

**LA EMPRESA COMO AGENTE PROMOTOR DE LA SALUD**

Moderador: [Julio G. Calzada](#)

*Redactor jefe de Economía. El Norte de Castilla.*

[Juan Carlos Sáez de Rus](#)

*Director Corporativo Seguridad y Salud Laboral.*

*Fomento de Construcciones y Contratas, S.A.*

[Dr. Luis Teso Fernández](#)

*Director Servicio Médico. Renault España.*

[Enrique de Miguel González](#)

*Director de Planta. Grupo MARS Incorporated.*

[Luis Herrero Delgado](#)

*Director de Seguridad para Europa, Oriente Medio y África. PPG Industries.*

18:00 Coloquio

**Jueves 6 de noviembre**

9.00 **TERCERA MESA:**

**ESTRATEGIAS E INICIATIVAS EN PROMOCIÓN DE LA SALUD**

Moderador: [Ricardo Rigual Bonastre](#)

*Decano de la Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.*

«La estrategia de promoción de la salud en el trabajo de la OIT»

[Valentina Forastieri](#)

*Especialista Principal en material de Salud en el trabajo, Promoción de la Salud y Bienestar.*

*Organización Internacional del Trabajo (O.I.T.)*

«Estrategia de promoción de la salud y prevención en el SNS»

[Elena Andradás Aragonés](#)

*Subdirectora General de Promoción de la Salud y Epidemiología. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.*

«Red española de empresas saludables en el marco de la estrategia europea de seguridad y salud»

[Francisco Marqués Marqués](#)

*Subdirector Técnico. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Ministerio de Empleo y Seguridad Social*

11.00 Café

11.30 **CUARTA MESA:**

**E-HEALTH: LA REVOLUCIÓN TECNOLÓGICA EN LA MEJORA DE LA SALUD**

Moderador: [Ángel de Benito Cordón](#)

*Director de Gestión Médica. MAPFRE.*

«La importancia de la e-Health en el futuro de la sanidad. El ejemplo del Círculo de la Salud»

[José Luis de la Serna](#)

*Director Área de Salud. El Mundo.*

«Casos de éxito en mobile e-Health»

[Pedro Jorquera Hervás](#)

*Director de OKODE, Consultora en Innovación en Tecnologías de la Información.*

«Innovación en salud en un mundo digital. Una visión desde Google»

[Pedro Díaz Yuste](#)

*Director financiero e industrial. Google Spain.*

13.30 **Conferencia de clausura**

Presenta: [Plácido López Encinar](#)

*Profesor Titular de la Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.*

«Carga global de enfermedad: nuevos indicadores, nuevas prioridades en promoción y prevención»

[Dra. Ana Almaraz Gómez](#)

*Catedrática de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Valladolid.*

14.00 **Acto de clausura.**

## Educación en hábitos saludables

Más de 50 talleres se imparten en 2014 en colaboración con la Federación Catalana de Tenis

FUNDACIÓN MAPFRE y la Federación Catalana de Tenis (FCT) imparten talleres educativos para enseñar a los más pequeños a alimentarse adecuadamente, a practicar deporte de forma segura y a extremar las precauciones especialmente en verano, cuando se producen el 30 por ciento de los accidentes. Esta actividad se engloba dentro de la campaña Vivir en Salud, dirigida a fomentar hábitos de vida saludable entre escolares de entre 5 y 11 años.

Además de consejos para una buena alimentación y el fomento de la práctica deportiva, en estos talleres se dan consejos básicos para evitar accidentes durante la práctica deportiva. Entre estos destaca la importancia de calentar antes de comenzar la actividad física; la conveniencia de estirar después de realizar ejercicio; la utilización del equipa-



Joan Navarro, Ferrán Martínez y Josep Maria Gispert.



miento de protección correcto en función del deporte que se elija (casco, rodilleras, codilleras); y que hay que mantenerse hidratado en todo momento y alimentarse adecuadamente antes, durante y después del ejercicio.

En el acto de presentación de los talleres participaron Ferrán Martínez, Director General Territorial de MAPFRE en Cataluña; Óscar Picazo, responsable de la campaña Vivir en Salud de FUNDACIÓN MAPFRE; y Joan Navarro, Presidente de la FCT. ■

### III Jornada médico-jurídica sobre aspectos prácticos en la valoración del daño corporal

Nexo de causalidad y los criterios de estabilización lesional, tema principal de la jornada, a la que asistieron 270 profesionales

La ciudad de Granada acogió esta tercera jornada, que se celebró el 26 de septiembre en la Cámara de Comercio y contó con la inestimable colaboración de la Asociación de Médicos Forenses de Andalucía.

En esta jornada se abordó la valoración del daño corporal desde aspectos médicos y jurídicos de carácter práctico, con el objetivo de conocer las dificultades con las que se enfrentan los profesionales cada día y así establecer y unificar criterios de actuación para solventar las discrepancias que, con frecuencia, se producen en la valoración de las lesiones.

Se celebraron las mesas redondas «Nexo de causalidad: dudas frecuentes» y «Estabilización lesional: dificultades y criterios», contemplando en ambos aspectos médicos y jurídicos. La jornada concluyó con la conferencia magistral «Despenalización de los accidentes de tráfico».

Esta jornada forma parte de las actividades que FUNDACIÓN MAPFRE organizó en el marco de la II edición del Día europeo de fundaciones y donantes, que tuvo lugar entre el 15 de septiembre y el 1 de octubre. Fundaciones de todo el continente europeo se han unido en una iniciativa común con la celebración de actividades simultáneas. El objetivo es potenciar el conocimiento del sector y su reconocimiento en el desarrollo socio-económico de la sociedad.

Esta iniciativa promovida por DAFNE (*Donors and Foundations Networks in Europe*) se celebra en 12 países, y en España la impulsa la Asociación Española de Fundaciones, de la que FUNDACIÓN MAPFRE forma parte activa.

En 2013 participaron cerca de 500 fundaciones a nivel europeo. De ellas, 50 entidades españolas realizaron más de 70 actividades.

Las jornadas fueron inauguradas por José Requena Paredes, Presidente de la Audiencia Provincial de Granada; Juan Antonio Mérida Velasco, Primer Teniente de Alcalde de Granada; Javier Alonso Santos, Director de los Centros Médicos Propios de MAPFRE; Javier de Teresa Galván, Presidente del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Granada; y Pablo Pérez Jorge, Vicepresidente de la Asociación de Médicos Forenses de Andalucía. |



## ‘Educa tu mundo’ supera los 58.000 seguidores en Facebook

Gran interés por parte de los usuarios de esta red social en el portal educativo de la Fundación dirigido a niños, profesores y padres

El perfil de Facebook del portal didáctico de FUNDACIÓN MAPFRE ‘Educa tu mundo’ ha superado recientemente los 58.000 seguidores, lo que prueba el gran interés que despierta entre niños, padres y profesores, a quienes va dirigido este proyecto del Área de Salud y Prevención de la Fundación.

El 45 por ciento de los seguidores tiene entre 25 y 34 años con mayoritaria presencia femenina, pues nueve de cada 10 son mujeres. Asimismo, el proyecto genera gran inte-



rés internacional: un 38 por ciento de los *followers* son mexicanos, frente al 21 por ciento de españoles.

Su objetivo es fomentar la adquisición de hábitos preventivos y saludables para mejorar la calidad de vida y la salud de la sociedad a través de vídeos, actividades interactivas y juegos. Esta web constituye una herramienta muy útil para padres y profesores, pilares fundamentales de la educación.

Más información en [www.educatumundo.com](http://www.educatumundo.com) |

FUNDACIÓN **MAPFRE**

[www.fundacionmapfre.org](http://www.fundacionmapfre.org)