

# MAPFRE MEDICINA

## SUMARIO

### 225 EDITORIAL

#### ARTÍCULOS ORIGINALES

227 FX distales de tibia, tratamiento con enclavado centromedular bloqueado

234 Utilidad de la determinación de endotoxinas en diferentes ambientes laborales como indicador de riesgo por agentes biológicos

241 Uso de la isoestación B-200® y electromiografía de superficie en la valoración del dolor lumbar

250 Efecto de la fluoxetina y GBR 12909 frente a la neurotoxicidad inducida por MDMA («éxtasis») en rata y ratón

261 Epidemiología de las fracturas diafisarias de húmero

266 Incapacidad funcional en una población de ancianos en el medio comunitario

274 Estudio histológico de los efectos agudos y crónicos inducidos por la irradiación con láser de diodo en discos intervertebrales de conejo

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

D. GONZÁLEZ ACEVES  
O. ROCABADO VARGAS  
V. AXOTLA BAHENA

M. J. IRIARTE  
J. C. UGARTE  
L. SALAZAR

G. L. GARCÉS  
L. MILUTINOVIC  
D. MEDINA LEAL  
*et al.*

M. I. COLADO MEGÍA  
B. ESTEBAN BARRIOS  
J. CAMARERO JIMÉNEZ  
*et al.*

A. A. MARTÍNEZ MARTÍN  
A. HERRERA RODRÍGUEZ  
J. CUENCA ESPIÉRREZ

J. GUTIÉRREZ RODRÍGUEZ  
T. PÉREZ LINARES  
M. FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ  
*et al.*

J. PÉREZ  
A. TATAY  
P. GARCÍA  
*et al.*

## SUMMARY

### EDITORIAL 225

#### ORIGINAL ARTICLES

Treatment of distal tibial fractures with blocked centromedullary nail 227

Utility of the airborne endotoxins assay in different occupational environments as a risk indicator by biological agents 234

Assessment of low back pain with the isostation B-200® lumbar dynamometer and surface electromyography 241

Effect of fluoxetine and GBR 12909 against MDMA («ecstasy»)-induced neurotoxicity in rat and mouse 250

The epidemiology of humeral shaft fractures 261

Functional impairment in elderly community dwelling 266

Histological study of acute and chronic effects induced by diode laser irradiation on intervertebral discs of rabbits 274



FUNDACION MAPFRE MEDICINA

## SUMARIO

(continuación)

## SUMMARY

(continued)

### ARTÍCULOS ORIGINALES

**282** Influencia del tejido del nervio periférico adulto sobre la actividad regenerativa de la médula espinal previamente traumatizada

**M. ZURITA  
J. VAQUERO  
S. OYA**

### ORIGINAL ARTICLES

Influence of adult peripheral nerve tissue on the regenerative activity of previously injured spinal cord **282**

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

**289** Pleiotrofina: un factor de crecimiento con múltiples funciones

**J. A. VEGA  
O. GARCÍA-SUÁREZ  
A. MARTÍNEZ-ALMAGRO**

### REVIEW ARTICLES

Pleiotrophin: a growth factor with multiple functions **289**

**294** LITERATURA MÉDICA

MEDICAL LITERATURE **294**

**297** INDEX

INDEX **297**

# MAPFRE MEDICINA

## ÓRGANO DE EXPRESIÓN DE LA FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA

**Editor:** José Luis Cabello Flores  
**Director Científico:** Pedro Guillén García  
**Director Técnico:** Francisco de la Gala Sánchez

### Comité de Redacción:

Javier Alonso Santos  
José M.<sup>a</sup> Antón García  
Ricardo Cámara Anguita  
Antonio Carabias Aguilar  
Javier Coba Sotés  
Vicente Concejero López  
Antonio Delgado Lacosta  
Fernando García de Lucas  
Pedro García Méndez  
José Manuel Gómez López  
Carlos Hernando de Larramendi  
Carmen Hernando de Larramendi

Francisco Huesa Jiménez  
Juan José Jorge Gómez  
Felipe López Oliva  
José M.<sup>a</sup> López Puerta  
José M.<sup>a</sup> Madrigal Royo  
Mariano Malillos Pérez  
Joaquín Martínez Ibáñez  
Manuel Miranda Mayordomo  
Concepción Perdices Acero  
Ángel Ruano Hernández  
Montserrat Valls Cabrero

### Consejo Asesor:

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

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

### Secretaría de Redacción:

Carmen Amado Castela

Los originales o correspondencia deben ser enviados a la siguiente dirección:

FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA  
Ctra. de Pozuelo a Majadahonda, s/n. MAJADAHONDA - 28220 MADRID  
Tel.: (91) 626 57 04 - 626 58 52 - 626 55 00 - Télex: 48.125 MAPFR-E - Fax: 626 58 25 - 639 26 07  
e-mail: infofmm@mapfremedicina.es

ISSN: 1130-5665

MAMEE6 12(4) 225-302 (2001)

 FUNDACION MAPFRE MEDICINA

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



**FIPP** MIEMBRO DE LA FEDERACIÓN INTERNACIONAL DE LA PRENSA PERIÓDICA

Publicación trimestral (4 números al año). Textos originales, 2001. Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, sin la autorización por escrito de los titulares del Copyright. Fundación MAPFRE Medicina no se hace responsable del contenido de ningún artículo firmado por autores ajenos al staff editorial de la Revista. Únicamente, publica artículos que reflejan las opiniones individuales de los mismos.

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





# FUNDACION MAPFRE MEDICINA

<http://www.mapfremedicina.es>



**INFORMACION**



**BECAS**



**PUBLICACIONES**



**ACTIVIDADES**



**DISCAPACIDAD**



**COLABORACION**

Ctra. de Pozuelo a Majadahonda,  
s/n  
28220 Majadahonda (Madrid)  
ESPAÑA

Teléfonos: (+34) 91 626 57 04  
(+34) 91 626 58 52  
Fax: (+34) 626 58 25

Correo electrónico:  
[infofmm@mapfremedicina.es](mailto:infofmm@mapfremedicina.es)

## Ejercicio y salud

En la sociedad actual, la disminución del ejercicio físico es cada vez más evidente y acusado. El coche, las distancias al trabajo en las grandes ciudades, la hostilidad de las mismas y la falta de hábito en la mayor parte de la población han contribuido a que cada día este déficit sea más evidente. En las consultas profesionales se insiste en la necesidad de efectuar ejercicio físico, pero no logramos concienciar a nuestros pacientes de su beneficio.

El sedentarismo se ha asociado con patologías de enorme trascendencia como arteriopatía coronaria, hipertensión, diabetes mellitus no insulín-dependiente, obesidad y osteoporosis. La arteriopatía coronaria es la principal causa de muerte, junto a tumores y accidentes, en las sociedades desarrolladas. La hipertensión arterial es un importante factor de riesgo de la enfermedad coronaria, así como de retinopatías, nefropatías y accidentes cerebrovasculares. La diabetes mellitus no insulín-dependiente es, a su vez, un importante factor de riesgo para la enfermedad coronaria, arteriopatías periféricas, retinopatías e hipertensión. Los costes directos e indirectos de las fracturas de cadera por osteoporosis cada día van en aumento. Las consecuencias sociales de los ancianos con prótesis de cadera y su nivel de dependencia de familiares son hechos bien conocidos. La obesidad por alimentación inadecuada y sedentarismo contribuye a la hipertensión arterial, diabetes mellitus no insulín-dependiente y a los accidentes cerebrovasculares.

Es evidente que las políticas encaminadas a la reducción de factores de riesgo y el constatar la eficacia de las mismas deben ser un factor importante a considerar dentro de las actuaciones sanitarias, y todos los profesionales de la salud han de contribuir a su desarrollo y divulgación, entre ellas el ejercicio. Numerosos trabajos publicados han demostrado que las personas que practican regularmente actividad física tienen globalmente una mortalidad más baja que las que llevan una vida sedentaria. Todas las comunicaciones coinciden en que el ejercicio es especialmente efectivo para mejorar el estado de salud en los cinco procesos arriba enumerados: enfermedad coronaria, hipertensión, obesidad, diabetes mellitus no insulín-dependiente y osteoporosis. En los últimos años se relaciona también el sedentarismo con la disminución de calidad de vida, especialmente desde los aspectos psicológicos. Se conoce que las personas físicamente activas tienen mayor autoestima, quizás gracias a la mejoría de su aspecto personal y a su propia imagen.

Cabe preguntarse, ¿qué ejercicio es el adecuado? Ninguno de los estudios publicados definen el ejercicio más beneficioso. Sí resulta claro que para disfrutar de los beneficios del ejercicio no es preciso alcanzar unos grandes niveles de intensidad y frecuencia, debiéndose realizar todo el «esfuerzo» en condiciones aeróbicas. Algunos estudios sugieren que los sujetos sedentarios que inician una actividad intensa están más expuestos a muerte súbita que los que la practican regularmente. También se ha demostrado que el riesgo de coronariopatía es dos veces más alto para los individuos físicamente inactivos que para los que practican actividad física regular. La vida activa se ha asociado con un aumento de la sensibilidad a la insulina y a la reducción de 10 mm de Hg en los hipertensos. El ejercicio regular es un medio importante para mejorar el equilibrio calórico y prevenir la obesidad, así como son evidentes sus beneficios para evitar la pérdida de masa ósea, disminuyendo la osteoporosis y, por ende, las fracturas patológicas asociadas a ella.

Se calcula que más del 40% de la población española es sedentaria. Sin embargo, no hay evidencias directas de que el asesoramiento médico induzca a los individuos asintomáticos a incrementar su actividad física, pero la intervención se justifica por los muchos beneficios para la salud que se asocian con ella. El médico ha de ser prudente y recomendar ejercicios físicos adecuados para cada paciente; además de considerar las posibles contraindicaciones para sujetos con determinados trastornos patológicos. Los programas de actividades diseñados deben tener en consideración el modo de vida del paciente y las dificultades que éste pueda tener para cumplirlo. Otras personas no han realizado nunca ningún tipo de actividad deportiva por lo que cuando se les indica que han de realizar ejercicio físico confiesan su repulsa e imposibilidad para realizarla. En estos casos, ejercicios de baja intensidad, como andar a paso vivo, pueden ser consejos bien aceptados. En este tipo de pacientes se debe dar prioridad a la regularidad del ejercicio más que a su intensidad.

Si conocemos las ventajas de la actividad física y los problemas clínicos asociados al sedentarismo está claro que somos los profesionales sanitarios los que debemos asesorar a todos nuestros enfermos los beneficios de llevar una vida activa. El Ministerio de Sanidad y Consumo ha de diseñar campañas que sensibilicen a la opinión pública, actuando sobre las edades más tempranas de la vida. En las futuras generaciones hemos de comprobar el éxito de estas medidas asociadas a las de suprimir todos los hábitos de vida no saludables. El médico ha de aconsejar a todos los pacientes que realicen regularmente algún programa de actividad física adecuado a su estado de salud y modo de vida.

CIC  
CENTRO DE INVESTIGACIÓN  
DEL CÁNCER

Universidad de Salamanca-CSIC  
Campus Miguel de Unamuno  
37007 Salamanca, España  
www.cicancer.org

### Investigadores del CIC de Salamanca avanzan en la comprensión del inicio de replicación del genoma

El grupo de investigación dirigido por el Dr. Avelino Bueno del Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca ha demostrado que la proteína Cdc6 forma parte de un proceso inhibitorio mediante el cual se generan las condiciones necesarias para que tenga lugar el inicio de replicación del genoma. Lo espectacular de este estudio es la relación cruzada que existe entre Cdc6 y la actividad quinasa.

La prestigiosa revista *Nature* ha publicado el resultado de la investigación (*Nature* 2001; 412: 355-358).

## FX distales de tibia, tratamiento con enclavado centromedular bloqueado

### *Treatment of distal tibial fractures with blocked centromedullary nail*

Departamento de Traumatología y Ortopedia  
Hospital Juárez  
México

González Aceves D.  
Rocabado Vargas O.  
Axotla Bahena V.

#### RESUMEN

Reportamos nuestra experiencia en la utilidad del clavo universal bloqueado en las fracturas del tercio distal de la tibia, cerradas, como una gran alternativa en su tratamiento.

Realizamos un estudio retrospectivo, longitudinal y observacional en el Hospital Juárez de México de enero de 1995 a enero de 1998, en donde tratamos 24 fracturas de tercio distal de la tibia, cerradas únicamente y desplazadas en diversos sentidos con inestabilidad.

Obtuvimos 15 pacientes masculinos y 9 femeninos con un promedio de edad de 28,6 años, con los siguientes trazos de fractura: 10 transversos, 9 oblicuos largos, 3 oblicuos cortos y 3 elicoidales. Se les trata mediante enclavado centromedular bloqueándolo en el 100% de los casos proximalmente y distalmente, aunque aquí con diversidad de uno o dos tornillos, consiguiendo la consolidación ósea en promedio de 16,9 semanas y en el 53% de los casos se dinamizó el clavo. El tiempo de consolidación se vio favorecido por la dinamización a pesar de ser trazos transversos, ya que esta se presentó en forma más temprana que la habitual en donde no hubo dinamización.

**Palabras clave:** Tercio distal, dinamización, consolidación, desplazada y cabalgada.

González Aceves D, Rocabado Vargas O, Axotla Bahena V  
FX distales de tibia, tratamiento con enclavado centromedular bloqueado  
*Mapfre Medicina*, 2001; 12: 227-233

**Correspondencia:**  
Hospital Juárez de México  
Avda. 20 de Noviembre, 82-211  
Colonia Centro  
Código Postal 06090

#### ABSTRACT

We report our experience in the utility of the universal nail blocked in the fractures of the third distal of the lukewarm, closed, like a great alternative in their treatment.

We carry out a retrospective study, longitudinal and observational in the Hospital Juárez of Mexico of January of 1995 to January of 1998, where we treat 24 fractures of third distal of the lukewarm one, only closed and displaced in diverse senses with uncertainty.

We obtained 15 masculine patients and 9 feminine with an average of 28.6 year-old age, with the following fracture lines: 10 transverse, 9 oblique long, 3 oblique short and 3 elicoidales. They are treated by means of located centromedullary blocking it in 100% of the cases proximalmente and distalmente although here with diversity of one or two screws, getting the bony consolidation on the average of 16.9 weeks and in 53% of the cases the nail was energized. The time of consolidation was favored by the dinamización in spite of being since transverse lines this it was presented in earlier form that the habitual one where there was not dinamización.

**Key words:** Distal third, dynamization, union, displaced and saddled.

González Aceves D, Rocabado Vargas O, Axotla Bahena V  
Treatment of distal tibial fractures with blocked centromedullary nail  
*Mapfre Medicina*, 2001; 12: 227-233

**Fecha de recepción:** 29 de noviembre de 1999

## INTRODUCCIÓN

Es bien sabido que para el tratamiento de las fracturas de tibia en su tercio medio, el clavo centromedular como tutor interno es una excelente alternativa (1-7). Sin embargo, para el tratamiento de las fracturas tibiales, con trazo fractuario que comprende el tercio distal y en donde la disminución del riesgo sanguíneo (8, 9) puede retardar la consolidación, la utilización del clavo centromedular como tratamiento definitivo es controvertida (10, 11). Pero desde el inicio del tratamiento de éstas fracturas utilizando el enclavado centromedular, los primeros autores en realizarlo, como Kuntscher (1967-1968) han afirmado que el enclavado centromedular rimado, en fracturas del tercio distal es un buen medio para conseguir la consolidación. Zucman y Mauer (1970-1971), Donald y Seligson (1963), en diversos reportes en donde evaluaron estos resultados, así como en forma específica como tratamiento de las fracturas de huesos largos en su tercio distal por lo que su uso en los últimos años se ha difundido ampliamente (Kempt *et al.*, 1976-1978).

Otro de los factores en discusión es el relacionado a la rotación del fragmento distal (11-13), ya que debido a las fuerzas biomecánicas ejercidas por los músculos de la extremidad sobre la corteza tibial, en forma tanto activa como pasiva, llegan a producir el desplazamiento rotacional distal. A esto se suman las características del ferulizado intramedular, que permitían en algunos casos este fenómeno, sobre todo dentro de las primeras dos semanas de su aplicación (probablemente alguno de estos casos el clavo centromedular era insuficiente). Debido a esto y a otros factores, existía la inquietud por resolver el problema por diversos autores a escala mundial, diseñando diferentes tipos de clavos en los que se incluían pernos o tornillos a través de los mismos, para evitar estas complicaciones, Klemmischellmenn en 1972, Gross Kempf en 1974 y F. Colchero en 1976, entre otros.

Es así como en el principio de la década de los ochenta, la fundación AO/ASIF, dispuso del clavo centromedular bloqueado para las fracturas de la tibia, poniéndose a la vanguardia de su manejo, ya que debido a la posibilidad de dinamizar éste nos permite retirar los pernos proximales estáticos, sin perder el bloqueo, evitando las rotaciones, permaneciendo el perno dinámico, contribuyendo a una adecuada compresión axial, que con el apoyo de la extremidad en una forma temprana, biomecánicamente permite una estimulación en la osteogénesis, con adecuada estabilidad, lo que

asegura una consolidación satisfactoria (2, 12, 14-16).

Con la aplicación del clavo centromedular bloqueado, la incidencia de inestabilidad longitudinal y rotacional es mínima, lo que permite una mejor compresión dinámica, convirtiéndose en una atractiva alternativa en la actualidad, ya que se cuenta con apoyo del intensificador de imágenes y esto nos ayuda a realizar la colocación intramedular por técnica cerrada, con la disminución en el tiempo quirúrgico. Además también a foco cerrado, disminuye la presencia de infecciones.

Nosotros reportamos nuestra experiencia en la utilidad del clavo universal bloqueado, en las fracturas del tercio distal de la tibia cerradas, como una gran alternativa en el tratamiento de las mismas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio retrospectivo longitudinal y observacional, en el Hospital Juárez de México, S.S.A., que comprendió de enero de 1995 a enero de 1998, donde se incluyó a pacientes provenientes del servicio de urgencias y de la consulta externa, con fracturas de tercio distal de la tibia, cerradas y con diversos trazos fractuarios; con un total de 24 fracturas, en 24 pacientes, siendo 15 hombres y 9 mujeres, con un promedio de edad de 28,6 años (rango de 19-63 años). Todos los casos incluyeron fracturas de tibia y peroné, todas fueron en el tercio distal de la tibia; con 10 trazos transversos, 9 con trazo oblicuo largo, 3 con trazo oblicuo corto y 2 con helicoidales.

Todas las fracturas se encontraban desplazadas por lo menos 1 cm y eran cabalgadas.

En cuanto al mecanismo de producción de las fracturas tenemos que 13 fueron por accidentes automovilísticos, 6 por práctica deportiva (fútbol), 3 por caídas de superficie y 2 por contusión directa, una de ellas en un paciente policontundido.

Tres pacientes además eran portadores de hipertensión arterial sistémica y uno era diabético.

Todos los pacientes fueron evaluados clínica y radiográficamente con proyecciones simples convencionales e intervenidos quirúrgicamente dentro de las primeras 72 horas de su ingreso.

Se utilizó técnica descrita por la AO para el enclavado centromedular a foco cerrado contando con intensificador de imágenes en todos los casos ya que es indispensable para el bloqueo del clavo.

Todos los pacientes se intervinieron bajo bloqueo peridural y se les aplicó por protocolo, anti-

bioticoterapia profiláctica mediante dicloxacilina 1 g preoperatorio, 2 g transoperatorios y 1 g cada 8 horas durante las siguientes 24 horas.

Con el paciente en decúbito dorsal se realizó una incisión sobre la tuberosidad de la tibia y se escindió longitudinalmente el tendón rotuliano para iniciar el rimado centromedular con fresas que van de 5 en 5 mm a través de una guía flexible y bajo control fluoroscópico; se colocó el clavo y con el arco proximal se introdujeron tornillos estático y dinámicos y mediante control radiográfico y guía translúcida con clavo de Steinman se localizaron los orificios distales y en casi todos los casos se colocaron tornillos en todos los orificios en 21 casos y un solo tornillo en tres pacientes, debido a la mayor dificultad del procedimiento y el riesgo, ya que presentaban zonas hiperémicas y edematosas en la piel de dicha región.

A 15 pacientes se les inmovilizó con vendaje almohadillado tipo Robert Jones y 9 pacientes con férula de yeso por una semana.

La movilización temprana del paciente y de las articulaciones adyacentes a la fractura fueron estimuladas. El tiempo de iniciar el apoyo parcial de la extremidad fue determinado por la estabilidad de la fractura y el estado de los tejidos blandos.

Después de iniciar la descarga, los pacientes fueron seguidos por períodos de dos a tres semanas y analizados de acuerdo con criterios clínicos y radiográficos hasta su consolidación y con un seguimiento de diez meses de promedio (rango de 6 a 16 meses).

## RESULTADOS

Después del seguimiento total de nuestros pacientes, obtuvimos que la consolidación ósea de la fractura fue en promedio a las 16,9 semanas (rango 10 a 28 semanas), no tuvimos ningún caso de pseudoartrosis (Figura 1).

El tiempo medio de consolidación en pacientes con los diversos tipos de fractura se expresan en la Tabla I.

Los mecanismos de producción de las fracturas se debieron principalmente a lesiones por traumatismo directo ocurridas en accidentes automovilísticos en 13 casos (54,19%), actividades deportivas en 6 casos (25%), caídas de superficie en 3 casos (12%) y en 2 casos (8,3%) por compresión directa sobre la extremidad; las fracturas en tercio distal y de trazo transversal ocurrieron en 100% de los casos durante accidentes automovilísticos (dentro o fuera del vehículo) y éstas fueron las de mayor tiempo de consolidación.

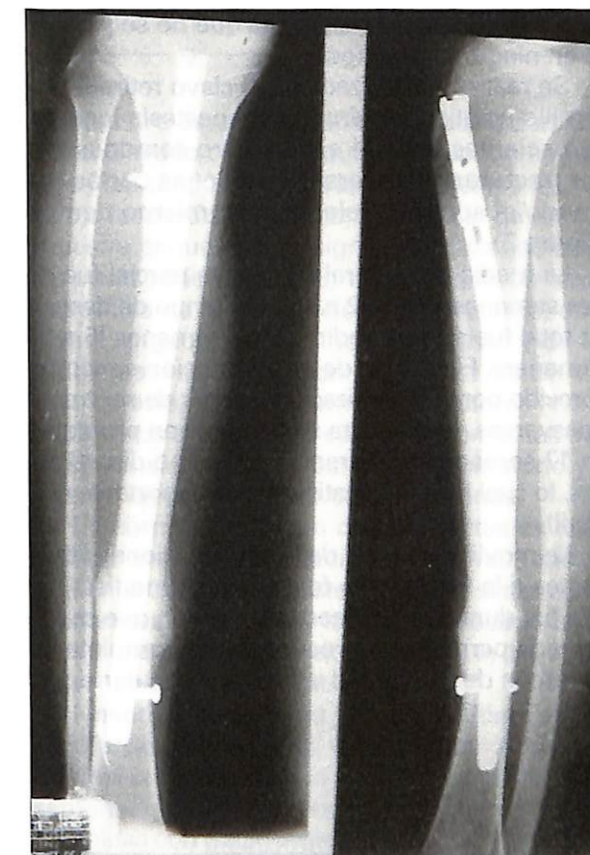


Figura 1. Imagen radiográfica de una fractura del tercio distal de la tibia tratada con enclavado centromedular bloqueado a las 20 semanas; se aprecia la consolidación ósea completa.

TABLA I. Tiempo medio de consolidación en relación a los diferentes tipos de fractura en el tercio distal de la tibia\*

Tipo de fractura	N.º de casos	%	Consolidación media (semanas)
Trazo transversal	10	41%	17,1
Oblicua larga	9	37,5%	18,9
Oblicua corta	3	12,5%	16,2
Helicoidal	2	8,3%	18,6

\* Todas las fracturas fueron en el tercio distal de la tibia

En todos los casos se colocaron tornillos bloqueados proximalmente pero en el fragmento distal solo se bloqueo con 2 tornillos en 21 pacientes y un solo tornillo en 3 pacientes. Esto, sin embargo, no influyó en la consolidación ni en la rotación

de los fragmentos distales, ya que no se presentó en ningún caso (Figura 2).

Se realizó dinamización del clavo retirando el tornillo estático proximal con anestesia local en 13 pacientes (53,1%) a las cuatro semanas por ser fracturas transversas y oblicuas cortas iniciando el apoyo parcial en este mismo tiempo (Figura 3).

La media en general del apoyo parcial fue de tres semanas (rango 2 a 4) y el tiempo de descarga total fue en promedio de 7,7 semanas (6 a 10 semanas). El tiempo de consolidación se vio favorecido por la dinamización a pesar de ser trazos transversos, ya que ésta se presentó en promedio en 17 semanas a diferencia de las no dinamizadas, lo cual fue significativamente importante (Tabla II).

La movilidad activa de las articulaciones adyacentes a la fractura en forma casi inmediata, ya que fue durante la primera semana en que se inició, nos permitió una recuperación completa de los arcos de movilidad y fuerza muscular en 19

pacientes (79% de los casos), ya que en las restantes se difirió por presentar mayor edema y dolor, ya que algunos tuvieron celulitis, pero al final de la octava semana habían cedido y la movilidad fue satisfactoria.

En cuanto a las complicaciones, tuvimos tres pacientes con celulitis, uno de ellos diabético, el cual se protegió con doble esquema, de antibióticos a base de Dicloxacilina y Amikacina durante 15 días, resolviéndose en forma satisfactoria.

En dos pacientes no se colocaron todos los tornillos del fragmento distal debido a que presentaron equimosis y edema del segmento distal de la pierna, lo que se resolvió con vendaje almohadillado y antiinflamatorios; no tuvimos sin embargo ningún problema de rotación del fragmento distal ni de infección en estos casos, así como tampoco problemas de síndrome comportamental a pesar de estar bien reportados.

Seis pacientes requirieron de rehabilitación especializada por seis semanas con buena evolución. No hubo acortamiento mayor de 4 mm en el foco

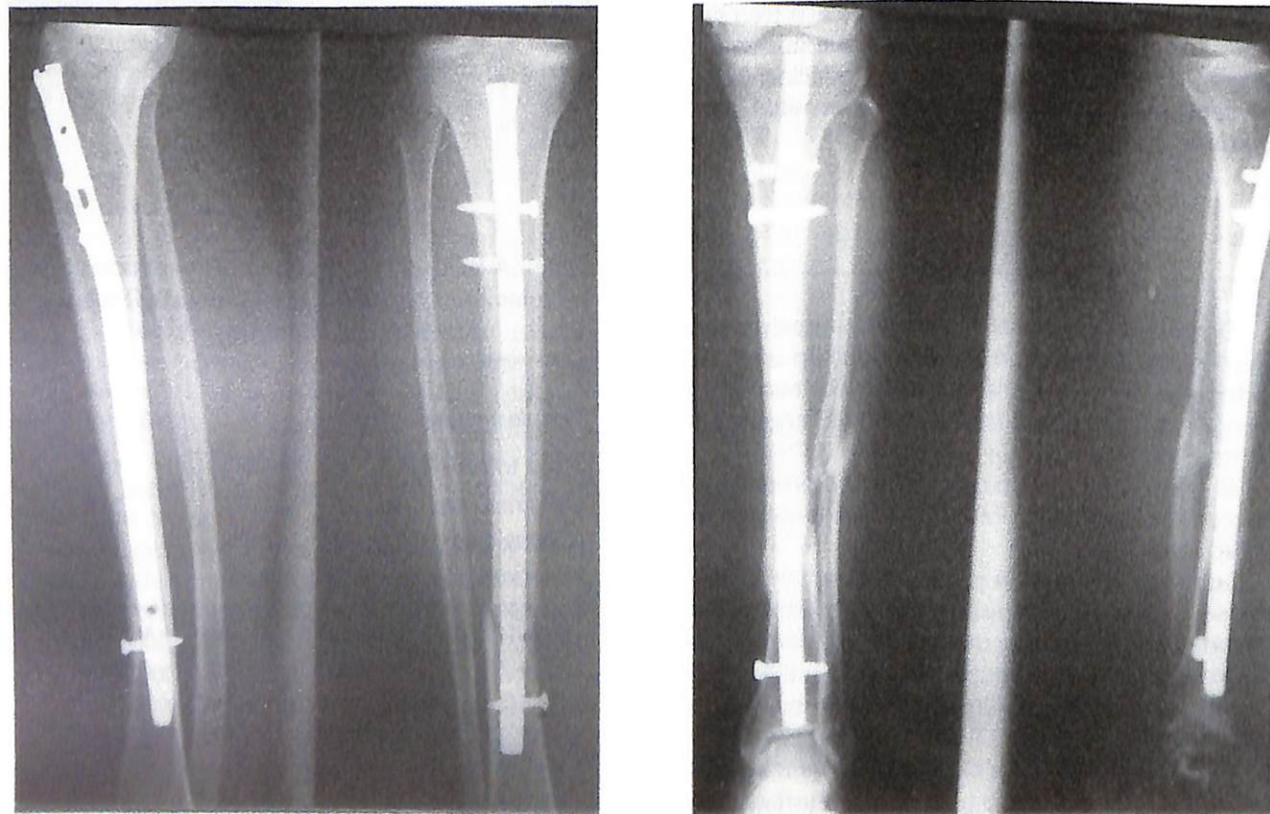


Figura 2. A) Imagen radiográfica de una fractura en el tercio distal de la tibia desplazada y cabalgada. B) Tratamiento mediante enclavamiento con clavo AO universal bloqueado postoperatorio. Se mantiene la distancia y los fragmentos son estables.

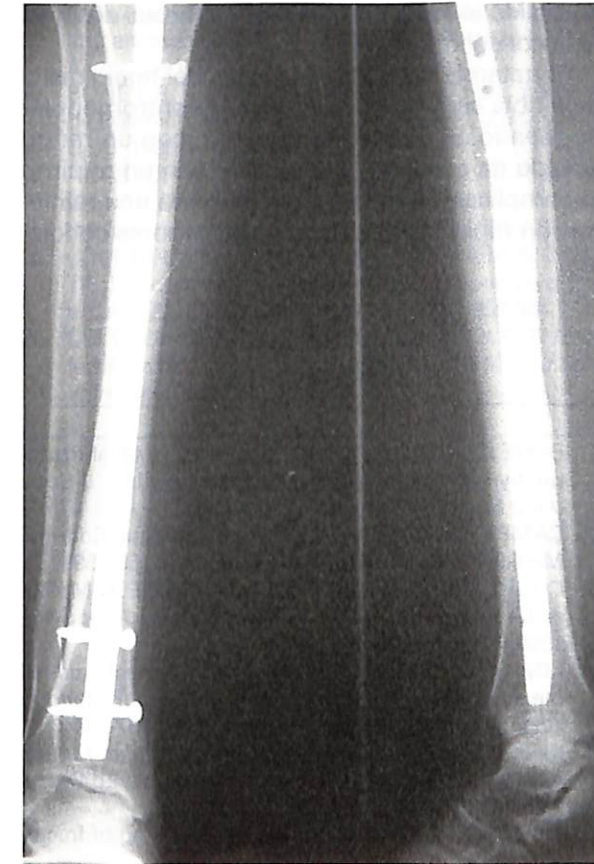


Figura 3. Imagen radiográfica que muestra la dinamización del clavo AO al retirar el tornillo estático proximal a las cuatro semanas de la cirugía.

TABLA II. Dinamización del clavo, apoyo de la extremidad y consolidación\*

Tipo de fractura	Dinamización	Apoyo parcial (sem)	Apoyo total (sem)	Consolidación promedio (semanas)
Trazo transverso	10	2	6	17,1
Oblicua larga	0	3	8	18,9
Oblicua corta	3	2	7	16,2
Helicoidal	0	4	10	18,6

\* Todas las fracturas fueron en el tercio distal de la tibia

de fractura así como tampoco tuvimos lesiones de nervios superficiales ni profundos y en ningún caso retraso de consolidación ni pseudoartrosis.

El clavo se ha retirado en dos pacientes por presentar datos de rechazo y dolor con la fractura clínica y radiográficamente consolidada.

## DISCUSIÓN

Nuestro estudio basado en la consideración del enclavado centromedular bloqueado en fracturas del tercio distal de la diáfisis cerradas nos arroja resultados satisfactorios, a pesar de ser una muestra pequeña pero significativa, ya que es de las pocas series (8, 13, 15, 17) que habla en forma específica de la localización de la fractura, de la pobre irrigación sanguínea que existe y de los problemas rotacionales del fragmento distal. Además de esto, también como otros autores (17-19) analizamos el tiempo de consolidación de las fracturas considerando su estado preoperatorio y el retardo de la misma por complicaciones.

En comparación con otros reportes es difícil realizar una estandarización en las fracturas, ya que en la actualidad existen diversos sistemas de fijación centromedular y la tendencia actual va hacia su uso en fracturas expuestas (3, 8, 15, 19-21) y pseudoartrosis (10, 22).

Nosotros obtuvimos una consolidación promedio de 16 semanas, muy similar a algunos autores como Bostmaun y Honnien en 1982 (15,3 semanas), Kay en 1986 con 19,4 semanas, ambas obtenidas con tratamiento conservador con yesos. Con ortesis especiales, como Sarmiento en 1970 con 14 semanas y Digby en 1982 con 16,7. También con las placas AO los reportes son similares entre 12 y 19 semanas (Vanler Linden y Larsson, 1979). De Bctiani y col. en 1984 reportan un promedio de unión de 15,6 semanas con su fijador dinámico axial en fracturas de tibia cerradas y específicamente Court Bround señala que en el tercio distal la consolidación en su serie fue de 16,7 semanas. Todo esto nos indica que a pesar de la diversidad de manejo de las fracturas no existe método que modifique favorable y considerablemente el tiempo de consolidación media en estas fracturas. Pero esto cambia de forma radical en fracturas expuestas y multifragmentadas, en donde además se requiere de injerto óseo. Los reportes (2, 3, 11, 18) de falta de unión son alrededor del 8 al 10%. Nosotros no obtuvimos ningún caso (0%).

Algo muy importante que analizamos en nuestra serie es la dinamización en relación al tipo y localización de la fractura y el tiempo de descarga de la extremidad, ya que a este nivel la distal de la tibia se requiere de una estimulación mecánica (11), para alentar el proceso de osteogénesis en el foco de fractura. Nuestros resultados de dinamizar las fracturas transversas y oblicuas cortas en un tiempo de cuatro semanas e iniciar el apoyo durante el mismo nos equipara a autores que, a

pesar de hacerlo en forma más temprana no cambia significativamente el tiempo de la consolidación (2, 7, 23), ni tampoco ocasiona desestabilización de la fractura ni rotación del fragmento distal, ya que en ocasiones ésta se da en el momento de la colocación del clavo (3). Además el inicio del apoyo temprano es un factor determinante en la rehabilitación del paciente, ya que como lo menciona Kuntscher la movilidad activa de las articulaciones adyacentes a la fractura, estimula la formación de callo óseo evitando al mismo tiempo la atrofia muscular, lo que diferencia este tratamiento abismalmente con el conservador ya que la movilidad total se inicia en casos hasta los seis meses (3, 10, 24).

La invención del enclavado centromedular vino a simplificar el tratamiento de las fracturas cerradas de tibia y fémur (11) y hoy en día es utilizada en todo el mundo, además de con el intensificador de imágenes y las nuevas guías para el bloqueo de los clavos, los tiempos quirúrgicos, hospitalarios y las complicaciones se reducen de forma significativa, facilitando al paciente la reincorporación más rápida a sus labores de trabajo, algunas series (3, 19, 20) reportan hasta 13,1 semanas comparadas con otras TX conservador por Haims en 1984 de 31 semanas.

Los mecanismos de producción de las fracturas en nuestras series son similares a las reportadas por la literatura, estando en primer término las ocasionadas por accidentes automovilísticos y posteriormente los deportes.

Dentro de las complicaciones en nuestro estudio solamente la celulitis, que podrían tal vez deberse a infecciones superficiales y que abarcaron un 8%, de acuerdo con lo reportado, ya que son fracturas cerradas y no expuestas en donde estos porcentajes se elevan hasta 15-18% en grados III de exposición.

El acortamiento mínimo y las deformidades angulares observados en nuestro estudio de menos de 4 mm en el 4,5% de los casos es equiparable al reportado por Court Brown (3, 19, 20), y es debido principalmente al correcto uso de los tornillos proximal y distal del clavo que virtualmente mantiene la distancia original a la longitud del hueso afectado, evitando también las rotaciones distales por muy bajas que sean, siempre y cuando se logran bloquear.

No tuvimos ningún caso de síndrome comportamental, ya que es escaso el porcentaje de su presentación de 1 a 1,6%, aunque éste se ha elevado incluso a un 10% (Owen y Tsimboukis, 1967) con manejo conservador con aparato de yeso.

El dolor de la rodilla ocasional se ha reportado a un problema asociado a la técnica quirúrgica y

es abolido al retirar el clavo varios meses después de la consolidación de la fractura.

El tratamiento de las fracturas del tercio distal de la tibia cerrada con enclavado centromedular bloqueado es una técnica segura, con un rango elevado de consolidación ósea y con un mínimo de complicaciones, lo que condiciona una reintegración rápida del paciente a sus labores cotidianas.

### BIBLIOGRAFÍA

1. BONE L B, JOHNSON K D. Treatment of tibial fractures by reaming and intramedullary nailing. *J Bone Joint Surg (Am)*. 1986; 68A: 877-887.
2. CAMPBELL. *Cirugía Ortopédica*. Argentina: Editorial Médica Panamericana, 1981; 6.ª ed, vol I, 590-599.
3. COURT BROWN C M, CHRISTIE J, MC QUEEN M. Closed intramedullary tibial nailing. *J Bone Joint Surg*. 1990; 72B (4): 605-611.
4. KINAST C, FRIGG R, PERREN S M. Biomechanics of the interlocking nail A study of the proximal interlock. *Arch Orthop Traum Surg*. 1990; 109 (4): 197-204.
5. KÜNTSCHER G. *El enclavado intramedular. Fundamentos indicaciones y técnicas*. Barcelona: Ed Científico Médica, 1965.
6. KÜNTSCHER G. The intramedullary nailing of fractures. *Clin Orthop*. 1968; 60: 510.
7. RIQUELME A G, RODRÍGUEZ A J, MINO G L, SANMARTÍN R M. Treatment of the femoral and tibial fractures with Grosse and Kempf locking nails. *Clin Orthop*. 1992; 283: 86-89.
8. TORNETTA P 3rd, BERGMAN M, WATNIK N, BERKOWITZ G, STEUER J. Treatment of grade-IIIb open tibial fractures. A prospective randomised comparison of external fixation and non-reamed 1 nailing. *J Bone Joint Surg*. 1994; 76 (1): 13-19.
9. QUIROZ G F. *Anatomía Humana*. México: Editorial Porrua, 1981; 22.ª ed, vol III.
10. ALHO A, EKELAND A, STROMSOE K, BENTERUD J G. Nonunion of tibial shaft fractures treated with locked intramedullary without bone grafting. *J Trauma*. 1993; 34 (1): 62-67.
11. CHICHUAN WU, D CHUNHSTUNG SHIN. Biomechanical analysis of the mechanism of interlocking nail failure. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1992; III: 268-272.
12. MÜLLER M E K, ALLGOWER M, SCHNEIDER R. *Manual of internal fixation*. New York: Springer, 1991; 3.ª ed, 291-365.
13. PINTORE E, MAFFULLI N, PETRICCIVOLLO F. Interlocking nailing for fractures of the femur and tibia. *Injury*. 1992; 23 (6): 321-387.
14. COSTA P. Carrettip: The locked Grosskempf intramedullary nailing for treatment of diaphyseal and metaphyseal fractures of the femur and tibia. *J Orthop Traum*. 1988; 14 (4): 475-482.
15. PORGE A, RUSSELL T A, TYLOR CH, LAVELLE D. Treatment of open fractures of the tibial shaft with the use of Interlocking nailing without Reaming. *J Bone Joint Surg*. 1992; 74 A (8): 1162-1170.

16. MC LAUGHLIN W. Increased endothelial cell stimulating angiogenesis factor in patients with tibial fracture. *Injury*. 1991; 22: 395-376.
17. BONE L B, KENNETH J. Treatment of tibial fractures by Reaming and intramedullary nailing. *J Bone Joint Surg*. 1986; 68-A (6): 877-887.
18. ANASTOPOULOS G, ASSIMAKOPOULOS A, EXARCHOU E, PANTAZOPOULOS T. Ipsilateral fractures of the femur and tibia. *Injury*. 1992; 23 (7): 439-441.
19. COURTBROWN C M, MC QUEEN M, QUABA A, CHRISTIE J. Locked intra medullary nailing of open tibial fractures. *J Bone Joint Surg*. 1991; 73B (6): 959-964.
20. COURTBROWN C M, KEATING F J, MC QUEEN M. Infection after intramedullary nailing of the tibia. *J Bone Joint Surg*. 1992; 74B (5): 770-774.

21. FISCHER M D, GUSTILO R B, VARECKA T F. The timing of flap coverage, bone-grafting and intramedullary nailing in patients who have a fracture of the tibial shaft with extensive soft-tissue injury. *J Bone Joint Surg Am*. 1991; 73 (9): 1316-1321.
22. WHEELWRIGHT E F, COURT-BROWN C M. Primary external fixation and secondary intramedullary nailing the treatment of tibial fractures. *Injury*. 1992; 23 (6): 373-376.
23. RÜEDI T. Intramedullary nailing with interlocking. *Arch Orthop Traum Surg*. 1990; 109: 317-320.
24. ALHO A, STROMSOE K. Locked intramedullary nailing for displaced tibial shaft fractures *J Bone Joint Surg*. 1990; 72 B: 805-809.

### NOTA DE PRENSA

El pasado 9 de junio se constituyó la **Sociedad Española de Medicina Subacuática e Hiperbárica (SEMSUBHIP)**, en el seno de la Asamblea General anual del Comité Coordinador de Centros de Medicina Hiperbárica (CCCMH) y a propuesta de su Comisión Gestora.

La iniciativa de fundar dicha Sociedad, que inicialmente tendrá su sede en Alicante, nace por la necesidad del intercambio profesional y científico entre todos los médicos que se dedican o están relacionados con dicha actividad, encontrándose entre los fines de la Sociedad contribuir a la formación médica, con el estudio teórico-práctico de las enfermedades relacionadas, así como colaborar con el desarrollo y mejora de niveles de salud y educación sanitaria de la población, principalmente en relación a la patología subacuática e hiperbárica.

#### Para más información dirigirse a:

Secretaría de la Sociedad  
Apdo. de Correos 2184  
03013 Alicante  
Tel. 965 21 14 09  
E-mail: medibarox@ctv.es

# Utilidad de la determinación de endotoxinas en diferentes ambientes laborales como indicador de riesgo por agentes biológicos

## Utility of the airborne endotoxins assay in different occupational environments as a risk indicator by biological agents

Área de Laboratorio  
Departamento de Salud Laboral  
Lagun-Aro S. Coop.

Iriarte M. J.  
Ugarte J. C.  
Salazar L.

### RESUMEN

Las endotoxinas, complejas moléculas de la pared de las bacterias de las Gram negativas, son el origen de síntomas pulmonares y alteraciones en la función respiratoria así como de sintomatología más general. El presente trabajo mide el nivel de endotoxinas (LAL test QCL-1000 de Biowhittaker) en diferentes ambientes laborales, así como el nivel de viables presentes en dichos ambientes por si pudiera establecerse una relación entre ambas medidas. También para estimar este riesgo biológico en los lugares mencionados.

Nuestros resultados evidencian la necesidad de estandarizar la medida de endotoxinas, empezando por las unidades de medida (EU/mL vs. EU/m<sup>3</sup>). Con aquellos autores con los que pudimos comparar los valores obtenidos, constatamos que las granjas de cerdos están entre los ambientes con mayor nivel de endotoxinas (media de 8.090 EU/m<sup>3</sup>), mientras que en los de oficina muestreados el nivel fue indetectable. Por otro lado, no parece existir correlación entre la concentración de viables y de endotoxinas, aunque a niveles muy bajos de viables, los de endotoxinas también lo son.

**Palabras clave:** Endotoxinas, viables, riesgo ocupacional.

Iriarte M J, Ugarte J C, Salazar L.  
Utilidad de la determinación de endotoxinas en diferentes ambientes laborales como indicador de riesgo por agentes biológicos  
*Mapfre Medicina*, 2001; 12: 234-240

### Correspondencia:

Lorena Salazar Ibáñez  
Lagun-Aro S.Coop.  
Pº José M.ª Arizmendiarieta  
20500 Mondragón (Guipúzcoa)  
E-mail: lsalazar@lagunaro.es

### ABSTRACT

Endotoxins, complex molecules of the cell wall of Gram negative bacteria, cause respiratory symptoms and alteration of the respiratory function and also general symptoms. In this paper, we quantified airborne endotoxin level (LAL test QCL-1000, Biowhittaker) in different occupational environments, as well as the culturable bacteria concentrations in these environments, looking for a possible relationship between them. Also, we estimate this biological hazard in the mentioned locations.

Our results highlight the need of standardization of the endotoxin assay, beginning with the measurements units (EU/mL vs. EU/m<sup>3</sup>). Agree with the authors we could compare, we found the swine buildings among the highest endotoxin level environments (average 8.090 EU/m<sup>3</sup>); and in the indoor sampled environments the levels were undetectable. In the other hand, it seems that there is no relation between the culturable bacteria concentrations and endotoxins levels, although with low levels of «colonies», low levels of the endotoxins.

**Key words:** Endotoxins, culturable bacteria, occupational hazard.

Iriarte M J, Ugarte J C, Salazar L.  
Utility of the airborne endotoxins assay in different occupational environments as a risk indicator by biological agents  
*Mapfre Medicina*, 2001; 12: 234-240

**Fecha de recepción:** 18 de septiembre de 2000

### INTRODUCCIÓN

Las toxinas microbianas pueden causar un tipo de daño sumamente específico en un tejido de un huésped. Por el término toxina nos referimos a componentes microbianos que producen efectos tóxicos en el huésped.

Las toxinas bacterianas se dividen en:

- Exotoxinas: moléculas de naturaleza proteica que son liberadas al medio por las bacterias
- Endotoxinas: componentes derivados de las capas externas de las paredes celulares de las bacterias Gram negativas, que se liberan al medio tras la lisis bacteriana. Aunque se ha observado que se desprenden cantidades significativas de endotoxina durante la multiplicación de las bacterias.

Las endotoxinas son, por tanto, complejos lipopolisacárido-proteína, aunque es el lipopolisacárido el responsable de la mayoría de los efectos biológicos atribuibles a las endotoxinas.

El lipopolisacárido (LPS) contiene un material lipídico complejo, el lípido A, anclado en la membrana y responsable de la toxicidad y pirogenia; un carbohidrato complejo polisacárido basal o *core* y finalmente en la parte externa de la capa se encuentran cadenas de polisacáridos que penetran en el medio, éstas son las cadenas específicas O (antígeno O), que confieren propiedades antigénicas específicas de la cepa a ciertas bacterias.

Los lipopolisacáridos aislados son muy activos y 10<sup>-6</sup> g producen fiebre en un caballo de 700 Kg de peso.

Las endotoxinas provocan la respuesta inflamatoria e inmunitaria. Asimismo provocan fiebre, fijan el complemento y activan el factor XII (factor Hageman) del sistema de coagulación.

Por todo lo dicho, la estimulación de la respuesta inflamatoria puede ser la causa de la patología ampliamente descrita en los trabajos relacionados con el ámbito laboral. Se relaciona con la inhalación de endotoxinas: alteraciones de la función respiratoria, síndromes asmáticos y obstrucción del flujo aéreo, sintomatología catarral, etc.

Se ha implicado a las endotoxinas en enfermedades respiratorias debidas al aire acondicionado (síndrome del edificio enfermo), en las halladas en agricultores, en trabajadores de plantas depuradoras de aguas, plantas de tratamiento de residuos domésticos, en empleados de explotaciones ganaderas y agrícolas, etc.

Por otro lado, la bibliografía consultada refleja la necesidad de estandarizar el método de cuantificación, así como la fase de muestreo ambiental

y preanalítica, razón por la que muchos resultados publicados no son comparables y, en consecuencia, dificultan su utilización práctica.

### MATERIALES Y MÉTODOS

#### Cuantificación e identificación de la carga microbiana (bacterias y hongos)

Por impactación, método basado en la retención de los microorganismos presentes en el aire en placas petri con un medio de cultivo adecuado. El equipo utilizado es el Sampl'Air®, cuyo fundamento consiste en la aspiración de aire gracias a una turbina radial, y hacerlo pasar a través de una superficie perforada situada unos milímetros por encima del agar. El flujo que se consigue es de unos 100 L/min.

Los medios de cultivo utilizados fueron:

- Agar de recuento no selectivo (PCA)
- Agar con extracto de malta para levaduras y hongos.
- Agar para el aislamiento de actinomyces.

Se probaron asimismo:

- Agar Sabouraud para recuento de hongos y levaduras.
- Agar MacConkey, agar selectivo para bacterias entéricas.

Tiempo de muestreo: tras varias pruebas se optaron por los siguientes tiempos de muestreo:

- Para áreas de servicios y oficinas: entre tres y cinco minutos.
- Para zonas donde se espera encontrar una alta carga microbiana, como las explotaciones porcinas y bovinas: unos 30 segundos.

#### Endotoxinas

Aunque entendemos que el muestreo personal caracteriza mejor el nivel de endotoxinas al que está expuesto el trabajador, se ha realizado solamente muestreo estático o ambiental, debido a:

1. La necesidad de identificar primero las fuentes o áreas de exposición a endotoxinas en cada ambiente laboral estudiado.
2. Las dificultades técnicas del muestreo personal, que ha de resultar cómodo y no interferir en la actividad del trabajador.

Para el muestreo de endotoxinas se utilizaron filtros de fibra de vidrio, que eran previamente apirógeneizados en estufa a 180 °C durante cuatro horas. Se colocaban en un portafiltros Millipore de acero inoxidable que era tratado de la misma manera. El sistema, a su vez, se acopla a una bomba de vacío cuyo flujo es conocido (aproximadamente 2 L/min).

#### Transporte y almacenamiento

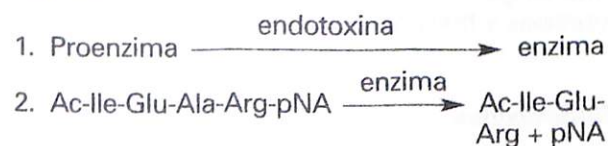
El filtro era retirado del sistema con pinzas apirógenas e introducido en tubos de vidrio apirógenos. Éstos eran congelados a -20 °C nada más llegar al laboratorio.

#### Extracción y análisis

La extracción se realizó en agua apirógena con Tween 80 al 0,05%. Tras una hora de agitación vigorosa y posterior centrifugación a 1.000 g, las muestras que no iban a ser procesadas inmediatamente se congelaron a -20 °C hasta su posterior análisis.

Para la determinación de endotoxinas se empleó el test cromogénico LAL, cuantitativo a punto final (BioWhittaker QCL-1000). El test está basado en la activación de un proenzima presente en el lisado de amebocitos del cangrejo *Limulus Polyphemus* por parte de la endotoxina de la muestra.

El enzima, una vez activado, es capaz de hidrolizar un sustrato peptídico liberando p-nitroanilina, que se mide espectrofotométricamente a 405 nm:



#### Tiempos de muestreo

Los tiempos de muestreo fueron desde 15 minutos en aquellos lugares donde se esperaba que la contaminación por endotoxinas fuese alta (explotación porcina), hasta 60 minutos en áreas correspondientes al sector servicios, donde tal y como se esperaba la concentración de endotoxinas resultó muy baja.

#### Lugares de muestreo para viables y endotoxinas

Se tomaron muestras en 78 puntos pertenecientes a diferentes empresas que se pueden agrupar en:

- Sector primario e industrial:
  - Una empresa de *catering* en dos plantas sitas en lugares distintos.
  - Una explotación de ganado vacuno.
  - Una explotación porcina.
  - Una empresa productora de piensos.
- Sector servicios:
  - Oficinas de una empresa de distribución.
  - Oficinas bancarias.
  - Oficinas de una empresa de servicios.

A la hora de escoger los puntos concretos de muestreo se trató de elegir las zonas más representativas del desarrollo de la actividad laboral de los trabajadores, y donde procediese se tomaron también muestras de viables en el exterior como referencia.

### RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados obtenidos, distribuidos en seis tablas que corresponden a los seis ambientes ocupacionales muestreados (Tablas I-VI).

Los resultados se expresan en el caso de los microorganismos viables como «unidades formadoras de colonias por m<sup>3</sup> de aire muestreado» (UFC/m<sup>3</sup>).

La concentración de endotoxinas se expresa como EU (unidades de endotoxina) por m<sup>3</sup> de aire muestreado.

**TABLA I. Sector servicios. Empresa de servicios**

Muestra	Viables	Endotoxinas
1	104	< 3,65
2	70	< 3,79
3	43	< 3,79
4	77	< 8,33
5	50	< 7,25
6	43	< 8,33
7	23	∅
Exterior	220	< 3,79

**TABLA II. Sector servicios. Empresa de distribución**

Planta	Muestra	Viables	Endotoxinas
Planta A	1	125	< 8,19
	2	30	< 8,19
	3	160	< 7,25
	4	40	< 7,25
	Exterior	220	∅
Planta B	1	104	< 8,06
	2	207	< 7,81
	3	140	< 7,81
	4	200	< 8,90
	5	157	< 7,81
	Exterior	180	∅
	7	63	< 7,69
	8	73	< 7,81
	9	56	< 7,81
	10	107	< 7,69
	11	110	< 7,81
	12	134	< 7,69
	13	176	< 7,69
	14	110	< 7,81
Exterior	463	∅	

∅: no se tomó muestras de endotoxinas.

Viables: recuento de placas de PCA + agar con extracto de malta.

#### Empresa de *catering*

Aquí tan sólo se tomaron muestras de aire para el análisis del número de viables, en 15 puntos de la nave más dos puntos en el exterior.

El nivel más alto se encontró en una zona de pelado automático de patata con 580 UFC/m<sup>3</sup>.

Los otros 14 puntos del muestreo exhiben una media de 142 UFC/m<sup>3</sup>.

En otra planta de *catering* se muestreó en siete puntos más el exterior. El valor más alto corresponde al obrador de frutas y verduras con 880 UFC/m<sup>3</sup>, el resto presenta una media de 175 UFC/m<sup>3</sup>. En el exterior se encontró 99 UFC/m<sup>3</sup>.

Puede llamar la atención el hecho de que aparezcan valores de endotoxinas «menor de» diferentes cifras. Evidentemente el límite de detección de la técnica no es variable, estableciéndose éste en 0,1 EU/mL. La diferencia aparece cuando trans-

**TABLA III. Sector servicios. Oficinas bancarias**

Edificio	Muestra	Viables	Endotoxinas
Edificio A	1	17	< 7,94
	2	200	< 7,57
	3	123	< 7,94
	4	206	< 7,57
	5	53	< 7,94
	6	210	< 7,57
	Exterior	696	∅
	7	200	< 8,06
	8	320	< 7,69
	9	100	< 7,69
	10	76	< 8,06
	11	157	< 8,06
12	96	< 7,69	
Edificio B	1	160	∅
	2	220	∅
	3	157	∅
Semiexterior	683	∅	
Edificio C	1	60	< 8,33
	2	163	< 7,25
	3	90	< 8,33
Edificio D	1	33	< 7,25
	2	23	< 7,25
	3	140	< 8,33

**TABLA IV. Sector primario. Empresa productora de piensos**

Muestra	Viables	Endotoxinas
1	231	17
2	864	102
3	651	560
4	∅	697
5	622	60
6	757	36
Exterior 1*	140	∅
Exterior 2**	1.273	∅

\* Aire que por la dirección del viento, aún no había pasado por la planta.

\*\* Aire que sí había pasado por la planta.

ENDOTOXINAS

Rango: 17-697

Media: 245

TABLA V. Sector primario.  
Explotación porcina

Muestra	Viabiles	Endotoxinas
1	> 50.000	13.709
2	"	10.869
3	"	5.000
4	"	6.000
5	"	1.785
6	"	2.173
7	"	5.000
8	"	1.562
9	"	22.666
10	"	9.666
11	"	8.666
12	"	9.975

ENDOTOXINAS  
Rango: 1.562-22.666  
Media: 8.090

formamos nuestros resultados de EU/mL a EU/m<sup>3</sup>, considerando que el volumen muestreado no es siempre el mismo.

## DISCUSIÓN

- El papel de las endotoxinas en la patología pulmonar, inmunógena, fiebre, etc. justifica el interés en el desarrollo de una metodología adaptada para la medida de este parámetro en ambientes laborales, así como la valoración del nivel de las mismas en este entorno para establecer el riesgo biológico que representan para el trabajador.

- En una primera aproximación hay que establecer qué ambientes son de riesgo en nuestro entorno, comparándolo con la medida de viabiles en el aire, un parámetro más clásico y conocido.

- En ambientes de oficina el nivel de endotoxinas fue indetectable y el de viabiles muy bajo también. De hecho, había una mayor concentración de viabiles en el exterior de los edificios muestreados.

En cuanto al sector industrial, el panorama cambia dependiendo del tipo de industria analizada.

- La literatura consultada indica que son las explotaciones porcinas y las de aves de corral las que presentan típicamente las concentraciones

TABLA VI. Sector primario.  
Explotación bovina

Planta	Muestra	Viabiles	Endotoxinas
Planta A	1	3.785	3.427
	2	1.100	384
Planta B	1	4.105	543
	2	2.250	543
	3	4.885	1.210
Planta C	1	1.330	937
	2	8.810	2.292
	3	2.490	31
	4	870	187
	5	2.610	517
Planta D	1	1.700	284
	2	5.940	194
	3	2.460	193
	4	3.210	34
	5	3.610	448
	6	2.710	210

ENDOTOXINAS  
Rango: 31-3.427  
Media: 715

más altas de endotoxinas (1). Efectivamente, nosotros encontramos en la granja de cerdos estudiada niveles de endotoxinas diez veces superior a la encontrada en la explotación bovina.

- A la hora de comparar nuestros valores con los de otros autores, topamos con la falta de estandarización ya mencionada. Trabajos realizados hace una década (2, 3) expresaban sus resultados en µg/m<sup>3</sup> y son difícilmente comparables. Las enzimas son siempre medidas por sus actividades catalíticas, los resultados de tales determinaciones se expresan en términos de número de unidades de actividad en un cierto volumen o masa, y no hay que olvidar que estamos midiendo actividad enzimática. Por lo tanto, dado que idénticos «pesos» de endotoxinas pueden tener diferentes potencias con distinta capacidad para crear reacciones pirogénicas, la FDA desarrolló en 1987 «unidades de endotoxina/mL» para estandarizar la potencia de endotoxina (estándar EC-5).

- En explotación porcina, nosotros obtuvimos una media de 8.090 EU/m<sup>3</sup> con un rango de 1.562 EU/m<sup>3</sup> a 22.666 EU/m<sup>3</sup> en un total de 12 puntos muestreados.

Estos resultados son asimilables a los obtenidos por Simpson *et al.* en 1999 (4), media de

6.600 EU/m<sup>3</sup> con un rango de 4.000 a 10.000 EU/m<sup>3</sup> utilizando muestreo personal. A este respecto, nosotros hemos llegado a la conclusión de que dado el alto nivel de endotoxinas encontrado en todos los puntos de las distintas naves muestreadas, no merece la pena realizar muestreo personal.

En la misma línea están los resultados de Zejda *et al.* en 1994 (5), que en un estudio más amplio que abarcó a 46 granjas de cerdos en Canadá, obtuvo una media de 11.443 EU/m<sup>3</sup> con un rango de 438 a 41.307 EU/m<sup>3</sup>.

En concordancia con los niveles de endotoxinas está el número de viabiles/m<sup>3</sup> que en todos los casos superan las 50.000 UFC/m<sup>3</sup>.

- Con respecto a la explotación bovina, nosotros obtuvimos unos valores de endotoxinas que oscilaban entre 31 y 3.427 EU/m<sup>3</sup>, con una media de 715 EU/m<sup>3</sup>.

Caroline Duchaine *et al.*, en 1999 (6), midió, entre otros parámetros, los niveles de endotoxinas en 37 granjas de vacas. Aunque su estudio iba enfocado en otro sentido y su metodología de análisis también es diferente (ya se ha comentado aquí la falta de estandarización existente), sus resultados pueden resultar orientativos.

Ella obtiene cifras que van desde 349 EU/m<sup>3</sup> hasta 8.350 EU/m<sup>3</sup> con medias cercanas a 1.500 EU/m<sup>3</sup>. Los autores del mencionado trabajo encuentran estos valores muy altos y lo atribuyen al manejo y manipulación del heno y la paja durante el muestreo, y no creen que representen los niveles medios durante el día, sino más bien picos de contaminación.

Nuestros resultados corresponden a muestras que fueron tomadas en diferentes zonas, muchas de ellas no relacionadas con el manejo de heno o paja. Por lo tanto, nuestros resultados así como los de otros autores (Kullman *et al.*, 1998 [7] media de 647 EU/m<sup>3</sup> con un rango de 25,4 a 34.800 EU/m<sup>3</sup>; Andersen *et al.*, 1989 [8] media de 740 EU/m<sup>3</sup> en 28 vaquerías suecas) corroboran las cifras encontradas por Caroline Duchaine y nosotros mismos como habituales en este tipo de explotación.

Por otro lado, dependiendo de las zonas y actividades, los niveles de endotoxinas en algunas ocasiones no superan los límites descritos, aún con la variabilidad existente (30 ng/m<sup>3</sup> para Deschamps *et al.*, 1994 [9]; 10 ng/m<sup>3</sup> para Castellán *et al.*, 1987 [10]; 90 EU/m<sup>3</sup> se cita en dos trabajos: Cinkotai *et al.*, 1977 [11] y Smid *et al.*, 1994 [12]; 45 EU/m<sup>3</sup> para Milton *et al.*, 1996 [13], por citar algunos) en cuanto al margen tolerable para la salud, por lo que en este tipo de explotaciones estaría indicado un muestreo personal.

Además el número de viabiles/m<sup>3</sup> no nos sirve de indicativo de lo que nos vamos a encontrar en niveles de endotoxinas (ejemplo: punto 2\_ 1.100 UFC/m<sup>3</sup> con 384 EU/m<sup>3</sup>; punto 3\_ 2.490 UFC/m<sup>3</sup> endotoxinas 31 EU/m<sup>3</sup>).

- En lo que a la fábrica de piensos se refiere, se tomaron seis muestras para análisis de endotoxinas. La media obtenida fue de 245 EU/m<sup>3</sup> con un rango de 17 a 697 EU/m<sup>3</sup>.

La muestra con mayor nivel de endotoxinas corresponde a una zona junto a la ensacadora donde más se remueve el pienso.

En 1999 Simpson (4) *et al.*, en un muestreo personal, obtienen valores muy equiparables, con una media en torno a 300 EU/m<sup>3</sup> y un rango de 110 a 800 EU/m<sup>3</sup>.

Por otro lado, y aunque no aparezcan en los resultados de viabiles (que son la suma de lo obtenido con las placas de PCA y Agar con extracto de malta), se midieron también las viabiles que crecían en las placas de actinomyces. Los resultados obtenidos son lo suficientemente altos como para ser considerados en muestreos de viabiles realizados en este tipo de industria.

- Los valores de viabiles obtenidos en la empresa de catering son los suficientemente bajos como para hacernos pensar que no encontraremos niveles significativos de endotoxinas

- A la vista de los resultados obtenidos se podría decir que aunque no existe correlación entre los resultados de viabiles y los de endotoxinas, sí se puede afirmar que con cifras bajas de viabiles (orientativamente por debajo de 500 UFC/m<sup>3</sup>) no se considera la búsqueda de endotoxinas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. ZEJDA J E, DOSMAN J A. Respiratory disorders in agriculture. *Tuber Lung Dis*, 1993; 74: 74-86.
2. CLARK S, RYLANDER R, LARSSON L. Airborne bacteria, endotoxin, fungi in dust in poultry and swine confinement buildings. *Am Ind Hyg Assoc J*, 1983; 44 (7): 537-541.
3. DONHAM K, HAGLIND P, PETERSON Y, RYLANDER R, BELIN L. Environmental and health studies of farm workers in Swedish swine confinement buildings. *Br J Ind Med*, 1989; 46: 31-37.
4. SIMPSON J C G, NIVEN R M, PICKERING C A C, ODHAM L A, FLETCHER A M, FRANCIS H C. Comparative personal exposures to organic dusts and endotoxin. *Am Occup Hyg*, 1999; 43 (2): 107-115.
5. ZEJDA J E, BARBER E, DOSMAN J A, OLENCHOCK S A, MCDUFFIE H H, RHODES C, HURST T. Respiratory health status in swine producers relates to endotoxin exposure in the presence of low dust levels. *J Occup Med*, 1994; 36 (1): 49-56.

6. DUCHAINE C, MÉRIAUX A, BRUCHU G, CORMIER Y. Air-borne microflora in Québec dairy farms: lack of effect of bacterial hay preservatives. *Am Ind Hyg Assoc J*, 1999; 60: 89-95.
7. KULLMAN G J, THORNE P S, WALDRON P F, MARX J J, AULT B, LEWIS D M, SIEGEL P D, OLENCHOCK S A, MERCHANT J A. Organic dust exposures from work in dairy barns. *Am Ind Hyg Assoc J*, 1998; 59: 403-413.
8. ANDERSEN A R, MALMBERG P, LUNDHOLM M. Endotoxin levels in farming: absence of symptoms despite high exposure levels. *Br J Ind Med*, 1989; 46: 412-416.
9. DESCHAMPS S, MOMAS I, FESTY B. Quelques aspects du risque professionnel lié à l'inhalation d'endotoxines. *Arch mal prof*, 1994; 55 (5): 327-333.
10. CASTELLAN R M, OLENCHOCK S A, KINSLEY K B, HANKINSON J L. Inhaled endotoxin and decreased spirometric values. *N Engl J Med*, 1987; 317 (10): 605-610.
11. CINKOTAI F F, LOCKWOOD M G, RYLANDER R. Airborne microorganisms and prevalence of byssinotic symptoms in cotton mills. *Am Ind Hyg Assoc J*, 1977; 38: 554-559.
12. SMID T, HEEDERIK D, HOUBA R, QUANJER P H. Dust and endotoxin related acute lung function changes and work-related symptoms in workers in the animal feed industry. *Am J Ind Med*, 1994; 25: 877-888.
13. MILTON D K, WYPIJ D, KRIEBEL D, WALTERS M D, HAMMOND S K, EVANS J S. Endotoxin exposure-response in a fiberglass manufacturing plant. *Am J Ind Med*, 1996; 29 (1): 3-13.

## Uso de la isoestación B-200® y electromiografía de superficie en la valoración del dolor lumbar

### Assessment of low back pain with the isostation B-200® lumbar dynamometer and surface electromyography

Instituto Canario de Ortopedia y Traumatología  
Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas  
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

Garcés G. L.  
Milutinovic L.  
Medina Leal D.  
Rasines Pardo J. L.  
Oliver Roca G.

#### RESUMEN

**Objetivo:** Estudiar la fuerza isométrica del tronco en los tres ejes del espacio y actividad eléctrica de la musculatura erectora del tronco y oblicuos abdominales en una población normal, otra con patología lumbar conocida y otra normal fingiendo lumbalgia.

**Método:** La fuerza se midió con una isoestación B-200® y la actividad muscular con un electromiografo superficial ME3000P® de cuatro canales. La población normal estuvo formada por 36 individuos, la patológica por 39 pacientes y la de fingidores por 16 voluntarios.

**Resultados:** El grupo de fingidores mostró significativamente menor fuerza que los otros dos grupos en todos los ejes ( $p < 0,001$ ), mientras que el de patológicos sólo mostró una disminución significativa de fuerza con respecto al normal en flexión ( $p < 0,001$ ). La actividad eléctrica de la musculatura erectora fue mayor en el lado contralateral a las rotaciones en el grupo de normales y fingidores, mientras fue mayor en el lado homolateral a las rotaciones en el grupo de patológicos. La actividad eléctrica de los oblicuos fue similar bilateralmente durante las rotaciones en los grupos normal y de fingidores, mientras que estuvo claramente disminuida en la musculatura contralateral al sentido de la rotación en el grupo de patológicos. Estos hallazgos pueden ser útiles para diferenciar pacientes con lumbalgia de aquellos que intentan fingir dolor.

**Palabras clave:** Lumbalgia, electromiografía, dinamometría.

Garcés G L, Milutinovic L, Medina Leal D, Rasines Pardo J, Oliver Roca G  
Uso de la isoestación B-200® y electromiografía de superficie en la valoración del dolor lumbar  
*Mapfre Medicina*, 2001; 12: 241-249

**Correspondencia:**  
Dr Gerardo L Garcés  
ICOT  
Presidente Alvear, 10  
35006 Las Palmas de Gran Canaria

#### ABSTRACT

**Objective:** The main objective of this study was to determine force and muscle activation of lumbar erector muscles as well as obliques abdominal muscles during triaxial isometric test trunk musculature in three different populations: a control population, a population with known lumbar pathology and a third one faking to suffer from low back pain.

**Method:** Isometric force was measured using isostation B-200®, and muscle activation was recorded using a surface electromyograph of four different channels. Control population was armed by 36 individuals, pathologic group by 39 and fakers by 16 volunteers.

**Results:** The fakers population showed significantly lesser isometric force in all axis than the other two groups ( $p < 0,001$ ), while pathologic group only showed lesser isometric force than controls during trunk flexion ( $p < 0,001$ ). Muscle activation of lumbar erector muscles was higher in the contralateral side during rotations for control population and fakers, while homolateral in the pathologic group. Obliques didn't show differences during rotations for controls and fakers, however it was significantly lower in the contralateral side of rotations in the pathologic group. This findings may be helpful in order to identify patients with low back pain and those faking it.

**Key words:** Low back pain, electromyography, dynamometry.

Garcés G L, Milutinovic L, Medina Leal D, Rasines Pardo J, Oliver Roca G  
Assessment of low back pain with the isostation B-200® lumbar dynamometer and surface electromyography  
*Mapfre Medicina*, 2001; 12: 241-249

**Fecha de recepción:** 12 de noviembre de 1999

Trabajo subvencionado por la Fundación MAPFRE Medicina.

### IV Becas de la REAP para investigación en Atención Primaria

La Red Española de Atención Primaria (REAP) ha convocado, por cuarto año consecutivo, sus becas para la investigación en Atención Primaria de Salud. Están dotadas de una ayuda de hasta 6.000 euros (aproximadamente un millón de pesetas) y el plazo límite para recibir los proyectos de investigación se cierra el 31 de diciembre del 2001.

Para más información dirigirse a:  
Secretaría de la REAP  
Apdo. de Correos 1207  
28800 Alcalá de Henares (Madrid)  
E-mail: rpastors@meditex.es

### 31.º Curso Intensivo sobre Antibioticoterapia

Barcelona, 14-25 de enero de 2002

**Información:**  
MENSA-MOLINOS RELACIONES PÚBLICAS  
Avda. Portal de l'Àngel, 4, 3.ºB  
08002 Barcelona  
Tels.: 93 301 65 78 - 93 412 57 97  
Fax: 93 301 65 78  
E-mail: mensamolinos@retemail.es

## INTRODUCCIÓN

La lumbalgia es uno de los síntomas que mayor número de incapacidades laborales transitorias produce. Su causa puede ser fácilmente detectable en algunos casos mediante técnicas de diagnóstico por imagen como la radiología, gammagrafía, tomografía axial computerizada o resonancia magnética (fracturas de estrés, espondilolisis, hernias discales, etc.). Sin embargo, la mayoría de las veces, no se alcanza un diagnóstico preciso. Las lumbalgias de este grupo, denominadas comunmente lumbalgias inespecíficas, pueden ser debidas a pequeñas alteraciones no detectables ni con los medios diagnósticos citados (trastornos vertebrales menores, desgarros cápsulo-ligamentosos intervertebrales, desgarros fasciales, etc.).

En muchos de estos casos la única manifestación clínica objetivable es la contractura de la musculatura lumbar y la disminución más o menos marcada del arco de movimiento. En el primer caso puede pasar desapercibida cuando no es muy intensa o a la vista de un explorador no suficientemente experimentado. En el segundo caso, con frecuencia es imposible determinar si el paciente está realmente mermado o no de su capacidad para realizar un recorrido completo.

Cuando no se detecta una causa objetiva de la lumbalgia o las manifestaciones clínicas de ésta no son evidentes, la situación puede ser conflictiva desde el punto de vista médico-legal. El paciente refiere dolor pero el médico no lo objetiva. En estos casos, se requiere el empleo de un «detector» de la disfunción lumbar aquejada por aquel.

Para resolverlo se utilizan dinamómetros computerizados isocinéticos o isoenergéticos. Mediante estos aparatos se determina la fuerza aplicada por un paciente durante los movimientos de su tronco con respecto a los tres ejes del espacio, el rango de movimiento y la velocidad en que se realizan los movimientos frente a fuerzas constantes. Las características de estos parámetros y su reproducibilidad determinan el grado de afectación del paciente.

La obtención de una alta fiabilidad diagnóstica con el uso de estas sofisticadas máquinas no es aceptada por todo el mundo. Para algunos autores su reproducibilidad es muy elevada (1) y para otros escasa (2). Se han publicado bases de datos en sujetos normales (3-5), y patrones de alteración en determinadas enfermedades causantes de lumbalgia (6-8). Sin embargo, los resultados de

estos tests pueden estar alterados en individuos con problemas psicológicos (9).

Otro método de detección de alteraciones de la funcionalidad lumbar es la electromiografía de superficie. Mediante ésta se ha podido distinguir entre individuos con dolor lumbosacro de otros asintomáticos, tanto mediante ejercicios isométricos (10, 11) como isodinámicos (12). Su grado de fiabilidad para alcanzar el diagnóstico de disfuncionalidad oscila entre 84 y 100% (11-13), siendo su reproducibilidad muy alta (14, 15).

Algunos autores han utilizado la dinamometría computerizada y la electromiografía de superficie para estudiar diversos aspectos del dolor lumbar (16-18). Sin embargo, los trabajos que relacionan la electromiografía de superficie y la dinamometría computerizada se limitan a valorar la musculatura extensora y flexora del tronco. No existe una base de datos de una población normal correlacionando patrones isoenergéticos en los tres ejes del espacio con el tipo de contracción muscular generada por la musculatura del tronco, ni se han realizado estos estudios en pacientes con alteraciones orgánicas conocidas.

Ya que, individualmente, está demostrado el valor de la dinamometría computerizada tridimensional y de la electromiografía de superficie en el diagnóstico de la disfunción lumbar, la aplicación conjunta de ambas tecnologías debería permitir ampliar su capacidad. Al no disponer de antecedentes previos al respecto se hace necesario conocer primero los rangos de la normalidad para luego estudiar los parámetros alterados en sujetos patológicos. Debido a que con cierta frecuencia es imposible objetivar un problema orgánico en sujetos aquejados de lumbalgia, la combinación de ambos métodos podría aportar datos que permitan detectar pacientes con pequeñas alteraciones, los cuales podrían beneficiarse de programas específicos de rehabilitación, y fingidores.

En razón a estos considerandos, este trabajo tuvo como objetivos:

a) La creación de una base de datos en una población adulta sin patología lumbar conocida, que integrase valores dinamométricos y electromiográficos de musculatura lumbar y abdominal durante contracciones isométricas en los tres ejes del espacio.

b) Determinar los mismos patrones en una población adulta con patología lumbar o lumbosacra conocida.

c) Determinar la fiabilidad de los datos obtenidos a partir de los métodos citados para detectar fingidores.

## MATERIAL Y MÉTODO

### Población

El estudio se llevó a cabo en las instalaciones del Instituto Canario de Ortopedia y Traumatología, con una población total de 91 personas distribuidas en tres grupos:

1. **Grupo control:** constituido por 36 voluntarios con una edad media de 38 años (límites entre 20 y 65). La condición para ser incluido en este grupo fue que no hubiese antecedentes de patología lumbar conocida ni haber referido dolor lumbar o dorsolumbar en los últimos 12 meses.

2. **Grupo de fingidores:** integrado por 16 voluntarios con una edad media de 42 años (límites entre 22 y 66). Al igual que en el caso anterior, la condición para ser incluido en este grupo fue la ausencia de patología lumbar conocida o dolor en esa región durante los últimos 12 meses.

3. **Grupo patológico:** formado por 39 pacientes que habían acudido al ICOT para consultar sobre dolor de origen lumbar y que no estuviesen inmersos en algún tipo de reclamación legal como consecuencia del mismo. La edad media de este grupo fue de 40 años, con límites entre 19 y 66. La distribución por entidades nosológicas fue de 24 lumbalgias inespecíficas, 4 lumbalgias de esfuerzo, 4 lumbartrosis y 7 hernias discales. El diagnóstico de lumbalgia inespecífica se alcanzó en aquellos pacientes que aquejaban dolor lumbar de origen y causa desconocidos y las pruebas complementarias no evidenciaron una patología concreta. El diagnóstico de lumbalgia de esfuerzo se llevó a cabo cuando no se reconoció una causa anatomopatológica concreta, y el dolor sobrevino agudamente como consecuencia de un esfuerzo. El diagnóstico de lumbartrosis se alcanzó por la presencia de signos artrósicos radiológicos en las carillas articulares intervertebrales. Los pacientes con hernia discal lumbar fueron diagnosticados mediante resonancia magnética.

Para comprobar que los tres grupos fueron homogéneos con respecto a la edad se aplicaron test de normalidad (Kolmogorov-Smirnov) y homocedasticidad (Levene), no existiendo diferencias significativas entre los mismos.

### Equipo

Para la determinación de la fuerza media realizada en los tres ejes de movimiento durante los

ejercicios isométricos se utilizó un dinamómetro triaxial: la isoestación B-200 (Isotechnologies Inc., Hillsborough, NC). Los datos recogidos se analizaron con el software facilitado por el fabricante: B-200 System Software v.2.0.

La actividad muscular se determinó con un electromiógrafo de superficie de cuatro canales: Mega 3000P® (Mega Electronics Ltd, Kuopio, Finlandia). Se emplearon electrodos autoadhesivos (Ag-AgCl). Los datos recogidos se analizaron con el software facilitado por el fabricante: ME3000P v.1.5. Para evaluar la actividad muscular se utilizó una señal RMS-EMG con tiempo constante de 0,1 s y una frecuencia de 1.000Hz.

### Protocolo

Tras la realización de una detallada historia clínica y exploración, incluyendo determinación de peso y altura, se colocó a los pacientes un par de electrodos sobre la musculatura erectora lumbar y sobre los músculos oblicuos del abdomen bilateralmente. Para recoger la actividad muscular de los erectores lumbares se colocó un electrodo a cada lado de la apófisis espinosa de L2 y L3, situados a 3 cm transversalmente a las mismas. El electrodo neutro se colocó a 3 cm equidistante a los dos anteriores, bilateralmente. La actividad de los oblicuos se obtuvo mediante dos electrodos colocados bilateralmente en un punto medio entre la cresta iliaca y la última costilla, separados 2 cm entre ellos. En este caso el electrodo neutro se colocó igualmente a 3 cm equidistante de cada par de los otros electrodos.

Con los electrodos conectados al electromiógrafo portátil el paciente fue colocado en la isoestación B-200® y fijado mediante correas para asegurar una posición estandarizada, de tal forma que su cresta iliaca estuviera alineada con el eje de flexo-extensión del dinamómetro. La isoestación B-200® fue bloqueada para evitar el movimiento, con lo que la fuerza ejercida por el paciente se desarrolló en condiciones isométricas. Éste fue invitado a desarrollar su fuerza máxima durante cinco segundos en flexión ventral y dorsal, rotación derecha e izquierda y flexión lateral derecha e izquierda, dejando cinco segundos de descanso entre ellas e iniciando cada movimiento en posición neutra. La fuerza media y la señal electromiográfica fueron recogidas simultáneamente para cada grupo muscular durante cada contracción en los distintos planos.

Los pacientes del grupo control y patológico fueron testados en una ocasión. Los pacientes del grupo fingidor fueron testados en tres ocasiones.

A éstos se les pidió que ejecutasen la prueba a pleno rendimiento en una o dos ocasiones (a su elección), intentando falsear el resultado en el resto, simulando una lumbalgia. Los sujetos anotaron en una ficha, que se mantuvo en sobre cerrado hasta la valoración final, si cada prueba fue efectuada o no a su máxima capacidad. En el momento de la valoración estadística, los resultados de las pruebas realizadas a máximo rendimiento fueron incluidos entre los del grupo control. Los de las pruebas autoconsideradas como falseadas fueron incluidas en un grupo aparte para el estudio comparativo.

**Análisis estadístico**

Se llevó a cabo con el programa SPSS® (Statistical Package for Social Sciences), versión 7.5 para Windows. Para los estudios comparativos se aplicó una T de Student para muestras independientes y análisis de la varianza. Se consideraron significativos valores de *p* menores de 0,05.

**RESULTADOS**

Los resultados mostraron que las poblaciones fueron homogéneas en cuanto a edad, peso, altura e índice de masa corporal, no existiendo diferencias significativas entre los tres grupos al considerar estos parámetros.

Los valores absolutos de la fuerza media ejercida por los pacientes de los tres grupos en los

distintos ejes del espacio se muestran pormenorizados en la Tabla I. En ella puede comprobarse que las diferencias más llamativas se establecen en la flexión del tronco, donde los sujetos normales desarrollaron un 23% más que los pacientes con patología lumbar y un 64% más que los fingidores, y que los segundos realizaron un 41% más fuerza que los últimos, siendo todas estas diferencias claramente significativas. Por el contrario, no hubo diferencias significativas en los resultados de la fuerza apreciada en el resto de los movimientos entre los individuos normales y los patológicos, si bien éstos siempre desarrollaron algo menos fuerza que los otros, salvo en la rotación derecha. Sin embargo, los pacientes del grupo fingidor desarrollaron una fuerza significativamente menor que los de los grupos anteriores en todos los ejes del espacio, con diferencias que oscilaron entre el 35 y el 60%. En este sentido, es importante señalar que el límite superior del intervalo de confianza al 95% en el grupo fingidor no alcanzó nunca el límite inferior de dicho intervalo de confianza en los otros dos grupos.

Al considerar la actividad de la musculatura extensora durante la realización de los ejercicios (Tabla II) pudo comprobarse que estos músculos mostraron una actividad en flexión algo mayor en el grupo de normales que en los otros dos grupos, siendo prácticamente inexistentes las diferencias entre patológicos y fingidores. Las diferencias fueron algo mayores en la actividad de dicha musculatura durante la extensión del tronco, especialmente entre el grupo de normales y los otros dos. Aunque los patológicos mostraron algo más de actividad que los fingidores durante

**TABLA I. Valores medios y desviación típica de la fuerza isométrica media (Nm) en cada movimiento para los tres grupos. IC: intervalo de confianza al 95%. T de Student para muestras independientes**

	Fuerza flex.	Fuerza ext.	Fuerza rot. dcha.	Fuerza rot. izq.	Fuerza later. dcha.	Fuerza later. izq.
Normal (SD)	80,83 (39,68)	50,38 (34,85)	40,48 (23,64)	38,32 (20,42)	81,06 (35,97)	78,73 (36,73)
IC 95%	68,46-93,20	39,52-61,24	33,12-47,85	31,96-44,68	69,85-92,27	67,29-90,18
Patol. (SD)	62,30 (38,51)	41,96 (25,70)	41,48 (17,64)	37,88 (17,43)	70,83 (31,85)	70,79 (36,05)
IC 95%	49,07-75,52	32,99-50,93	35,51-47,44	31,98-43,78	60,06-81,61	58,59-82,99
Fingidor (SD)	37,31 (26,57)	25,76 (18,21)	20,60 (9,91)	18,95 (9,93)	37,43 (25,35)	38,58 (27,35)
IC 95%	27,20-47,42	18,83-32,69	16,83-24,37	15,18-22,73	27,79-47,07	28,18-48,99

Al comparar normales vs. patológicos: a: *p* < 0,05; b: *p* < 0,01; c: *p* < 0,001  
 Al comparar normales vs. fingidores: x: *p* < 0,05; y: *p* < 0,01; z: *p* < 0,001  
 Al comparar patológicos vs. fingidores: l: *p* < 0,05; m: *p* < 0,01; n: *p* < 0,001

**TABLA II. Valores medios y desviación típica de actividad electromiográfica (mV) registrada para los músculos erectores lumbares en cada movimiento para los tres grupos. IC: intervalo de confianza al 95%. T de Student para muestras independientes**

	FLEXIÓN		EXTENSIÓN		ROTACIÓN DCHA.		ROTACIÓN IZDA.		FLEX. LAT. DCHA.		FLEX. LAT. IZDA.	
	Erect. dcha.	Erect. izq.	Erect. dcha.	Erect. izq.	Erect. dcha.	Erect. izq.	Erect. dcha.	Erect. izq.	Erect. dcha.	Erect. izq.	Erect. dcha.	Erect. izq.
Normal (SD)	10,95 (9,61)	12,22 (14,84)	49,52 (55,82)	43,22 (45,44)	26,62 (22,46)	32,60 (29,36)	27,57 (23,32)	24,57 (12,41)	37,43 (25,17)	13,22 (18,37)	11,40 (14,24)	35,92 (26,45)
IC 95%	7,88-14,02	7,48-16,97	31,67-67,38	28,69-57,76	19,44-33,81	23,21-41,99	20,12-35,03	20,60-28,54	29,27-45,60	7,35-19,10	6,85-15,95	27,46-44,38
Patol. (SD)	5,26 (5,65)	8,43 (23,58)	28,54 (22,53)	32,76 (25,30)	20,91 (17,42)	20,50 (24,09)	17,00 (14,74)	22,86 (23,40)	28,61 (19,93)	7,77 (11,52)	9,32 (10,44)	28,00 (22,28)
IC 95%	3,29-7,23	0,33-16,53	20,55-36,53	23,94-41,59	14,93-26,90	12,35-28,65	11,86-22,14	14,82-30,89	21,54-35,67	3,81-11,73	5,49-13,15	20,22-35,77
Fingidor (SD)	7,8 (3,7)	11,65 (5,47)	22,07 (26,88)	30,17 (51,10)	14,21 (24,22)	26,86 (64,22)	11,44 (21,57)	30,24 (62,13)	23,44 (29,64)	22,79 (64,89)	8,65 (22,44)	37,38 (62,40)
IC 95%	0,09-15,63	0,43-22,87	11,84-32,29	10,73-49,61	4,99-23,42	2,43-51,29	3,25-19,65	6,61-53,87	12,17-34,72	1,86-47,45	0,12-17,19	13,64-61,11

Al comparar normales vs. patológicos: a: *p* < 0,05; b: *p* < 0,01; c: *p* < 0,001  
 Al comparar normales vs. fingidores: x: *p* < 0,05; y: *p* < 0,01; z: *p* < 0,001  
 Al comparar patológicos vs. fingidores: l: *p* < 0,05; m: *p* < 0,01; n: *p* < 0,001

**TABLA III. Valores medios y desviación típica de actividad electromiográfica (mV) registrada para los músculos abdominales oblicuos en cada movimiento para los tres grupos. IC: intervalo de confianza al 95%. T de Student para muestras independientes**

	FLEXIÓN		EXTENSIÓN		ROTACIÓN DCHA.		ROTACIÓN IZDA.		FLEX. LAT. DCHA.		FLEX. LAT. IZDA.	
	Oblicuo dcho.	Oblicuo izq.	Oblicuo dcha.	Oblicuo izq.	Oblicuo dcha.	Oblicuo izq.	Oblicuo dcha.	Oblicuo izq.	Oblicuo dcha.	Oblicuo izq.	Oblicuo dcha.	Oblicuo izq.
Normal (SD)	112,35 (102,5)	108,17 (105,17)	36,95 (45,23)	42,05 (38,76)	78,97 (67,59)	78,97 (76,90)	73,65 (74,32)	98,77 (83,83)	122,67 (115,75)	36,65 (45,99)	31,80 (44,34)	106,84 (90,29)
IC 95%	79,55-145,15	74,54-141,81	22,48-51,41	29,65-54,44	57,36-100,59	54,38-103,57	49,88-97,42	71,96-125,58	85,65-159,69	21,94-51,36	17,62-45,98	77,58-136,11
Patol. (SD)	52,79 (39,32)	61,58 (64,20)	28,27 (26,82)	28,73 (22,91)	90,06 (77,55)	49,77 (31,17)	46,53 (36,21)	80,51 (45,44)	81,81 (50,24)	28,20 (41,36)	21,47 (18,95)	75,23 (48,37)
IC 95%	38,62-66,97	38,81-84,34	18,25-38,28	20,60-36,85	62,10-118,02	39,06-60,48	33,48-59,58	64,90-96,12	63,70-99,92	13,99-42,41	14,63-28,30	58,61-91,84
Fing. (SD)	41,79 (41,39)	37,65 (45,06)	16,86 (17,15)	20,31 (23,17)	37,41 (26,11)	34,76 (35,16)	32,38 (31,27)	19,83 (14,88)	62,72 (61,27)	12,96 (14,04)	12,55 (15,91)	38,84 (43,51)
IC 95%	26,05-57,54	20,51-54,79	10,34-23,39	11,50-29,12	27,48-47,35	21,38-48,13	20,48-44,27	14,17-25,49	39,41-86,03	7,62-18,30	6,50-18,60	22,29-55,39

Al comparar normales vs. patológicos: a: *p* < 0,05; b: *p* < 0,01; c: *p* < 0,001  
 Al comparar normales vs. fingidores: x: *p* < 0,05; y: *p* < 0,01; z: *p* < 0,001  
 Al comparar patológicos vs. fingidores: l: *p* < 0,05; m: *p* < 0,01; n: *p* < 0,001

este movimiento, las diferencias fueron mínimas y no significativas.

La actividad de los erectores derechos durante la rotación derecha fue menor que la de sus contralaterales y la de éstos menor que la de aquellos durante la rotación izquierda en el grupo de individuos normales. Sin embargo, en el grupo de patológicos, los erectores derechos mostraron mayor actividad que los izquierdos durante la rotación derecha y éstos mayor que la de aquellos durante la rotación izquierda. Por el contrario, en el grupo de fingidores sucedió como en el control, apreciándose mayor actividad de los erectores derechos durante la rotación izquierda y de los erectores izquierdos durante la rotación derecha. La diferencia estribó en que los valores de éstos fueron claramente inferiores a los del grupo control, si bien sólo fueron significativas las diferencias del lado derecho.

Durante el movimiento de lateralización derecha los erectores derechos mostraron claramente mayor actividad que los izquierdos en el grupo control, al contrario de lo que sucedió durante la lateralización izquierda. Estos hallazgos coincidieron en los otros dos grupos, si bien en el grupo de fingidores la distribución fue mucho más anárquica.

La actividad de la musculatura oblicua durante la flexión mostró claras y significativas diferencias entre el grupo control y los otros dos (Tabla III), alcanzando más del doble en el primero con respecto a éstos (diferencias altamente significativas). El grupo patológico evidenció, asimismo, mayor actividad que el grupo de fingidores, si bien las diferencias sólo fueron significativas en los oblicuos izquierdos. Durante la extensión se apreció la misma tendencia, con mayor actividad en el grupo normal, luego en el patológico y luego en el fingidor. Sin embargo, las diferencias sólo fueron significativas entre el normal y el fingidor.

Durante las rotaciones, en el grupo normal, los oblicuos homolaterales al sentido de la rotación mostraron algo más de actividad que sus contralaterales. En el grupo fingidor sucedió lo mismo en la rotación derecha, pero lo contrario en la izquierda. Sin embargo, en el grupo patológico, durante la rotación derecha los oblicuos derechos mostraron claramente mayor actividad que los izquierdos, al contrario de lo que sucedió durante la rotación izquierda. Al considerar las diferencias entre los distintos grupos, los normales y patológicos mostraron claramente mayor actividad que los fingidores, siendo los valores similares entre los dos primeros.

Durante las lateralizaciones, todos los grupos mostraron mayor actividad de los oblicuos dere-

chos durante la lateralización derecha y de los oblicuos izquierdos durante la lateralización izquierda. Sin embargo, tanto en el grupo de normales como en el de patológicos, la musculatura evidenció una mayor y significativa actividad que sus homónimos en el grupo fingidor.

## DISCUSIÓN

La obtención de una alta fiabilidad diagnóstica con el uso de aparatos dinamométricos en la valoración de las lumbalgias no es aceptada por todo el mundo. Para algunos autores su reproducibilidad es muy elevada (1) y para otros escasa (2). Sin embargo, los resultados de la literatura no pueden ser comparados entre sí debido a la gran variabilidad en la metodología empleada. Algunas pruebas se realizan en posición sedente (19, 20) y otras en bipedestación (3, 21, 22), mostrando diferencias importantes entre sus resultados. Por otro lado, existe una gran variedad de aparatos empleados para la determinación de la fuerza muscular. No obstante, la reproducibilidad de los resultados cuando se utiliza un mismo equipo y la misma metodología es muy elevada, tanto en la población sana como en la de patología lumbar, lo que justifica el uso de esta tecnología como arma diagnóstica (21, 23).

Nuestros resultados mostraron valores dinamométricos discretamente superiores para la población normal, con respecto a la patológica, en todos los ejes del espacio, si bien sólo fueron significativas las diferencias referidas a la flexión del tronco. Entre los antecedentes encontrados en la literatura se aprecia que la fuerza isométrica máxima y media de flexión y extensión en los pacientes con dolor de espalda, está comprendida entre el 45-55% y el 43-53%, respectivamente, de la población normal (19). Igualmente, Sánchez Villares y cols. (24) apreciaron diferencias significativas en la fuerza isométrica de flexores y extensores entre distintas poblaciones ocupacionales. Estos autores observaron, asimismo, que los individuos con dolor evidenciaban menor fuerza isométrica que el resto en los tres ejes del espacio, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. No hemos hallado otras referencias respecto a diferencias en la fuerza isométrica de los otros grupos musculares entre poblaciones sanas y patológicas.

La población de nuestro estudio mostró valores de fuerza isométrica flexora del tronco superiores a los de la fuerza extensora en todos los grupos estudiados. Ello coincide, aunque en pro-

porciones algo mayores, con los hallazgos de Sánchez Villares y cols. (24), y es contrario a lo apreciado por Gómez y cols. (3) y Marshall y Masset (22). Dado que en todos estos trabajos se empleó la isoestación B-200® para la determinación de la fuerza, las diferencias podrían ser debidas a que no se estudiaron separadamente los sexos (25) o a la distinta ocupación de las poblaciones testadas.

La electromiografía superficial informa de la actividad muscular global (26). El grado de fiabilidad de estas determinaciones, comprobado mediante electromiografía profunda, es muy elevada (27-29). Los patrones electromiográficos de la musculatura erectora lumbar han sido los más estudiados en la literatura. Los patrones electromiográficos durante la flexo-extensión del tronco son muy parecidos en los diferentes niveles de la columna lumbar (30). Sin embargo, durante el ejercicio dinámico del tronco la musculatura lumbar a nivel L5 se fatiga más que a nivel L3 y L1 (31).

La mayoría de los estudios electromiográficos de la musculatura del tronco se ha efectuado en condiciones dinámicas, fundamentalmente flexo-extensión. En nuestro estudio se determinó la actividad de la musculatura en condiciones isométricas por ser la que puede valorar dicha actividad durante la contracción máxima y, por tanto, permite correlacionarla con la fuerza máxima obtenida con respecto a los tres ejes del espacio.

La actividad de la musculatura extensora en la población normal de nuestro estudio evidenció mayor actividad que en el grupo de patológicos en todos los ejes. Ello coincide con lo observado por otros autores, si bien estudiando únicamente la actividad erectora lumbar durante la extensión isométrica (32, 33). No hemos encontrado referencias a estudios comparativos entre población sana y patológica valorando la actividad muscular durante contracciones en los otros ejes del espacio.

Lofland y cols. (34) analizaron simultáneamente la fuerza máxima y la actividad electromiográfica de la musculatura erectora lumbar durante la contracción isométrica en los tres ejes del espacio en una población sin patología. Estos autores observaron que durante la flexión y extensión isométrica existe una simetría en la activación muscular erectora lumbar entre el lado derecho y el izquierdo. Sin embargo, durante la rotación y flexión lateral existe un predominio de la actividad de la musculatura ipsilateral en comparación con la musculatura contralateral. Estos hallazgos coinciden con lo apreciado en nuestro estudio, salvo que en el mismo no se apreciaron diferencias entre los erectores ipsi y contralaterales durante las contracciones rotadoras.

La actividad de la musculatura oblicua en nuestro estudio fue igualmente mayor en la población sana que en la patológica en los tres ejes del espacio. En ambas poblaciones, la actividad de los oblicuos superó a la de los erectores, salvo durante la extensión. McGill (35) apreció igualmente una mayor actividad de los oblicuos que de los erectores lumbares durante contracciones isométricas de la rotación del tronco en una población sana. En el grupo de patológicos de nuestro estudio los oblicuos ipsilaterales mostraron mayor actividad que sus contralaterales durante las rotaciones, mientras que la actividad fue similar en ambos oblicuos en la población sana. Dado que los valores en este grupo fueron mayores que los del grupo con patología, ello sugiere que en los pacientes afectados de lumbalgia se produce una inhibición de la musculatura oblicua contralateral a la rotación.

La relación entre la actividad de la musculatura oblicua y erectora lumbar durante la contracción isométrica flexora del tronco en nuestro estudio fue similar (aproximadamente 10:1) en la población sana y patológica. Únicamente durante estas contracciones la actividad de ambos grupos musculares fue significativamente superior en el grupo de individuos sanos. La combinación de valores de fuerza isométrica máxima con la actividad muscular observada sugiere que debería dedicarse una atención especial a la reeducación de la musculatura oblicua abdominal en pacientes afectados de lumbalgia. En este sentido, Tan y cols. (36) publicaron, sin dar datos numéricos, que dicha musculatura sólo se activa durante la extensión del tronco cuando se realiza una contracción isométrica máxima.

Los hallazgos observados en el grupo de fingidores de nuestro estudio permiten sugerir que la combinación de dinamometría isométrica y electromiografía superficial llevada a cabo en el mismo puede jugar un papel importante en la detección de pacientes que aquejan lumbalgia de forma engañosa. Para dar validez a este grupo se eligió a personas sin patología a las que se pidió que de las pruebas efectuadas, al menos una fuese realizada fingiendo un dolor lumbar inexistente. De esta forma pudimos obtener datos de la fuerza y actividad muscular real cuando efectuaron la prueba a pleno rendimiento y cuando la ejecutaron intentando engañar.

Las diferencias apreciadas, especialmente las que mostraron clara significación estadística, entre este grupo y el grupo de población normal y patológica permiten indicar que los pacientes que intentan fingir lumbalgia presentan características diferenciales específicas en estas pruebas. En es-

te sentido, llama la atención que el fingimiento se traduce en una disminución marcada de la fuerza isométrica en todos los ejes del espacio, cosa que no sucede en los pacientes con lumbalgia real, los cuales presentan una fuerza rotatoria del tronco prácticamente igual a los de la población normal y, aunque disminuye algo la fuerza en extensión y lateralizaciones con respecto a este grupo, no lo hace marcadamente como cuando se finge el dolor. Aunque no hemos encontrado antecedentes en la literatura al respecto, parece lógico que los individuos que realizan la prueba fingiendo lumbalgia realicen menos fuerza en todos los ejes en los que puede moverse el tronco.

La actividad eléctrica de la musculatura erectora lumbar durante las pruebas en las que se fingió la lumbalgia mostró otro dato especialmente llamativo. Aunque en valores absolutos no pudo diferenciarse la mayoría de resultados de los obtenidos en la población con lumbalgia verdadera, los fingidores no pudieron remedar la inversión en la actividad de esta musculatura que mostraron los patológicos durante la fuerza en rotación. Al igual que sucediera con la población normal, el grupo de fingidores mostró mayor actividad de los erectores contrarios al sentido de la rotación, cosa totalmente opuesta a lo mostrado por el grupo de patológicos, en los que la mayor actividad eléctrica correspondió a los erectores homolaterales a la rotación. Dado que esta situación probablemente se produce involuntariamente como mecanismo compensador por el dolor, parece lógico que no se produzca cuando éste no está realmente presente.

La actividad eléctrica de la musculatura oblicua mostró, asimismo, características diferentes entre el grupo de fingidores y el de patológicos. En el primero, durante los movimientos de rotación, la intervención de los oblicuos derechos e izquierdos fue similar, al igual que ocurriera con el grupo de individuos normales. Sin embargo, en la población patológica los oblicuos homolaterales al sentido de la rotación se activan claramente más que los contralaterales, actividad probablemente refleja y que tampoco puede ser imitada por los fingidores.

Aunque el número de individuos en cada grupo no fue el mismo y la causa de la lumbalgia fue muy heterogénea, creemos que los resultados obtenidos en este estudio, soportado por la fuerte significación estadística de las diferencias, alientan a emplear la combinación de dinamometría isométrica y electromiografía superficial de musculatura lumbar para descartar el engaño en pacientes que refieren lumbalgia, cuando no se alcanza un diagnóstico preciso y la clínica es dudosa.

### Agradecimientos

Los autores agradecen a la Fundación MAPFRE Medicina la subvención concedida para la realización de éste trabajo.

### BIBLIOGRAFÍA

- RYTOKOSKI U, KARPPI S L, PUUKKA P, et al. Measurement of low back mobility, isometric strength and isoinertial performance with isostation B-200 triaxial dynamometer: reproducibility of measurement and development of functional indices. *J Spinal Disord.* 1994; 7: 54-61.
- DILLARD J, TRAFIMOW J, ANDERSSON G B, et al. Motion of the lumbar spine. Reliability of two measurement techniques. *Spine.* 1991; 16: 321-324.
- GÓMEZ T, BEACH G, COOKE C, et al. Normative database for trunk range of motion, strength, velocity and endurance with the Isostation B-200 Lumbar Dynamometer. *Spine.* 1991; 16: 15-21.
- LEVENE J A, SEEDS R H, GOLDBERG H M, et al. Trends in isodynamic and isometric trunk testing on the Isostation B-200. *J Spinal Disord.* 1989; 2: 20-35.
- PARNIANPOUR M, LI F, NORDIN M, KAHANOVITZ N. A database of isoinertial trunk strength tests against three resistance levels in sagittal, frontal, and transverse planes in normal male subjects. *Spine.* 1989; 14: 409-411.
- GÓMEZ T. Symmetry of lumbar rotation and lateral flexion range of motion and isometric strength in subjects with and without low back pain. *J Orthop Sports Phys Ther.* 1994; 19: 42-48.
- IDOATE GARCÍA V, CIPRIAN CHOCARRO C. Estudio descriptivo de las variables biomecánicas en exploraciones funcionales de columna dorsolumbar mediante isocinético B-200. *MAPFRE MEDICINA.* 1995; 6: 239-243.
- MANDELL P J, WEITZ E, BERNSTEIN J I, et al. Isokinetic trunk strength and lifting strength measures. Differences and similarities between low-back-injured and noninjured workers. *Spine.* 1993; 18: 2491-2501.
- HIRSCH G, BEACH G, COOKE C, et al. Relationship between performance on lumbar dynamometry and Waddell score in a population with low-back pain. *Spine.* 1991; 16: 1039-1043.
- DE LUCA C J. Use of the surface EMG signal for performance evaluation of back muscles. *Muscle Nerve.* 1993; 16: 210-216.
- KRAUSE M, ZIELINSKI M, BEBLO W. Application of electromyography (EMG) in recognition of lumbo-sacral back pain. *Med Pr.* 1992; 43: 499-504.
- SHERMAN R A. Relationships between strength of low back muscle contraction and reported intensity of chronic low back pain. *Am J Physmed.* 1985; 64: 190-200.
- ROY S I-J, DE LUCA C J, SNYDER-MACKLER L, et al. Fatigue, recovery, and low back pain in varsity rowers. *Med Sci Sports Exerc.* 1990; 22: 463-469.
- ARENA J G, SHERMAN R A, BRUNO G M, et al. Temporal stability of paraspinal electromyographic recordings in low back pain and non-pain subjects. *Int J Psychophysiol.* 1990; 9: 31-37.
- PREECE A, WIMALARATNA H, GREEN J, et al. Non-invasive quantitative EMG. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 1994; 34: 81-86.
- CIRIELLO V, SNOOK S. The effect of back belts on lumbar muscle fatigue. *Spine.* 1995; 20: 1271-1278.
- MARRAS W, MIRKA G. Electromyographic studies of the lumbar trunk musculature during the generation of low-level trunk acceleration. *J Orthop Res.* 1993; 11: 811-817.
- MAYER T G, KONDRASKE G, MOONEY V, et al. Lumbar myoelectric spectral analysis for endurance assessment. A comparison of normals with deconditioned patients. *Spine.* 1989; 14: 986-991.
- KUMAR S, DUFRESNE R M, VAN SCHOOR T. Human trunk strength profile in flexion and extension. *Spine.* 1995; 20 (2): 160-168.
- KUMAR S, DUFRESNE R M, VAN SCHOOR T. Human trunk strength profile in lateral flexion and axial rotation. *Spine.* 1995; 20 (2): 169-177.
- ROBINSON M E, GREENE A F, O'CONNOR P, et al. Reliability of lumbar isometric torque in patients with chronic low back pain. *Phys Ther.* 1992; 72 (3): 186-190.
- MALCHAIRE J B, MASSET D F. Isometric and dynamic performances of the trunk and associated factors. *Spine.* 1995; 20: 1649-1656.
- HUTTEN M M, HERMENS H J. Reliability of lumbar dynamometry measurements in patients with chronic low back pain with test-retest measurements on different days. *Eur Spine J.* 1997; 6 (1): 54-62.
- SÁNCHEZ-VILLARES M T, BOROBIA C, PÉREZ M. Estudio ergonómico de la columna vertebral mediante valoración isométrica-isotónica en una población con riesgo lesional de espalda. *MAPFRE MEDICINA.* 1999; 10: 17-23.
- NEWTON M, WADDELL G. Strength testing with isomachines. Part 1: Review of a decade of a scientific evidence. *Spine.* 1993; 18 (7): 801-811.
- KASMAN G S, CRAM J R, WOLF S L. *Clinical applications in surface electromyography: An Aspen Publication, 1997.* Gaithersburg: Aspen Publisher Inc, 1998; 321-329.
- CRAM J R, LLOYD J, CAHN T S. The Reability of EMG Muscle Scanning. *International Journal of Psychosomatics.* 1990; 37: 68-72.
- GIROUX B, LAMONTAGNE M. Comparisons between surface electrodes and intramuscular wire electrodes in isometric and dynamic conditions. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 1990; 30: 397-405.
- ÖBERG T, SANDSJÖ L, KADEFORS R. Arm movement and EMG mean power frequency in the trapezius muscle: a comparison between surface and intramuscular recording techniques. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 1992; 32: 87-96.
- SIHVONEN T, PARTANEN J, HANNINEN O. Averaged (rms) surface EMG in testing back function. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 1988; 28: 335-339.
- LEE C, MINAMITANI H, JU K, WAKANO K, et al. Fatigue evaluation of lumbar muscles during repeated dynamic trunk exercise. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 1996; 36: 237-245.
- ALEXIEV A R. Some differences of the electromyographic erector spinae activity between normal subjects and low back pain patients during the generation of isometric trunk torque. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 1994; 34: 495-499.
- CASSISI J E, ROBINSON M E, O'CONNOR P, et al. Trunk strength and lumbar paraspinal muscle activity during isometric exercise in chronic low back pain patients and controls. *Spine.* 1993; 18: 245-251.
- LOFLAND K R, MUMBY P B, CASSISI J E. Assessment of lumbar EMG during static and dynamic activity in pain-free normals: Implications for muscle scanning protocols. *Biofeedback and Self-Regulation.* 1995; 20: 3-18.
- MCGILL S M. Electromyographic activity of the abdominal and low back musculature during the generation of isometric and dynamic axial trunk torque: Implications for lumbar mechanics. *Journal of Orthopaedic Research.* 1991; 9: 91-103.
- TAN J C, PARNIANPOUR M, NORDIN M, et al. Isometric maximal and submaximal trunk extension at different flexed position in standing. *Spine.* 1993; 18 (16): 2480-2490.

# Efecto de la fluoxetina y GBR 12909 frente a la neurotoxicidad inducida por MDMA («éxtasis») en rata y ratón

## Effect of fluoxetine and GBR 12909 against MDMA («ecstasy»)-induced neurotoxicity in rat and mouse

Instituto de Farmacología y Toxicología (CSIC-UCM)  
Facultad de Medicina  
Madrid

Colado Megía M. I.  
Esteban Barrios B.  
Camarero Jiménez J.  
O'Shea Gaya E.

### RESUMEN

Este estudio enfatiza las diferencias sustanciales que existen entre el efecto neurotóxico de MDMA en ratones y ratas. En la rata, MDMA es una neurotoxina específica que actúa sobre los terminales nerviosos serotoninérgicos, dejando intacto el contenido dopaminérgico cerebral. En ratón sucede lo contrario. En ratas, el inhibidor de la recaptación de serotonina fluoxetina protege frente al daño inducido por MDMA en los terminales nerviosos serotoninérgicos. En el ratón, el inhibidor de la recaptación de dopamina GBR 12909 protege frente a la neurotoxicidad de los terminales nerviosos dopaminérgicos. Estos datos indican que el sistema de transporte de serotonina y dopamina es esencial para el desarrollo de la lesión neuronal que provoca la MDMA a largo plazo en el cerebro de la rata y del ratón. Finalmente, los cambios agudos inducidos por MDMA sobre la temperatura corporal, específicamente la hipertermia aguda, no parece ser un factor determinante en el desarrollo del efecto neurodegenerativo que produce la MDMA en roedores.

**Palabras clave:** MDMA, neurotoxicidad, fluoxetina, GBR 12909, serotonina, temperatura, rata, ratón.

Colado Megía M I, Esteban Barrios B, Camarero Jiménez J, O'Shea Gaya E  
Efecto de fluoxetina y GBR 12909 frente a la neurotoxicidad por MDMA («éxtasis») en rata y ratón  
*Mapfre Medicina*, 2001; 12: 250-260

### ABSTRACT

The current study emphasizes the substantial differences between the neurotoxic effect of MDMA in mice and rats. In rats, MDMA is a fairly specific neurotoxin at 5-HT nerve endings, leaving brain dopamine content intact. In mice, the reverse is true. In rats, the 5-HT uptake inhibitor, fluoxetine, protects against MDMA-induced damage to serotonin nerve terminals. In mice, the dopamine uptake inhibitor, GBR 12909, protects against neurodegeneration of dopamine neurons. These data indicate that serotonin and dopamine transport are essential for the development of subsequent neuronal damage induced by MDMA in the brain of rats and mice. Finally, the MDMA-induced acute changes in body temperature, specifically acute hyperthermia, appear to have little if any role in the neurodegenerative process exerted by MDMA in rodents.

**Key words:** MDMA, neurotoxicity, fluoxetine, GBR 12909, serotonin, temperature, rat, mouse.

Colado Megía M I, Esteban Barrios B, Camarero Jiménez J, O'Shea Gaya E  
Effect of fluoxetine and GBR 12909 against MDMA («ecstasy»)-induced neurotoxicity in rat and mouse  
*Mapfre Medicina*, 2001; 12: 250-260

### Correspondencia:

M.<sup>a</sup> Isabel Colado Megía  
Instituto de Farmacología y Toxicología (CSIC-UCM)  
Facultad de Medicina  
Avda. Complutense, s/n  
28040 Madrid

### Fecha de recepción: 3 de mayo de 2000

Este trabajo ha sido realizado con la Ayuda a la Investigación 1998-1999 de la Fundación MAPFRE Medicina.

### INTRODUCCIÓN

La 3,4-metilenodioximetanfetamina, conocida como MDMA, fue patentada en 1914 y utilizada durante cierto tiempo como complemento farmacológico de la psicoterapia, debido a su capacidad para disminuir la ansiedad y desarticular los mecanismos de defensa psicológicos (1). A partir de las dos últimas décadas, la MDMA, bajo el nombre de «éxtasis», se ha venido empleando cada vez con más frecuencia como droga recreacional de abuso en nuestro entorno social, principalmente por sectores de la población juvenil. El consumo humano de este compuesto es preocupante debido a que estudios recientes procedentes de diversos laboratorios han demostrado que la MDMA, al igual que otros derivados anfetamínicos, es tóxica para el cerebro de diversas especies animales tras su administración única o múltiple (2-5). La MDMA es una neurotoxina que administrada por vía sistémica a ratas, cobayos y diferentes especies de primates no humanos origina, a largo plazo, una degeneración selectiva de los terminales nerviosos serotoninérgicos en diversas regiones cerebrales, sin afectar a las proyecciones dopaminérgicas o noradrenérgicas (6-10). Datos procedentes de nuestro laboratorio (9-16) y de otros (17-20) han demostrado que la MDMA, a dosis que no están alejadas de las que consume el hombre, produce una reducción del contenido indólico y una disminución dosis-dependiente de la densidad de los sitios de recaptación de serotonina una semana después de su administración. Como estos sitios de recaptación están altamente concentrados en los terminales nerviosos que contienen serotonina, su disminución es indicativa de la destrucción de axones y/o terminales serotoninérgicos.

Además, mediante inmunocitoquímica se ha demostrado una vulnerabilidad selectiva de los terminales axónicos serotoninérgicos que pertenecen a fibras provenientes del núcleo dorsal del rafe (21-23). El daño neuronal que provoca la MDMA en el mono es persistente y probablemente permanente puesto que se sigue manifestando siete años después de suprimido el tratamiento (24). En este contexto es interesante mencionar que ensayos clínicos controlados realizados recientemente en exconsumidores habituales de MDMA evidencian la existencia de alteraciones estructurales globales en las neuronas cerebrales que contienen serotonina (25).

Además de estos efectos neuroquímicos a largo plazo, es bien conocido que la administración de MDMA induce, inmediatamente después de la

administración, un incremento masivo en la liberación de serotonina y dopamina en diversas estructuras cerebrales y una respuesta hipertérmica que se desarrolla inmediatamente y que alcanza un pico entre 1,5 y 2 °C una hora después de la inyección (10, 26). El papel que desempeña la hipertermia en la neurotoxicidad de la MDMA continúa siendo materia de controversia. Algunos autores han postulado que la hipertermia es el factor determinante de la neurotoxicidad serotoninérgica inducida por MDMA y que las respuestas térmicas son predictivas, en parte, de la severidad de las reducciones en los marcadores bioquímicos serotoninérgicos (27). Sin embargo, estudios realizados en nuestro laboratorio demuestran que aunque la hipertermia potencia la neurotoxicidad, no es la única causa de la neuropatología ocasionada por MDMA (9, 12, 14).

El mecanismo por el cual la MDMA produce daño neuronal no es del todo conocido. En la rata se ha observado que tras su administración sistémica, la MDMA penetra en los terminales nerviosos serotoninérgicos utilizando, fundamentalmente, el sistema transportador de serotonina (28). En el interior del terminal, la MDMA aumenta la formación de radicales hidroxilo (9, 12, 29) y el grado de peroxidación lipídica (30).

A pesar de la existencia de abundante información sobre los efectos neurotóxicos que origina la MDMA en la rata, son escasos los estudios que evalúan la toxicidad de la MDMA en el ratón. La MDMA, en el ratón, parece comportarse como una neurotoxina dopaminérgica selectiva provocando, a largo plazo, una pérdida mantenida de la concentración de dopamina y de sus metabolitos, los ácidos 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC) y homovanílico (HVA) en el estriado (31-33), sin afectar a los terminales noradrenérgicos o serotoninérgicos. Esta disminución en el contenido catecolítico estriado originada por MDMA en el ratón probablemente está reflejando una degeneración neurotóxica de los terminales nerviosos dopaminérgicos similar a la que ocurre tras la administración de metanfetamina (34, 35).

Podemos afirmar, por tanto, que MDMA, a diferencia de otros derivados anfetamínicos como metanfetamina (36-38), tiene la propiedad de lesionar selectivamente neuronas serotoninérgicas o dopaminérgicas en diferentes especies animales. Este hecho es de gran relevancia desde el punto de vista neurofarmacológico, puesto que nos permite determinar los mecanismos específicos que contribuyen al desarrollo de cada uno de los tipos de lesión neuronal.

El objetivo de este trabajo fue estudiar la capacidad de inhibidores selectivos de la recapta-

ción de 5-HT (fluoxetina) y dopamina (GBR 12909) para prevenir la neurotoxicidad a largo plazo producida por MDMA sobre los terminales serotoninérgicos en la rata y sobre los terminales dopaminérgicos en el ratón. Además, se evaluó el efecto de ambos compuestos sobre la liberación aguda de serotonina y dopamina inducida por MDMA en la rata y en el ratón y sobre la respuesta hipertérmica que se desarrolla inmediatamente después de la administración de la droga.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Animales, compuestos y protocolo experimental

Para estudiar el efecto de fluoxetina sobre la neurotoxicidad serotoninérgica inducida por MDMA se utilizaron ratas macho Dark Agouti (200-250 g, Interfauna) a las cuales se les administró vía intraperitoneal una solución en suero salino de MDMA (15 mg/kg). Esta especie de ratas se ha mostrado más sensible a los efectos tóxicos de diversos derivados anfetamínicos (12, 39, 40). Fluoxetina (10 mg/kg) o suero salino se administraron vía intraperitoneal cinco minutos y 55 minutos después de MDMA.

Para estudiar el efecto de GBR 12909 sobre la neurotoxicidad dopaminérgica inducida por MDMA se utilizaron ratones macho Swiss Webster (30-35 g) a los cuales se les administró vía intraperitoneal una solución en suero salino de MDMA (30 mg/kg) cada tres horas durante tres veces consecutivas. GBR 12909 (10 mg/kg) o salino se administraron vía intraperitoneal 30 minutos antes de cada una de las inyecciones de MDMA (30 mg/kg).

Las ratas se almacenaron en grupos de cinco y los ratones en grupos de diez en condiciones de temperatura constante ( $21 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ ), con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas y con libre acceso a agua y comida.

Se utilizaron los siguientes compuestos: ( $\pm$ ) 3,4-metilenodioximetanfetamina HCl (MDMA, Ministerio de Sanidad), fluoxetina (Lilly, S.A.) y GBR 12909 (R.B.I.). MDMA, fluoxetina y GBR 12909 se disolvieron en 0,9% w/v ClNa (salino) e inyectaron vía intraperitoneal en un volumen de 1 ml/kg en la rata y de 10 ml/kg en el ratón. Los animales controles fueron inyectados con salino. Las dosis se expresan como base libre.

### Medida de la temperatura rectal

La temperatura se midió mediante un termómetro digital (tipo K, Portec, UK) con una resolución de  $\pm 0,1 \text{ }^\circ\text{C}$  y una exactitud de  $\pm 0,2 \text{ }^\circ\text{C}$  acoplado a una sonda (CAC-005 Rodent Sensor) que se insertaba 2 cm en el recto del ratón y 4 cm en el recto de la rata. Durante la medida el animal se sujetó ligeramente con la mano. La lectura se obtuvo durante los diez segundos siguientes a la introducción de la sonda en el recto.

### Medida de la concentración de serotonina, de dopamina y de sus metabolitos en tejido cerebral

Las ratas y los ratones se sacrificaron mediante dislocación cervical y posterior decapitación. Sus cerebros fueron rápidamente extraídos, diseccionándose sobre hielo el hipocampo, el estriado y la corteza. El tejido se homogeneizó en una solución de ácido perclórico (0,02 M) que contenía metabisulfito sódico (0,2%) y cisteína (0,2%) y se centrifugó a 12.000 rpm durante 20 minutos. El pellet se descartó y el sobrenadante se inyectó en un sistema de cromatografía líquida de alta resolución (h.p.l.c.) para la cuantificación de serotonina, ácido 5-hidroxi-indol acético (5-HIAA), dopamina y ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC). La fase móvil consistió en una mezcla de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (0,05 M), ácido octanosulfónico (0,16 mM), EDTA (0,1 mM) y metanol (16%), ajustada a pH 3 con ácido fosfórico, filtrada y desgasificada. El flujo fue de 1 ml/min y el potencial del electrodo de trabajo + 0,8 V.

El sistema de h.p.l.c. consistió en una bomba (Waters 510) unida a un inyector automático (capacidad máxima de carga 200  $\mu\text{l}$ , Waters 712 WISP), una columna de acero inoxidable de fase reversa (Spherisorb ODS2, 5  $\mu\text{m}$ , 150 x 4,6 mm) con una precolumna y un detector electroquímico (Waters M460). La corriente producida se monitorizó mediante un integrador (Waters M745).

### Implantación de una sonda de microdialisis en el hipocampo

Las ratas se anestesiaron con pentobarbital (Euta-Lender, 40 mg/kg) y se colocaron en un aparato de estereotaxia Kopf con la barra de los incisivos situada 3,3 mm por debajo de la línea interaural. Las sondas de diálisis (3,5 mm longitud x 200  $\mu\text{m}$  de diámetro interno; membrana Cuprohan) se implantaron en el hipocampo derecho según las siguientes coordenadas: + 2,2 mm desde

la línea interaural, -4,3 mm lateral y -8,0 mm por debajo de la superficie del cerebro (41). Las sondas se fijaron a la superficie cerebral siguiendo la técnica descrita por Baldwin *et al.* (42).

### Medida de la concentración de serotonina en el dializado hipocampal

A las 24 horas de la implantación, las sondas se perfundieron con líquido cefalorraquídeo artificial (KCl: 2,5 mM; NaCl: 125 mM;  $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ : 1,18 mM;  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ : 1,26 mM) a un flujo de 1  $\mu\text{l min}^{-1}$  y las muestras se recogieron cada 30 minutos en tubos que contenían 5  $\mu\text{l}$  de una solución compuesta de  $\text{HClO}_4$  (0,01 M), cisteína (0,2%) y metabisulfito sódico (0,2%). Tras un período de equilibrio de 60 minutos se recogieron tres muestras, consideradas como basales, e inmediatamente después se inyectó vía intraperitoneal la MDMA (15 mg/kg), continuándose con la recogida de las muestras durante seis horas.

En el dializado se determinó la concentración de serotonina mediante h.p.l.c. con detección coulométrica. La fase móvil consistió en una mezcla de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (0,05 M), ácido octanosulfónico (0,1 mM), EDTA (0,1 mM) y metanol (16%), ajustada a pH 3 con ácido fosfórico, filtrada y desgasificada. El flujo fue de 1 ml  $\text{min}^{-1}$ .

El sistema de h.p.l.c. consistió en una bomba (Waters 510) unida a un inyector manual (capacidad máxima de carga 20  $\mu\text{l}$ , Rheodyne), una co-

lumna de acero inoxidable de fase reversa (Spherisorb ODS2, 5  $\mu\text{m}$ , 150 x 4,6 mm) con una precolumna y un detector electroquímico (Coulchem 5100, ESA) con una célula analítica (5011, ESA). El potencial del electrodo de trabajo se estableció en 400 mV, con una ganancia de 500 nA. La corriente producida se monitorizó mediante un paquete informático de tratamiento de datos de cromatografía (AXXIOM 747).

### Análisis estadístico de los resultados

Los datos se analizaron mediante un ANOVA de una vía seguido del test de Tukey para comparaciones múltiples cuando el valor de *F* obtenido era significativo.

## RESULTADOS

### Neurotoxicidad de MDMA en la rata

#### Efecto de fluoxetina y MDMA sobre la concentración indólica siete días más tarde

MDMA (15 mg/kg, i.p.) originó, una semana después de su administración, una pronunciada disminución en la concentración de serotonina y de su metabolito 5-HIAA en la corteza cerebral de la rata (Figura 1).

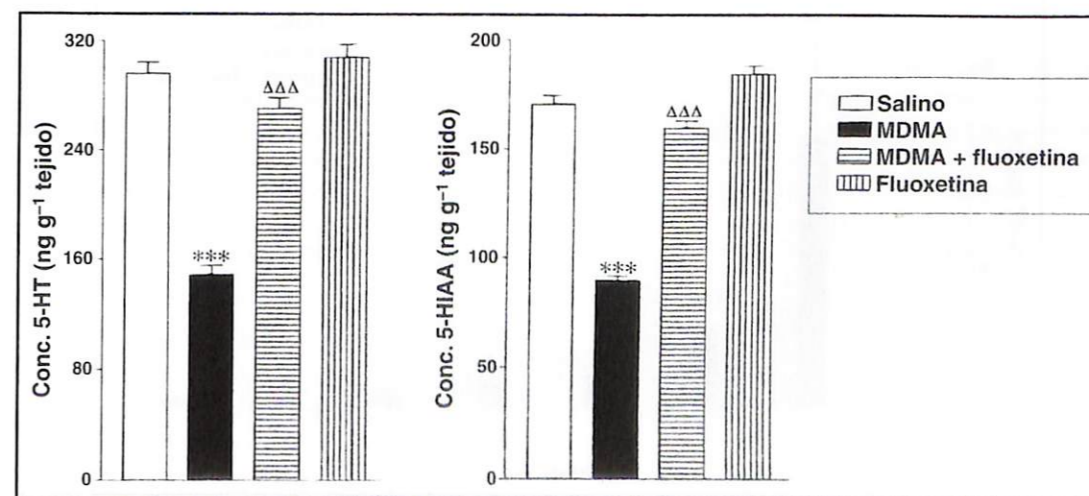


Figura 1. Efecto de la fluoxetina (10 mg/kg, i.p.) sobre los cambios a largo plazo inducidos por MDMA (15 mg/kg, i.p.) en la concentración de serotonina (5-HT) y ácido 5-hidroxi-indol acético (5-HIAA) en la corteza de la rata. Fluoxetina o salino se inyectaron cinco minutos y 55 minutos después de MDMA o salino. Los animales se sacrificaron siete días después del tratamiento. Los resultados representan la media  $\pm$  error estándar de la media,  $n = 5-6$  ratas por grupo. \*\*\*  $p < 0,001$ , significativamente diferente de ratas tratadas con salino. ΔΔΔ  $p < 0,001$  significativamente diferente en ratas tratadas con MDMA.

Cuando fluoxetina se administró cinco minutos antes y 55 minutos después de MDMA (15 mg/kg, i.p.) previno completamente la disminución inducida por MDMA sobre el contenido indólico en la corteza (Figura 1). La administración de fluoxetina (10 mg/kg, i.p.) a animales inyectados con salino no modificó la concentración cerebral de 5-HT y 5-HIAA (Figura 1).

**Efecto de fluoxetina y MDMA sobre la liberación de serotonina**

Inmediatamente después de la administración de MDMA (15 mg/kg, i.p.) se observó un incremento en la concentración extracelular de serotonina en el dializado hipocampal que alcanzó un pico 30 minutos después de la inyección. A continuación los niveles de serotonina recuperaron valores basales de tal manera que tres horas después de la administración de MDMA eran similares a aquellos observados en ratas tratadas con salino (Figura 2).

La administración de fluoxetina cinco minutos antes y 55 minutos después de MDMA atenuó el efecto inducido por MDMA sobre la liberación de serotonina, de tal manera que la concentración extracelular de serotonina en el hipocampo de ratas tratadas con MDMA y fluoxetina fue significativamente menor que la observada en ratas tratadas únicamente con MDMA a los 30 y 60 minutos de

la administración de la droga (Figura 2). Fluoxetina, administrada a animales inyectados con salino, no modificó significativamente la concentración de serotonina en el dializado.

**Efecto de fluoxetina sobre la hipertermia inducida por MDMA**

MDMA (15 mg/kg, i.p.) inmediatamente después de su administración originó una respuesta hipertérmica que alcanzó un pico aproximadamente 1,5 °C 15 minutos después de su administración y que mantuvo al menos durante cuatro horas (Figura 3). Fluoxetina administrada conjuntamente con MDMA no disminuyó la hipertermia inducida por la droga, sino que por el contrario dos y cuatro horas después del tratamiento la respuesta hipertérmica fue mayor que la observada en ratas tratadas con MDMA únicamente (Figura 3). Fluoxetina no alteró significativamente la temperatura rectal en animales inyectados con salino.

**Neurotoxicidad de MDMA en ratón**

**Efecto de GBR 12909 y MDMA sobre la concentración de dopamina siete días más tarde**

La administración repetida de MDMA (30 mg/kg, i.p. x 3) en el ratón produjo una pronunciada

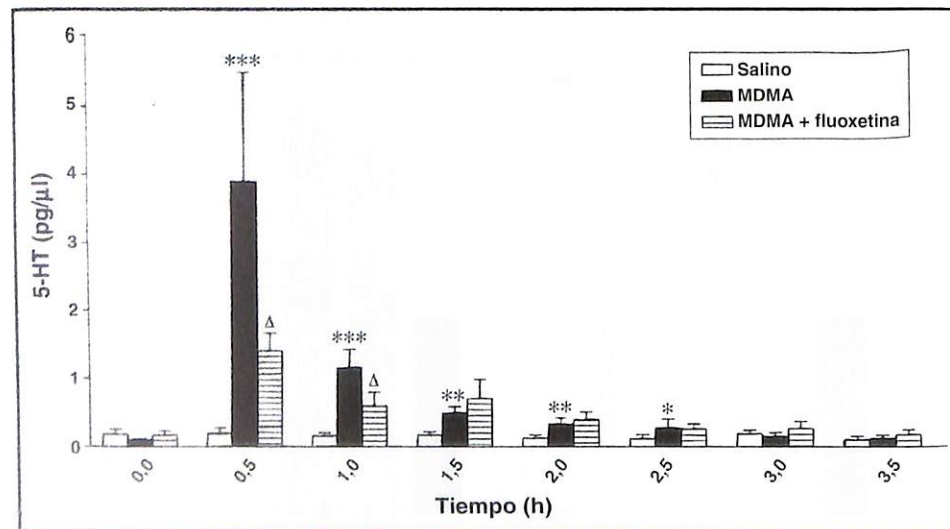


Figura 2. Concentración de serotonina (5-HT) en el dializado del hipocampo de ratas inyectadas con fluoxetina (10 mg/kg, i.p.) y MDMA (15 mg/kg, i.p.). MDMA o salino se administraron a tiempo cero. Fluoxetina o salino se inyectaron cinco minutos y 55 minutos después de MDMA. Los resultados representan la media ± error estándar de la media, n = 6-8 ratas por grupo. \* p < 0,05, \*\* p < 0,01, \*\*\* p < 0,001, significativamente diferente de ratas tratadas con salino. Δ p < 0,001 significativamente diferente en ratas tratadas con MDMA.

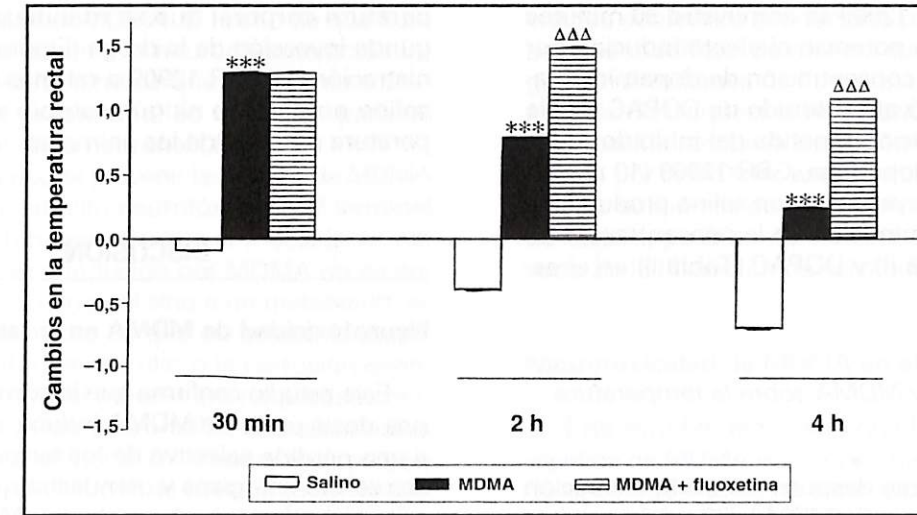


Figura 3. Efecto de fluoxetina (10 mg/kg, i.p.) sobre los cambios en la temperatura rectal de las ratas inducidos por MDMA (15 mg/kg, i.p.) a los 30 minutos y dos y cuatro horas de su administración. Fluoxetina se administró cinco minutos y 55 minutos después de MDMA. Los resultados representan la media ± error estándar de la media, n = 5-6 ratas por grupo. \*\*\* p < 0,001, significativamente diferente de ratas tratadas con salino. ΔΔΔ p < 0,001, significativamente diferente en ratas tratadas con MDMA.

disminución de la concentración estriatal de dopamina y su metabolito, DOPAC (Tabla I). La administración de GBR 12909 (10 mg/kg, i.p.) 30 minutos antes de cada una de las tres dosis de MDMA (30 mg/kg, i.p.) previno completamente la pérdida inducida por MDMA en el contenido estriatal de dopamina (Tabla I) y DOPAC (Tabla I). GBR 12909 no alteró la concentración estriatal de dopamina (Tabla I) y DOPAC (Tabla I) en ratones tratados con salino.

TABLE I. Efecto de GBR 12909 (10 mg/kg, i.p.) sobre los cambios a largo plazo inducidos por MDMA (30 mg/kg, i.p.) en la concentración de dopamina y ácido 3,4-dihidroxifenil acético (DOPAC) en estriado de ratón

	Dopamina	DOPAC
Salino	12.676 ± 207	1.801 ± 66
MDMA	6.892 ± 1.607 <sup>b</sup>	999 ± 218 <sup>a</sup>
MDMA + GBR 12909	13.233 ± 686 <sup>d</sup>	1.845 ± 88 <sup>c</sup>
GBR 12909	14.329 ± 266	1.882 ± 141

MDMA se administró tres veces consecutivas con un intervalo de tres horas. GBR 12909 o salino se inyectaron 30 minutos antes de MDMA o salino. Los animales se sacrificaron siete días después del tratamiento. Los resultados representan la media ± error estándar de la media, n = 5-6 ratones por grupo. <sup>a</sup>p < 0,01, <sup>b</sup>p < 0,001 significativamente diferente de ratones tratados con salino, <sup>c</sup>p < 0,01, <sup>d</sup>p < 0,001 significativamente diferente de ratones tratados con MDMA.

**Efecto de GBR 12909 sobre los cambios agudos inducidos por MDMA en la concentración de dopamina**

La administración repetida de MDMA (30 mg/kg, i.p.) tres veces cada tres horas originó una pronunciada disminución en el contenido estriatal de DOPAC (Tabla II) y una modesta reducción en la concentración de dopamina tres horas después de la última inyección (Tabla II).

TABLE II. Efecto de GBR 12909 (10 mg/kg, i.p.) sobre los cambios agudos inducidos por MDMA (30 mg/kg, i.p.) en la concentración de dopamina y ácido 3,4-dihidroxifenil acético (DOPAC) en estriado de ratón

	Dopamina	DOPAC
Salino	11.749 ± 206	1.248 ± 42
MDMA	10.349 ± 476 <sup>b</sup>	397 ± 21 <sup>b</sup>
MDMA + GBR 12909	6.912 ± 416 <sup>b,c</sup>	345 ± 40 <sup>b</sup>
GBR 12909	9.082 ± 251 <sup>b</sup>	884 ± 55

MDMA se administró tres veces consecutivas con un intervalo de tres horas. GBR 12909 o salino se inyectaron 30 minutos antes de MDMA o salino. Los animales se sacrificaron 30 minutos después de la última inyección de MDMA. Los resultados representan la media ± error estándar de la media, n = 5-10 ratones por grupo. <sup>a</sup>p < 0,01, <sup>b</sup>p < 0,001 significativamente diferente de ratones tratados con salino, <sup>c</sup>p < 0,001 significativamente diferente de ratones tratados con MDMA.

Cuando GBR 12909 se administró 30 minutos antes de MDMA potenció el efecto inducido por MDMA sobre la concentración de dopamina (Tabla II) y no alteró el contenido de DOPAC (Tabla II). La administración repetida del inhibidor de la recaptación de dopamina, GBR 12909 (10 mg/kg, i.p.) a animales inyectados con salino produjo una significativa disminución en la concentración de dopamina (Tabla II) y DOPAC (Tabla II) en el estriado.

#### Efecto del GBR y MDMA sobre la temperatura rectal

Inmediatamente después de la administración de la primera dosis de MDMA (30 mg/kg, i.p.) se observó un incremento de la temperatura rectal de los animales que alcanzó un pico de aproximadamente 2,3 °C a las dos horas. La segunda inyección disminuyó progresivamente la temperatura rectal de los ratones, de tal manera que dos horas después los ratones mostraban una disminución de la temperatura corporal de aproximadamente 2 °C. Esta respuesta hipotérmica se mantuvo después de la tercera inyección de MDMA (Figura 4).

El pretratamiento con GBR 12909 (10 mg/kg, i.p.) no modificó la respuesta hipertérmica inducida por MDMA (30 mg/kg, i.p.), tampoco alteró la hipotermia observada tras la tercera dosis de MDMA, si bien atenuó la disminución de la tem-

peratura corporal que se manifiesta tras la segunda inyección de la droga (Figura 4). La administración de GBR 12909 a ratones tratados con salino no produjo ningún cambio sobre la temperatura corporal de los animales.

### DISCUSIÓN

#### Neurotoxicidad de MDMA en la rata

Este estudio confirma que la administración de una dosis única de MDMA induce, a largo plazo, a una pérdida selectiva de los terminales nerviosos serotoninérgicos y demuestra que fluoxetina, administrada conjuntamente con MDMA, previene completamente la neurotoxicidad inducida por la droga en ratas Dark Agouti. Una semana después de la administración de MDMA se observa una disminución en el contenido de serotonina (5-HT) y de su metabolito, el ácido 5-hidroxi-indol acético (5-HIAA) en diversas estructuras cerebrales. Estos cambios en la concentración indólica inducidos por la droga reflejan un efecto neurodegenerativo, puesto que simultáneamente los animales manifiestan una pronunciada disminución en la densidad de los lugares de recaptación de serotonina (9, 10). El inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (43), fluoxetina, proporcionó protección completa, puesto que fue capaz de prevenir la pérdida sobre el contenido in-

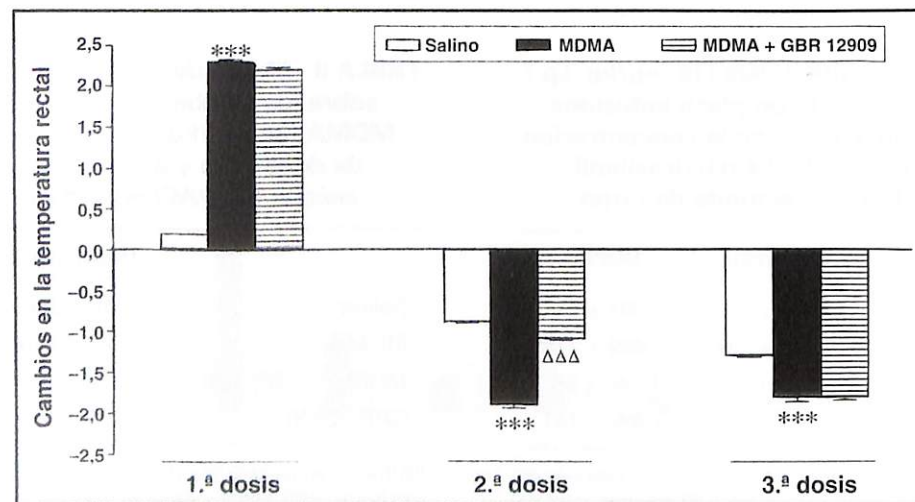


Figura 4. Efecto de GBR 12909 (10 mg/kg, i.p.) sobre los cambios en la temperatura rectal de las ratas inducidos por la administración repetida de MDMA (30 mg/kg, i.p., tres veces cada tres horas) dos horas después de cada una de las inyecciones. GBR 12909 se administró 30 minutos antes de MDMA. Los resultados representan la media ± error estándar de la media, n = 5-6 ratas por grupo. \*\*\* p < 0,001, significativamente diferente de ratas tratadas con salino. ΔΔΔ p < 0,001 significativamente diferente en ratas tratadas con MDMA.

dólico inducida por MDMA. El hecho de que fluoxetina proteja frente a la neurodegeneración inducida por MDMA indica que el sistema transportador de serotonina es esencial para el desarrollo del daño neuronal (44).

Fluoxetina podría prevenir la entrada de MDMA o de algún metabolito neurotóxico en el terminal nervioso. La hipótesis de que el mecanismo del daño neurotóxico inducido por MDMA no se debe al compuesto original sino a un metabolito, se sustenta en el hecho de que en la rata, la inyección intracerebro-ventricular o la perfusión continua de MDMA en el hipocampo no produce ningún efecto a largo plazo sobre los terminales nerviosos serotoninérgicos o sobre los cuerpos celulares (45, 46). MDMA se metaboliza originando compuestos con estructura de catecol o quinona que en su posterior metabolismo dan lugar a la formación de radicales libres (9, 30).

A diferencia de otros neuroprotectores (13, 15, 16), el efecto protector de fluoxetina no está relacionado con la capacidad del fármaco para producir cambios sobre la temperatura corporal de los animales. Fluoxetina no modificó la respuesta hipertérmica de la MDMA, de tal manera que las ratas a las que se les administró fluoxetina y MDMA desarrollaron una hipertermia similar, o incluso superior, a las inyectadas con MDMA únicamente. Este resultado indica, además, que un incremento en la temperatura corporal de los animales no es el factor determinante de la neurotoxicidad de la MDMA, o en otras palabras, que la hipertermia y la neurotoxicidad son separables.

Tradicionalmente, la hipertermia inducida por MDMA se ha atribuido a la masiva liberación de serotonina que se observa inmediatamente después de la administración de la droga. Sin embargo, los resultados obtenidos en este estudio son discordantes. Efectivamente tras la administración de MDMA se observa un drástico aumento en la concentración extracelular cerebral de serotonina debido a que la MDMA incrementa masivamente la liberación de serotonina a la hendidura sináptica. La liberación de serotonina es un proceso calcio-independiente y se realiza a través del sistema de transporte de serotonina situado en la membrana plasmática (47). El efecto que provoca la MDMA sobre la liberación de serotonina se reduce drásticamente por la coadministración de fluoxetina, y sin embargo, fluoxetina es incapaz de reducir la respuesta hipertérmica de la droga. Este resultado indica que la hipertermia inducida por MDMA no está directamente relacionada con la liberación de serotonina.

Es interesante mencionar que los consumidores habituales de MDMA han declarado que los

efectos subjetivos producidos por la droga tampoco se modifican de manera sustancial por la ingestión simultánea de fluoxetina (48). Puesto que además de bloquear la recaptación de serotonina, la fluoxetina atenúa la liberación de serotonina inducida por la MDMA, estos datos indican que los efectos subjetivos de la MDMA, al igual que la hipertermia, podrían no ser una consecuencia directa de la liberación de serotonina.

#### Neurotoxicidad de MDMA en el ratón

Este estudio demuestra que la administración repetida de MDMA en ratones Swiss Webster produce, a largo plazo, una disminución en la concentración estriatal de dopamina y su metabolito, el ácido 3,4-dihidroxifenil acético, que probablemente refleja una degeneración de las neuronas dopaminérgicas en esta región cerebral similar a la que ocurre tras la administración de metanfetamina (34, 35). Estos resultados confirman y amplían aquellos publicados por otros autores (32, 49, 50). Las dosis utilizadas por Logan *et al.* (32) para lesionar las neuronas dopaminérgicas fueron más altas que las utilizadas en nuestro estudio, lo cual posiblemente indica una mayor sensibilidad de nuestros ratones a los efectos neurotóxicos a largo plazo inducidos por la droga.

El hecho de que GBR 12909, un bloqueante de la recaptación de dopamina, prevenga la neurotoxicidad inducida por MDMA sobre las neuronas dopaminérgicas sugiere que, en el ratón, el transporte de dopamina es esencial para el desarrollo de daño neuronal. No obstante, la importancia del sistema transportador de dopamina en la neurotoxicidad de la MDMA es difícil de reconciliar con el hecho de que GBR 12909 no solamente no previene los efectos agudos inducidos por MDMA sobre el sistema dopaminérgico sino que los potencia. De acuerdo con resultados previos (32), este estudio demuestra que 30 minutos después de la administración repetida de MDMA se observa una modesta reducción en la concentración de dopamina, que podría atribuirse a la capacidad de la droga para incrementar la liberación de dopamina (10), y una pronunciada disminución en la concentración de ácido 3,4-dihidroxifenilacético, que probablemente se debe a su capacidad para inhibir la actividad de la enzima monoamino oxidasa (51). El pretratamiento con GBR 12909 potenció la depleción de dopamina inducida por MDMA. Aunque es necesario realizar un estudio de microdiálisis para hacer interpretaciones exactas en términos de liberación de dopamina, parece claro que GBR 12909 no revierte los efectos

agudos inducidos por MDMA sobre las concentraciones de dopamina y DOPAC. El efecto aditivo que se observa sobre el sistema dopaminérgico tras la coadministración de MDMA y GBR 12909 no es sorprendente si consideramos que en esta situación experimental se produce una inhibición de la recaptación de dopamina inducida por GBR 12909, junto con un incremento en la liberación de dopamina causada por MDMA. Consecuentemente, la concentración extracelular de dopamina aumenta.

Algunos autores han sugerido que la MDMA podría actuar como un sustrato del sistema transportador de dopamina (52). Si así fuera, sería de esperar que un inhibidor de la recaptación de dopamina inhibiera la entrada de MDMA en el terminal nervioso. Los resultados obtenidos en nuestro estudio no apoyan esta hipótesis, puesto que la coadministración de GBR 12909 con MDMA produjo un efecto más potente sobre la liberación de dopamina que el que se obtuvo con cada uno de los compuestos por separado. Por otra parte, MDMA es relativamente liposoluble y, por tanto, podría penetrar en el terminal nervioso por difusión pasiva, tal y como ocurre en los sinaptosomas (53). En conjunto, estas observaciones indican que el efecto neuroprotector de GBR 12909 frente a la toxicidad inducida por MDMA en el ratón no se debe a su capacidad para prevenir la entrada de MDMA en la neurona o para inhibir la liberación de dopamina en la hendidura sináptica. En este contexto es interesante reseñar que la liberación de dopamina inducida por MDMA implica un proceso  $Ca^{2+}$ -independiente mediado por el transportador (52, 54, 55) y un mecanismo  $Ca^{2+}$ -dependiente que implica un incremento en la concentración intracelular de  $Ca^{2+}$  que a su vez conduce al desarrollo de un proceso excitotóxico (52).

Los resultados obtenidos en este trabajo admiten dos posibles interpretaciones: 1) GBR 12909, bloqueando el transportador de dopamina, previene la entrada en el terminal de un metabolito neurotóxico de la MDMA o, 2) GBR 12909 puede ejercer acciones adicionales sobre las neuronas dopaminérgicas. La primera posibilidad parece ser la más probable si tenemos en cuenta que el GBR 12909 es un inhibidor bastante selectivo de la recaptación de dopamina (56, 57), que no produce efectos apreciables sobre los mecanismos de recaptación de norepinefrina (58) o serotonina (este trabajo). Nuestros resultados concuerdan con los publicados por Marek *et al.* (59). Estos autores demostraron que otros inhibidores de la recaptación de dopamina, como el ácido anfónico o el mazindol, tampoco bloqueaban la depleción aguda inducida por metanfetamina sobre

los niveles neostriales de dopamina, pero prevenían la pérdida neurotóxica de dopamina cerebral que se manifestaba a largo plazo (60).

Además, estos experimentos parecen descartar cualquier relación directa entre los efectos neurotóxicos de MDMA y sus efectos agudos sobre la temperatura corporal. MDMA (30 mg/kg) modificó la temperatura corporal de una manera bifásica, produciendo una rápida hipertermia seguida de una pronunciada hipotermia. GBR 12909 no modificó el efecto inducido por MDMA sobre la temperatura corporal, lo cual indica no solamente que su efecto neuroprotector no está relacionado con cambios en la temperatura corporal, sino también que una alteración en la actividad dopaminérgica no es el mecanismo por el cual la MDMA altera la temperatura rectal.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. DOWNING J. The psychological and physiological effects of MDMA on normal volunteers. *J Psychoactive Drugs*. 1986; 18: 335-340.
2. STEELE T D, MCCANN U D, RICAURTE G A. 3,4-Methylenedioxyamphetamine (MDMA, 'Ecstasy'): pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction*. 1994; 89: 539-551.
3. GREEN A R, CROSS A J, GOODWIN G M. Review of the pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA or 'ecstasy'). *Psychopharmacology*. 1995; 119: 247-260.
4. WHITE S R, OBRADOVIC T, IMEL K M, WHEATON M J. The effects of methylenedioxyamphetamine (MDMA, 'Ecstasy') on monoaminergic neurotransmission in the central nervous system. *Progr Neurobiol*. 1996; 49: 455-479.
5. HUETHER G, ZHOU D, RÜTHER E. Causes and consequences of the loss of serotonergic presynapses elicited by the consumption of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, 'ecstasy') and its congeners. *J Neural Transm*. 1997; 104: 771-794.
6. STONE D M, STAHL D C, HANSON G R, GIBB J W. The effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) and 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA) on monoaminergic systems in the rat brain. *Eur J Pharmacol*. 1986; 128: 41-48.
7. SCHMIDT C J. Neurotoxicity of the psychedelics amphetamine, methylenedioxy-methamphetamine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1987; 240: 1-7.
8. SCHMIDT C J, KEHNE J H. Neurotoxicity of MDMA: neurochemical effects. *Ann NY Acad Sci*. 1990; 600: 665-681.
9. COLADO M I, O'SHEA E, GRANADOS R, MURRAY T K, GREEN A R. In vivo evidence for free radical involvement in the generation of rat brain 5-HT following administration of MDMA ('ecstasy') and *p*-chloroamphetamine but not the degeneration following fenfluramine. *Br J Pharmacol*. 1997; 121: 889-900.
10. COLADO M I, O'SHEA E, GRANADOS R, ESTEBAN B, MARTÍN A B, GREEN A R. Studies on the role of dopamine in the degeneration of 5-HT nerve endings in the brain of Dark Agouti rats following 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA or 'ecstasy') administration. *Br J Pharmacol*. 1999; 126: 911-924.
11. COLADO M I, MURRAY T K, GREEN A R. 5-HT loss in rat brain following 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA), *p*-chloroamphetamine and fenfluramine administration and effects of chlormethiazole and dizocilpine. *Br J Pharmacol*. 1993; 108: 583-589.
12. COLADO M I, GREEN A R. The spin trap reagent alpha-phenyl-N-tert-butyl nitron prevents 'ecstasy'-induced neurodegeneration of 5-hydroxytryptamine neurons. *Eur J Pharmacol*. 1995; 280: 343-346.
13. COLADO M I, GRANADOS R, O'SHEA E, ESTEBAN B, GREEN A R. Role of hyperthermia in the protective action of clomethiazole against MDMA ('ecstasy')-induced neurodegeneration, comparison with the novel NMDA channel blocker AR-R15896. *Br J Pharmacol*. 1998; 124: 479-484.
14. O'SHEA E, GRANADOS R, ESTEBAN B, COLADO M I, GREEN A R. The relationship between the degree of neurodegeneration of rat brain 5-HT nerve terminals and the dose and frequency of administration of MDMA ('ecstasy'). *Neuropharmacology*. 1998; 37: 919-926.
15. COLADO M I, ESTEBAN B, O'SHEA E, GRANADOS R, GREEN A R. Studies on the neuroprotective effect of pentobarbitone on MDMA-induced neurodegeneration. *Psychopharmacology*. 1999; 142: 421-425.
16. COLADO M I, O'SHEA E, ESTEBAN B, GRANADOS R, GREEN A R. In vivo evidence against clomethiazole being neuroprotective against MDMA ('ecstasy')-induced degeneration of rat brain 5-HT nerve terminals by a free radical scavenging mechanism. *Neuropharmacology*. 1999; 38: 307-314.
17. INSEL T R, BATTAGLIA G, JOHANNESSEN J N, MARRA S, DE SOUZA E B. 3,4-Methylenedioxyamphetamine ('ecstasy') selectively destroys brain serotonin terminals in rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther*. 1989; 249: 713-720.
18. SHARKEY J, MCBEAN D E, KELLY P A. Alterations in hippocampal function following repeated exposure to the amphetamine derivative methylenedioxyamphetamine ('Ecstasy'). *Psychopharmacology*. 1991; 105: 113-118.
19. BATTAGLIA G, YEH S Y, O'HEARN E, MOLLIVER M E, KUHAR M J, DE SOUZA E B. 3,4-Methylenedioxyamphetamine and 3,4-methylenedioxyamphetamine destroy serotonin terminals in rat brain: quantification of neurodegeneration by measurement of [3H] paroxetine-labeled serotonin uptake sites. *J Pharmacol Exp Ther*. 1987; 242: 911-916.
20. BATTAGLIA G, SHARKEY J, KUHAR M J, DE SOUZA E B. Neuroanatomic specificity and time course of alterations in rat brain serotonergic pathways by MDMA (3,4-methylenedioxyamphetamine): assessment using quantitative autoradiography. *Synapse*. 1991; 4: 249-260.
21. O'HEARN E, BATTAGLIA G, DE SOUZA E B, KUHAR M J, MOLLIVER M E. Methylenedioxyamphetamine (MDA) and methylenedioxyamphetamine cause ablation of serotonergic axon terminals in forebrain: immunocytochemical evidence. *J Neurosci*. 1988; 8: 2788-2803.
22. MOLLIVER M E, BERGER U V, MAMOUNAS L A, MOLLIVER D C, O'HEARN E, WILSON M A. Neurotoxicity of MDMA and related compounds: anatomic studies. *Ann NY Acad Sci*. 1990; 600: 640-661.
23. SCANZELLO C R, HATZIDIMITRIOU G, MARTELLO A L, KATZ J L, RICAURTE G A. Serotonergic recovery after (+/-)3,4-(methylenedioxy) methamphetamine injury: observations in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993; 264: 1484-1491.
24. HATZIDIMITRIOU G, MCCANN U D, RICAURTE G A. Altered serotonin innervation patterns in the forebrain of monkeys treated with (+/-)3,4-methylenedioxyamphetamine seven years previously: factors influencing abnormal recovery. *J Neurosci*. 1999; 19: 5096-5107.
25. MCCANN U D, SZABO Z, SCHEFFEL U, DANNALS R F, RICAURTE G A. Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ('Ecstasy') on brain serotonin neurons in human beings. *Lancet*. 1998; 352: 1433-1437.
26. COLADO M I, GREEN A R. A study of the mechanism of MDMA ('ecstasy')-induced neurotoxicity of 5-HT neurons using chlormethiazole, dizocilpine and other protective compounds. *Br J Pharmacol*. 1994; 111: 131-136.
27. BROENING H W, BOWYER J F, SLIKKER W Jr. Age-dependent sensitivity of rats to the long-term effects of the serotonergic neurotoxicant (+/-)3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) correlates with the magnitude of the MDMA-induced thermal response. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995; 275: 325-333.
28. GUDELSKY G A, NASH J F. Carrier-mediated release of serotonin by 3,4-methylenedioxyamphetamine: implications for serotonin-dopamine interactions. *J Neurochem*. 1996; 66: 243-249.
29. YEH S Y. N-tert-butyl-alpha-phenyl-nitron protects against 3,4-methylenedioxy-methamphetamine-induced depletion of serotonin in rats. *Synapse*. 1999; 31: 169-177.
30. COLADO M I, O'SHEA E, GRANADOS R, MISRA A, MURRAY T K, GREEN A R. A study of the neurotoxic effect of 'ecstasy' (MDMA) on 5-HT neurons in the brains of mothers and neonates following administration of the drug during pregnancy. *Br J Pharmacol*. 1997; 121: 827-833.
31. STONE D M, HANSON G R, GIBB J W. Differences in the central serotonergic effects of methylenedioxyamphetamine (MDMA) in mice and rats. *Neuropharmacology*. 1987; 26: 1657-1661.
32. LOGAN B J, LAVERTY R, SANDERSON W D, YEE Y B. Differences between rats and mice in MDMA (methylenedioxy-methylamphetamine) neurotoxicity. *Eur J Pharmacol*. 1988; 152: 227-234.
33. O'CALLAGHAN J P, MILLER D B. Neurotoxicity profiles of substituted amphetamines in the C57BL/6J mouse. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994; 270: 741-751.
34. BOWYER J F, DAVIES D L, SCHMUEDE L, BROENING H W, NEWPORT D G, SLIKKER W Jr, HOLSON R R. Further studies of the role of hyperthermia in methamphetamine neurotoxicity. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994; 268: 1571-1580.

35. IZTHAK Y, ALI S F. The neuronal nitric oxide synthase inhibitor, 7-nitroindazole, protects against methamphetamine-induced neurotoxicity in vivo. *J Neurochem*. 1996; 67: 1770-1773.
36. GIBB J W, JOHNSON M, STONE D, HANSON G R. MDMA: historical perspectives. *Ann NY Acad Sci*. 1990; 600: 601-611.
37. GREEN A R, DE SOUZA R J, WILLIAMS J L, MURRAY T K, CROSS A J. The neurotoxic effects of methamphetamine on 5-hydroxytryptamine and dopamine in brain: evidence for the protective effect chlormethiazole. *Neuropharmacology*. 1992; 31: 315-321.
38. BALDWIN H A, COLADO M I, MURRAY T K, DE SOUZA R J, GREEN A R. Striatal dopamine release *in vivo* following neurotoxic doses of methamphetamine and effect of the neuroprotective drugs, chlormethiazole and dizocilpine. *Br J Pharmacol*. 1993; 108: 590-596.
39. COLADO M I, WILLIAMS J L, GREEN A R. The hyperthermic and neurotoxic effects of «Ecstasy» (MDMA) and 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA) in the Dark Agouti (DA) rat, a model of the CYP2D6 poor metabolizer phenotype. *Br J Pharmacol*. 1995; 115: 1281-1289.
40. MURRAY T K, WILLIAMS J L, MISRA A, COLADO M I, GREEN A R. The spin trap reagent PBN attenuates degeneration of 5-HT neurones in rat brain induced by p-chloroamphetamine but not fenfluramine. *Neuropharmacology*. 1996; 35: 1615-1620.
41. KÖNIG J F R, KLIPPEL R A. *The Rat Brain. A Stereotaxic Atlas of the Forebrain and Lower Parts of the Brain Stem*. New York: Robert E Krieger Publishing Co Inc, 1963.
42. BALDWIN H A, WILLIAMS J L, SNARES M, FERREIRA T, CROSS A J, GREEN A R. Attenuation by chlormethiazole administration of the rise in extracellular amino acids following focal ischaemia in the cerebral cortex of the rat. *Br J Pharmacol*. 1994; 112: 188-194.
43. WONG D T, BYMASTER F P, REID L R, THRELKELD P G. Fluoxetine and two other serotonin uptake inhibitors without affinity for neuronal receptors. *Biochem Pharmacol*. 1983; 32: 1287-1293.
44. MALBERG J E, SABOL K E, SEIDEN L S. Co-administration of MDMA with drugs that protect against MDMA neurotoxicity produces different effects on body temperature in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996; 278: 258-267.
45. PARIS J M, CUNNINGHAM K A. Lack of serotonin neurotoxicity after intraperitoneal microinjection of (+)-3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA). *Brain Res Bull*. 1991; 28: 115-119.
46. ESTEBAN B, O'SHEA E, MARTÍNEZ I, GREEN A R, COLADO M I. Similar brain concentrations of MDMA have different neurotoxic effects following central or peripheral drug administration. *Br J Pharmacol*. 1999; 127: 70P.
47. WICHEMS C H, HOLLINGSWORTH C K, BENNETT B A. Release of serotonin induced by 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) and other substituted amphetamines in cultured fetal raphe neurons: further evidence of calcium-independent mechanisms of release. *Brain Res*. 1995; 695: 10-18.
48. MCCANN U D, RICAURTE G A. Subjective and neurotoxic effects ( $\pm$ 3,4)-methylenedioxyamphetamine (MDMA, «ecstasy») are separable: Clinical evidence. *J Clinical Psychopharmacol*. 1993; 13: 214-217.
49. LAVERTY R, LOGAN B J. Protection by MK 801 and other drugs of methylenedioxyamphetamine (MDMA) neurotoxicity in rats and mice. *Eur J Pharmacol*. 1990; 183: 451-452.
50. MILLER D B, O'CALLAGHAN J P. Environment-, drug- and stress-induced alterations in body temperature affect the neurotoxicity of substitute amphetamines in the C57BL/6J mouse. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994; 270: 752-760.
51. YAMAMOTO B K, SPANOS L J. The acute effects of methylenedioxyamphetamine on dopamine release in the awake-behaving rat. *Eur J Pharmacol*. 1988; 148: 195-203.
52. CRESPI D, MENNINI T, GOBBI M. Carrier-dependent and  $Ca^{2+}$ -dependent 5-HT and dopamine release induced by (+)-amphetamine, 3,4-methylenedioxyamphetamine, p-chloroamphetamine and (+)-fenfluramine. *Br J Pharmacol*. 1997; 121: 1735-1743.
53. ZACZEK R, CULP S, DE SOUZA E B. Intrasympagosomal sequestration of [ $^3$ H]amphetamine and [ $^3$ H]methylenedioxyamphetamine: characterization suggest the presence of a factor responsible for maintaining sequestration. *J Neurochem*. 1990; 54: 195-204.
54. SCHMIDT C J, LEVIN J A, LOVENBERG W. In vitro and in vivo neurochemical effects of methylenedioxyamphetamine on striatal monoaminergic systems in the rat brain. *Biochem Pharmacol*. 1987; 36: 747-755.
55. NASH J F, BRODKIN J. Microdialysis studies on 3,4-methylenedioxyamphetamine-induced dopamine release: Effect of dopamine uptake inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther*. 1991; 259: 820-825.
56. VAN DER ZEE P, KOGER H S, GOOTJES J, HESPE W. Aryl 1,4-dialk(en)ylpiperazines as selective and very potent inhibitors of dopamine uptake. *Eur J Med Chem*. 1980; 15: 363-370.
57. ANDERSEN P H. The dopamine uptake inhibitor GBR 12909: Selectivity and molecular mechanism of action. *Eur J Pharmacol*. 1989; 166: 493-504.
58. HEIKKILA R E, MANZINO L. Behavioral properties of GBR 12909, GBR 13069 and GBR 13098: Specific inhibitors of dopamine uptake. *Eur J Pharmacol*. 1984; 103: 241-248.
59. MAREK G J, VOSMER G, SEIDEN L S. The effects of monoamine uptake inhibitors and methamphetamine on neostriatal 6-hydroxydopamine (6-OHDA) formation, short-term monoamine depletions and locomotor activity in the rat. *Brain Res*. 1990; 516: 1-7.
60. MAREK G J, VOSMER G, SEIDEN L S. Dopamine uptake inhibitors block long-term neurotoxic effects of methamphetamine. *Brain Res*. 1990; 513: 274-279.

## Epidemiología de las fracturas diafisarias de húmero

### The epidemiology of humeral shaft fractures

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología  
Hospital Universitario Miguel Servet  
Zaragoza

Martínez Martín A. A.  
Herrera Rodríguez A.  
Cuenca Espírrerz J.

#### RESUMEN

Hemos analizado 161 fracturas de la diáfisis humeral durante un período de tres años. Las fracturas fueron clasificadas según su tipo AO, localización, edad y sexo del paciente y mecanismo lesional. Las fracturas abiertas fueron clasificadas con el sistema de Gustilo. Las fracturas fueron clasificadas como tipo A en el 73% de casos, tipo B en el 21% y tipo C en el 5%. La mayoría (60%) ocurrieron en el tercio medio de la diáfisis. Hubo una distribución por edades bimodal con un pico en la tercera década como resultado de los accidentes de tráfico en hombres y un pico más acusado en la octava década como consecuencia de caídas casuales en mujeres.

**Palabras clave:** Epidemiología, diáfisis humeral, fractura.

Martínez Martín A A, Herrera Rodríguez A, Cuenca Espírrerz J  
Epidemiología de las fracturas diafisarias de húmero  
*Mapfre Medicina*, 2001; 12: 261-265

#### Correspondencia:

Ángel Antonio Martínez Martín  
C/ Pincesa 11-13, 1.º C  
50005 Zaragoza  
E-mail: anmarti@wanadoo.es

#### ABSTRACT

We have analysed 161 fractures of the humeral shaft over a three-year period. The fractures were classified according to their AO morphology, position, the age and gender of the patient and the mechanism of injury. Open fractures were classified using the Gustilo system. The fractures were classified as type A in 73% of cases, type B in 21% and type C in 5%. Most (60%) occurred in the middle third of the diaphysis. There was a bimodal age distribution with a peak in the third decade as a result of road-traffic accidents in men and a larger peak in the eighth decade after a simple fall in women.

**Key words:** Epidemiology, humeral shaft, fracture.

Martínez Martín A A, Herrera Rodríguez A, Cuenca Espírrerz J  
The epidemiology of humeral shaft fractures  
*Mapfre Medicina*, 2001; 12: 261-265

**Fecha de recepción:** 14 de julio de 2000

**INTRODUCCIÓN**

Pocos estudios se han realizado sobre la epidemiología de las fracturas diafisarias de húmero.

Mast y cols. (1) revisaron 240 fracturas de la diáfisis humeral y hallaron que más del 60% de éstas se daban en menores de 35 años, el 43% se producían en accidentes de circulación, el 28% eran fracturas abiertas y el 17% eran fracturas que se producían por herida de bala.

Rose y cols. (2) estudiaron 586 fracturas humerales de las cuales 116 (20%) afectaban a la diáfisis humeral. De ellas el 70% se producían en menores de 30 años, en igual proporción en mujeres y hombres, y la gran mayoría eran por traumatismos de alta energía, sobre todo accidentes de tráfico. El 17% se producían en mujeres mayores de 50 años por traumatismos moderados.

Tytherleigh-Strong y cols. (3) analizaron 249 fracturas diafisarias de húmero. La localización más frecuente fue el tercio medio de la diáfisis, el tipo más frecuente según la clasificación AO fue el tipo A, y se observaron preferentemente en hombres en la tercera década de la vida, como consecuencia de accidentes de tráfico, y en mujeres en la séptima década de la vida como consecuencia de caídas casuales.

En este trabajo se ha tratado de estudiar la epidemiología de las fracturas diafisarias de húmero en nuestro medio.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Durante un período de tres años, desde enero de 1995 hasta enero de 1998, todos los pacientes atendidos en nuestro hospital mayores de 14 años que presentaban una fractura de la diáfisis humeral fueron incluidos en este estudio. Consideramos fracturas diafisarias todas aquellas situadas entre el borde superior de la inserción del pectoral mayor y el área inmediatamente por encima de la zona supracondílea. Todas las fracturas fueron clasificadas según el sistema AO y la localización (tercio superior, medio e inferior). Las fracturas abiertas fueron clasificadas según la gradación de Gustilo.

Las causas fueron divididas en seis tipos fundamentales: caída casual desde la posición de bipedestación, caída desde una altura mayor, accidentes deportivos, accidentes de tráfico (ATF) sufridos desplazándose en un vehículo, accidentes de tráfico sufridos como peatón debido a un atropello y fracturas patológicas. No considera-

mos otras etiologías ya que no hubo ningún paciente que no se enmarcara en estos apartados.

**RESULTADOS**

Se registraron 161 fracturas de la diáfisis humeral, 86 (53,4%) fueron derechas y 75 (46,6%) izquierdas. Hubo 67 hombres (41,6%) y 94 mujeres (58,4%). La edad media fue de 55,07 ± 21,83 años (rango: 14-98).

El tipo más frecuente de fractura según la clasificación AO fue el tipo A, en particular el A1, que constituyó prácticamente el 50% de las fracturas (Tabla I). La localización más frecuente fue el tercio medio (Tabla II). Sólo diez fracturas fueron abiertas (6,2%). El tipo más frecuente según la clasificación de Gustilo fue el I (Tabla III).

La incidencia por grupos de edad y sexo la podemos observar en la Tabla IV y en la Figura 1.

**TABLA I. Distribución de las fracturas de húmero según la clasificación AO, con la edad media de cada tipo**

Tipo	N	%	Edad media
A1	80	49,7	
A2	15	9,3	
A3	23	14,3	
Total	128	73,3	56,25
B1	30	18,6	
B2	4	2,5	
B3	1	0,6	
Total	35	21,7	51,81
C1	5	3,1	
C2	3	1,9	
C3	0	0	
Total	8	5	57,08

**TABLA II. Incidencia de las fracturas según la localización**

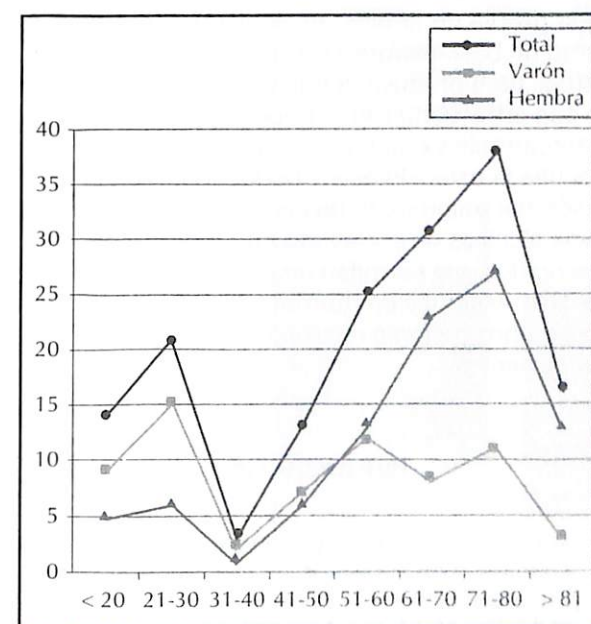
Posición	N	%
Tercio proximal	38	23,6
Tercio medio	97	60,2
Tercio distal	26	16,1

**TABLA III. Incidencia de fracturas abiertas**

Grado	N	% entre las fracturas abiertas	% respecto al total de fracturas
I	5	50	3,10
II	3	30	1,86
III A	2	20	1,24
Total	10	100	6,21

**Tabla IV. Distribución por grupos de edad respecto a la clasificación AO y sexo**

Edad	Pacientes	%	Clasificación AO			Hembra (%)
			A	B	C	
14-20	14	8,7	10	3	1	35,7
21-30	21	13	15	5	1	28,6
31-40	3	1,9	1	2	0	33,3
41-50	13	8,1	10	3	0	46,2
51-60	25	15,5	17	7	1	52
61-70	31	19,3	20	9	2	74,2
71-80	38	23,6	31	5	2	71,1
> 81	16	9,9	14	1	1	81,3



**Figura 1.** Distribución de las fracturas de la diáfisis humeral por grupos de edad y por sexo.

Hubo dos picos de incidencia, uno en la tercera década de la vida, sobre todo en varones, y otro en la octava década, sobre todo en mujeres. La mayoría de las fracturas (aproximadamente el 70%) se dieron a partir de la sexta década de la vida. Las fracturas fueron más frecuentes en hombres hasta la quinta década. A partir de la sexta década fueron mucho más frecuentes en mujeres.

La causa más frecuente fue la caída simple casual, sobre todo en mayores de 50 años (Tablas V y VI). La segunda causa más frecuente fueron los accidentes de tráfico sufridos en vehículo, siendo la mayoría en pacientes menores de 50 años, sobre todo en la tercera década de la vida.

Los atropellos fueron más frecuentes a partir de los 50 años. Las motos produjeron la mayor parte de los accidentes circulatorios (Tabla VII). Las fracturas patológicas se produjeron por metástasis y fueron más frecuentes en las últimas décadas de la vida (Tablas V y VI). Otras fracturas conminutas se produjeron en 12 casos, tres en caídas desde altura, cinco en accidentes de tráfico y cua-

**TABLA V. Causa según grupo de edad**

Edad	Caída		ATF		Patológica	
	simple	altura	vehículo	atropello		
14-20	8	2	1	2	1	
21-30	2	3	3	10	3	
31-40		1		2		
41-50	1	2	2	5	2	1
51-60	14	1	1	4	4	1
61-70	20	1	1	2	4	3
71-80	34	1				3
> 81	8				4	4

**TABLA VI. Porcentaje y edad media de cada grupo causal**

Causa	N	%	Edad media
Caída simple	87	54,03	69,91
Caída de altura	11	6,83	42,87
Deporte	8	4,96	41,85
ATF vehículo	25	15,52	40,68
ATF atropello	18	11,18	59,87
Patológica	12	7,45	74,83



# Incapacidad funcional en una población de ancianos en el medio comunitario

## Functional impairment in elderly community dwelling

<sup>1</sup> Unidad de Geriátria  
Clínica Rozona, Avilés  
<sup>2</sup> Trabajadora Social  
Ayuntamiento de Gozón  
<sup>3</sup> Servicio de Geriátria  
Hospital Monte Naranco, Oviedo

Gutiérrez Rodríguez J.<sup>1</sup>  
Pérez Linares T.<sup>2</sup>  
Fernández Fernández M.<sup>3</sup>  
Alonso Álvarez M.<sup>3</sup>  
Iglesias Cueto M.<sup>1</sup>  
Solano Jaurrieta J. J.<sup>3</sup>

### RESUMEN

**Objetivos:** Conocer la prevalencia de incapacidad funcional en actividades básicas e instrumentales de la vida diaria en una población de ancianos residentes en el medio comunitario, determinar aquellas actividades para las que se incapacitan un mayor número de sujetos e identificar aquellas variables que pudieran estar asociadas a la incapacidad funcional.

**Método:** Diseño: estudio epidemiológico transversal. Sujetos: mayores de 74 años registrados en el padrón municipal del Concejo de Gozón del año 1996. La población de estudio se obtuvo del total de sujetos mayores de 74 años empadronados ( $n = 1.227$ ), extrayendo una muestra de 348 sujetos mediante un muestreo aleatorio simple. Variables de estudio: sociodemográficas (edad, sexo, estado civil, convivientes, nivel de estudios y puntuación en la escala sociofamiliar de Gijón), clínicas (existencia de enfermedades potencialmente incapacitantes y número de enfermedades y fármacos), asistenciales (utilización de ayuda a domicilio formal, teleasistencia y centro de día), funcionales (evaluadas mediante los índices de Barthel y Lawton) y mentales (puntuaciones en la escala de Pfeiffer y la escala de depresión geriátrica).

**Resultados:** 275 ancianos fueron incluidos en el estudio (81,4 años, 62,5% mujeres). La prevalencia de incapacidad funcional en actividades básicas de la vida diaria (ABVD) fue de 22,9% y en actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) del 73,5%, siendo las actividades más afectadas las relacionadas con la movilidad y las labores de la casa. En el análisis de regresión logística se mostraron como predictoras de incapacidad funcional en ABVD las variables: edad (OR 1,14), sexo femenino (OR 5,51), número de enfermedades (OR 1,42) y puntuación en el índice de Lawton (0,52). Asimismo, permanecieron como predictoras de incapacidad en AIVD las variables: edad (OR 1,2), sexo femenino (OR 0,03), número de enfermedades (OR 1,38) y puntuación en el Pfeiffer (1,53).

**Conclusiones:** Para nuestra población de estudio, las variables edad, sexo, número de enfermedades y puntuaciones en el índice de Lawton y la escala de Pfeiffer, parecen comportarse como variables independientes capaces de predecir el riesgo de incapacidad funcional en ABVD y AIVD. Estas variables podrían ser útiles para seleccionar grupos de ancianos con riesgo, que pudieran beneficiarse de intervenciones especializadas dirigidas a prevenir/reducir la incapacidad funcional.

**Palabras clave:** Envejecimiento, actividades de la vida diaria, valoración geriátrica, incapacidad funcional.

Gutiérrez Rodríguez J, Pérez Linares T, Fernández Fernández M, Alonso Álvarez M, Iglesias Cueto M, Solano Jaurrieta J J  
Incapacidad funcional en una población de ancianos en el medio comunitario  
*Mapfre Medicina*, 2001; 12: 266-273

### Correspondencia:

José Gutiérrez Rodríguez  
Clínica Rozona  
Plaza de Domingo Álvarez Acebal, 12  
33401 Avilés

### ABSTRACT

**Objectives:** To establish the prevalence of functional impairment in basic and instrumental activities of daily life in an elderly population living in the community, to establish the activities for which a greater number of subjects are disabled, and to identify the variables that could be related to functional impairment.

**Method:** Design: cross-sectional, epidemiological study. Subjects: people older than 74 years, registered in the municipal census of the Town Council of Gozón of the year 1996. The study population was obtained from the total of subjects aged above 74 years registered in the census ( $n = 1.227$ ), taking a sample of 348 subjects by a simple randomized sampling. Study variables: sociodemographic (age, sex, marital status, persons living in the home, educational level and score in the sociofamiliar Gijón scale), clinical (potentially disabling diseases and number of diseases and drugs), health-care (use of formal home care, teleassistance and day-care center), functional (assessed using Barthel and Lawton indices) and mental (scores in Pfeiffer scale and geriatric depression scale).

**Results:** 275 elderly patients were included in the study (81.4 years, 62.5% women). The prevalence of functional impairment in basic activities of daily life (BADL) was 22.9%, and in instrumental activities of daily life (IADL) of 73.5%, and the most affected activities were those associated with mobility and household chores. In the logistic regression analysis, age (OR 1.14), female sex (OR 5.51), number of diseases (OR 1.42) and score in Lawton index (0.52) were shown to be variables predicting for functional impairment in BADL. Age (OR 1.2), female sex (OR 0.03), number of diseases (OR 1.38) and Pfeiffer score (1.53) were the variables predicting for disability in IADL.

**Conclusions:** For our study population, the variables age, sex, number of diseases and scores in Lawton index and Pfeiffer scale appear to behave as independent variables that can predict the risk of functional impairment in BADL and IADL. These variables could be useful for selecting elderly groups at risk, who could benefit from specialized interventions aimed at preventing/reducing functional impairment.

**Key words:** Aging, activities of daily life, geriatric assessment, functional impairment.

Gutiérrez Rodríguez J, Pérez Linares T, Fernández Fernández M, Alonso Álvarez M, Iglesias Cueto M, Solano Jaurrieta J J  
Functional impairment in elderly community dwelling  
*Mapfre Medicina*, 2001; 12: 266-273

### Fecha de recepción: 31 de enero de 2000

Estudio parcialmente financiado por una Beca de la Fundación MAPFRE Medicina 1998/1999.

## INTRODUCCIÓN

Parte de la problemática que está condicionando el envejecimiento poblacional a los sistemas sanitarios de los países desarrollados se deriva de las características especiales que adquiere la enfermedad en el anciano, entre las que destaca su tendencia a la cronicidad y al desarrollo de incapacidad funcional (1-4). Estas circunstancias condicionan que a medida que se prolonga la expectativa de vida se incrementa el número de años de dependencia e incapacidad (5-7) y, consecuentemente, las necesidades de cuidados y el gasto sanitario y social (8-10).

Tradicionalmente se había asumido que la incapacidad se asociaba de forma inevitable e irreversible al proceso de envejecimiento o a las enfermedades de la vejez. Por ello, se hacía especial énfasis en definir los distintos tipos de incapacidad, establecer las necesidades de cuidados y predecir el consumo de recursos (11, 12). Sin embargo, actualmente se cree factible la descripción de perfiles poblacionales que pudieran hacernos predecir el riesgo de incapacidad, permitiendo la definición de situaciones de incapacidad susceptibles de ser modificadas al establecer programas de prevención o rehabilitación de las mismas (13-16).

Por ello, han ido adquiriendo cada vez más relevancia aquellos estudios que intentan acercarse a esta problemática. Sin embargo, en el momento actual no existe consenso sobre cuáles son las características o factores que definirían estos perfiles poblacionales. Es más, en nuestro medio no son muchos los estudios transversales relativos a la problemática funcional en ancianos que viven en la comunidad (17-23).

Ante la importancia del problema, este estudio se ha planteado con los objetivos de: 1) conocer la prevalencia de incapacidad funcional en actividades básicas e instrumentales en ancianos residentes en el medio comunitario; 2) determinar aquellas actividades, tanto básicas como instrumentales, para las que se incapacitan un mayor número de sujetos. 3) identificar aquellas variables demográficas, sociales, clínicas, asistenciales, funcionales, cognitivas y afectivas que pudieran estar asociadas a la incapacidad funcional.

## MÉTODO

El presente estudio se enmarca dentro de un proyecto de investigación a largo plazo, en el que se pretende realizar un seguimiento en el tiempo

de una cohorte de ancianos que viven en el medio comunitario («situación funcional de una población de ancianos en el medio comunitario: prevalencia de incapacidad, incidencia de deterioro funcional, análisis de los factores de riesgo asociados y estudio de la influencia en la utilización de servicios»).

En el presente original se analizan datos parciales obtenidos en la primera fase del estudio, donde con carácter transversal se realiza una descripción de la muestra y de la prevalencia de incapacidad funcional en dicha población.

Para la consecución de los objetivos se consideró como población diana a todos los sujetos mayores de 74 años registrados en el padrón municipal del concejo de Gozón del año 1996. Concejo situado en el Principado de Asturias y que cuenta con un total de 11.415 habitantes (padrón de 1996), de los que un 10,75% son mayores de 74 años.

La población de estudio se obtuvo del total de sujetos mayores de 74 años empadronados ( $n = 1.227$ ), extrayendo una muestra de 348 sujetos mediante un muestreo aleatorio simple.

De la muestra inicial de sujetos elegibles para ser incluidos en el estudio fueron excluidas 73 personas. Las causas de exclusión fueron: datos incorrectos en el censo (18), trasladado de domicilio (17), éxitus (14), no aceptaron ser incluidos en el estudio (12), estaban institucionalizados en residencia (6) y no se pudo contactar (6). Por tanto, la población de estudio resultante fue de 275 personas (79% de los elegibles).

Para la realización del estudio se consideraron una serie de variables sociales, demográficas, clínicas, asistenciales, funcionales y mentales:

1. **Socio-demográficas:** edad, sexo, estado civil (se recogió como casado/a, viudo/a u otros), nivel de estudios (recogido como sin estudios, estudios primarios o secundarios-universitarios), convivientes (se consideraron las posibilidades de solo con hijos, con cónyuge, con otros familiares o solos/as) y puntuación en la escala socio-familiar de Gijón.

2. **Clínico-asistenciales:** presencia de enfermedades potencialmente incapacitantes (se recogió como variable dicotómica sí/no la existencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, accidente cerebro vascular, Parkinson, demencia, depresión, coxartrosis, osteoporosis, fractura de cadera, cardiopatía, obstrucción crónica al flujo aéreo, cáncer, patología visual y patología auditiva), número de diagnósticos y de fármacos consumidos, utilización de ayuda a domicilio formal, teleasistencia y centro de día.

**3. Funcionales:** la situación funcional en actividades básicas de la vida diaria fue evaluada mediante el Índice de Barthel (24, 25) y la situación funcional en actividades instrumentales de la vida diaria se evaluó mediante el índice de Lawton (26, 27).

**4. Mentales:** la situación cognitiva se evaluó mediante la aplicación del Short Portable Mental State Questionnaire de Pfeiffer (28) y la situación afectiva mediante la adaptación al castellano de la versión reducida de la escala de depresión geriátrica de Yesavage (29, 30).

Para la recogida de datos se elaboró un protocolo estándar predefinido que constaba de unos datos de identificación y todas las variables de estudio.

La recogida de datos fue realizada en el mes de noviembre de 1999 por personal adecuadamente entrenado, mediante entrevista personal en el domicilio de las personas incluidas en el estudio.

En los casos de presentar el sujeto un deterioro cognitivo severo, la información se obtuvo entrevistando al cuidador principal.

En el análisis de los resultados se realizó una descripción de las características de la población de seguimiento mediante proporciones y media y desviación estándar. La prevalencia de incapacidad funcional en ABVD y AIVD se calculó mediante el cociente entre los sujetos incapacitados y los susceptibles de incapacitación, para lo cual se definió como incapacidad funcional en ABVD y AIVD a todo sujeto que presentara algún grado de incapacidad en alguna de las actividades consideradas en el índice de Barthel y el índice de Lawton respectivamente.

Para analizar la posible asociación estadística entre la incapacidad funcional en ABVD y AIVD con las variables independientes, se utilizaron los tests chi-cuadrado y la corrección de Yates cuando fue necesario, el test t de Student y el test de Wilcoxon. La fuerza de asociación entre las variables dicotómicas y la variable dependiente se midió utilizando la odds ratio (OR) y sus límites de confianza al 95% (IC = 95%).

Se realizó un modelo de regresión logística para cada una de las variables dependientes del estudio (incapacidad funcional en ABVD e incapacidad funcional en AIVD) con el fin de identificar los factores independientes asociados. Los modelos de regresión fueron construidos siguiendo el procedimiento *forward stepwise* de incorporación progresiva paso a paso de aquellas variables independientes que habían presentado en los análisis con datos crudos, asociación con la incapacidad funcional.

**RESULTADOS**

Un total de 275 sujetos fueron sistemáticamente valorados e incluidos en el estudio. La edad media fue de 81,5 ± 5,5 años y el 62,5% eran mujeres.

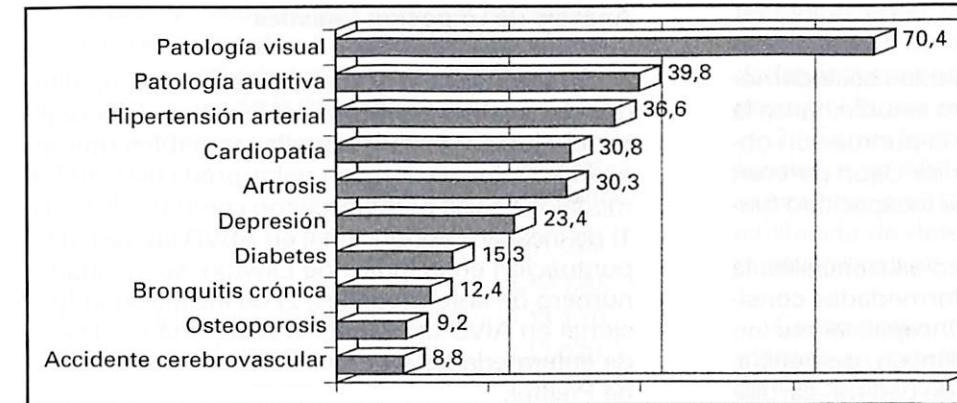
Respecto a las variables socio-demográficas destaca que el 46,9% eran viudos, un 15,7% no habían realizado ningún tipo de estudios y el 13,1% vivían solos (Tabla I). Asimismo, la puntuación en la escala sociofamiliar de Gijón fue de 5,4 ± 2,2, y mientras que un 3,3% de los sujetos recibían ayuda domiciliaria formal y el 6,5% tenían a su disposición un servicio de teleasistencia, ninguno de ellos acudía a un centro de día.

El número medio de diagnósticos fue de 2,9 ± 1,8 y el número de fármacos consumidos era de 2,5 ± 2,4, siendo las patologías más prevalentes las enfermedades de los órganos de los sentidos, la hipertensión arterial, las cardiopatías, la artrosis y la depresión (Figura 1).

En lo referente a las variables cognitivas y afectivas incluidas en el estudio: la puntuación media en el cuestionario de Pfeiffer fue de 1,5 ± 2,6 (un 17,4% tenía puntuaciones en rango de deterioro leve o grave) y en la escala de depresión geriátrica de 3,8 ± 3,2 (el 31,5% puntuaba en rango de depresión leve o establecida).

**TABLA I. Características demográficas y sociales de la población de seguimiento (n = 275)**

Edad media	81,5 ± 5,5
Sexo:	
varón	37,5%
mujer	62,5%
Estado civil:	
casado/a	41%
viudo/a	46,9%
otros	12,1%
Estudios:	
sin estudios	15,7%
estudios primarios	46,9%
secundarios/universidad	6%
Convivientes:	
hijos	28%
cónyuge	38,9%
otros familiares	20%
solos/as	13,1%



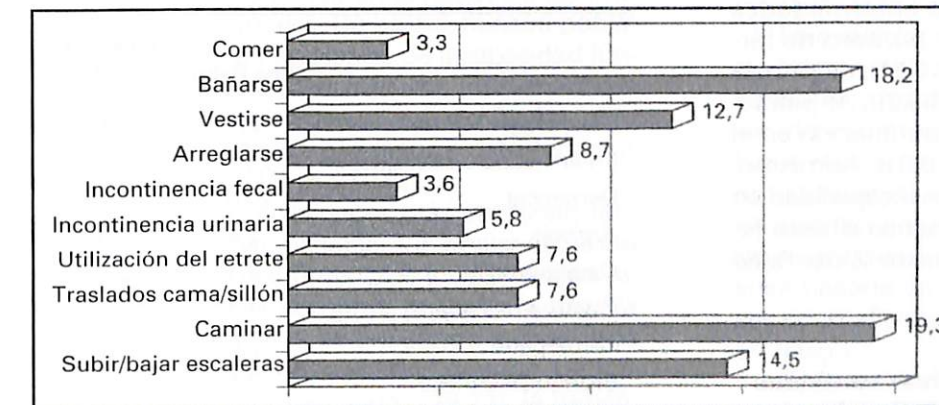
**Figura 1.** Enfermedades prevalentes en la población de estudio. Datos expresados en porcentaje (%).

**Prevalencia de incapacidad funcional**

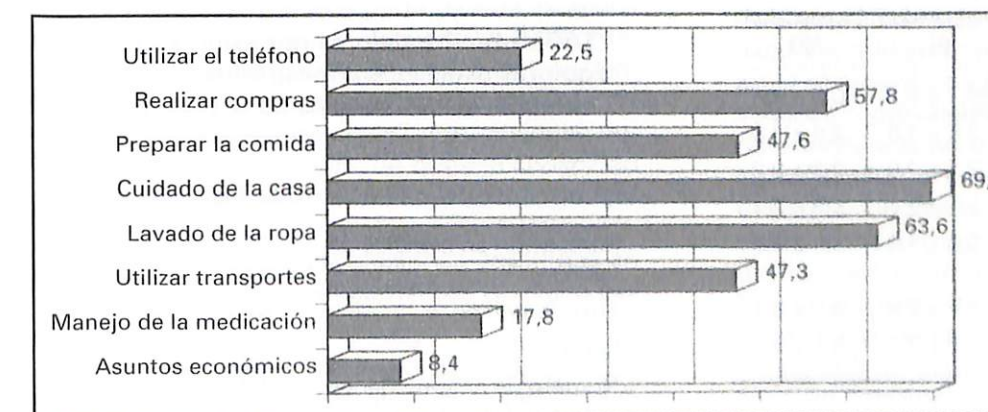
La puntuación media en el Índice de Barthel resultó de 93,3 ± 17,8 y la prevalencia de incapacidad funcional en ABVD fue del 22,9% (63 ancianos). De ellos, el 77,9% tenían puntuaciones en rango de incapacidad leve, el 5,8% moderada, el 9,5% grave y el 7,9% total; siendo las actividades

con mayor prevalencia de incapacidad las relacionadas con la movilidad (Figura 2).

La puntuación media en el índice de Lawton era de 5 ± 2,6 y la prevalencia de incapacidad funcional en AIVD fue del 73,5% (202 sujetos), siendo las actividades con mayor prevalencia de incapacidad las relacionadas con las labores de la casa (Figura 3).



**Figura 2.** Prevalencia de incapacidad funcional para cada una de las actividades básicas de la vida diaria consideradas en el estudio. Datos expresados en porcentaje (%).



**Figura 3.** Prevalencia de incapacidad funcional para cada una de las actividades instrumentales de la vida diaria consideradas en el estudio. Datos expresados en porcentaje (%).

**Análisis con datos crudos**

En lo que respecta a las variables sociodemográficas consideradas en nuestro estudio, tanto la edad como el sexo femenino o la puntuación obtenida en la escala sociofamiliar de Gijón parecen estar asociadas a la existencia de incapacidad funcional en ABVD (Tablas II y III).

Dentro de las variables clínico-asistenciales, la presencia de algunas de las enfermedades consideradas como potencialmente incapacitantes (en concreto la enfermedad de Parkinson, demencia, artrosis, osteoporosis, fractura de cadera, cardiopatía y bronquitis crónica), así como el número de diagnósticos y de fármacos consumidos también parecen mostrar asociación estadística con la incapacidad funcional en ABVD (Tablas II y III).

En lo que se refiere a las variables funcionales, cognitivas y afectivas hemos detectado que las puntuaciones en el índice de Lawton, el cuestionario de Pfeiffer y la escala de depresión geriátrica parecen mostrar asociación con la incapacidad funcional en ABVD (Tabla II).

Respecto a la incapacidad funcional en AIVD, las variables que mostraron asociación estadística con dicha incapacidad fueron: edad (82,6 ± 5,6 en los incapacitados vs 78,7 ± 3,8 en los no incapacitados; *p* < 0,01), número de enfermedades (3,1 ± 1,8 vs 2,3 ± 1,6; *p* < 0,01), número de fármacos (2,7 ± 2,5 vs 1,8 ± 1,7; *p* < 0,01), existencia de patología cardíaca (OR 2,5 [1,3-5,2]), de patología auditiva (OR 5,2 [9,7-18,4]) y puntuación en el Pfeiffer (1,9 ± 2,9 vs 0,5 ± 0,9; *p* < 0,01). Asimismo, hemos detectado asociación entre incapacidad en AIVD y la variable sexo, mostrándose el sexo femenino como posible factor protector (Odss Ratio 0,08 [0,03-0,2])

**TABLA II. Variables cuantitativas continuas asociadas a incapacidad funcional en actividades básicas de la vida diaria**

	Incapacidad SÍ	Incapacidad NO
Edad	86,1 ± 5,7	80,2 ± 4,6
Número de diagnósticos	3,8 ± 1,8	2,6 ± 1,6
Número de fármacos	3,1 ± 2,6	2,3 ± 2,2
Índice de Lawton	2,1 ± 2	5,9 ± 2,1
Test de Pfeiffer	0,8 ± 1,8	3,8 ± 3,6
Escala de depresión geriátrica	5,7 ± 2,9	3,3 ± 3,1
Escala sociofamiliar de Gijón	7 ± 2,2	5,1 ± 2

En todos los casos *p* < 0,01

**Análisis de regresión logística**

En las Tablas IV y V se presentan los resultados del análisis de regresión logística. Tras realizar el ajuste y excluir aquellas variables que no añadían información con valor predictivo, en los modelos finales permanecieron como predictoras: 1) de incapacidad funcional en ABVD las variables puntuación en el índice de Lawton, sexo, edad y número de enfermedades; 2) de incapacidad funcional en AIVD las variables sexo, edad, número de enfermedades y puntuación en el cuestionario de Pfeiffer.

**DISCUSIÓN**

Los resultados obtenidos en nuestro estudio ponen de manifiesto la importancia del problema planteado. El 22,9% de los ancianos de nuestra

**TABLA III. Variables cualitativas asociadas a incapacidad funcional en actividades básicas de la vida diaria**

	Odss Ratio	Intervalo de confianza
Sexo mujer	2,3	1,2-4,5
Enfermedad de Parkinson	23	2,7-518
Demencia	20,6	4-141
Artrosis	2,4	1,3-4,4
Osteoporosis	3,1	1,2-7,8
Fractura de cadera	13,2	2,4-95
Cardiopatía	2,5	1,3-4,7
Bronquitis crónica	2,4	1,1-5,5

**TABLA IV. Modelo de regresión logística. Factores asociados a incapacidad funcional en actividades básicas de la vida diaria**

	Odss Ratio	Intervalo de confianza
Puntuación en el índice de Lawton	0,52	0,43-0,63
Sexo femenino	5,51	2,16-14
Edad	1,14	1,10-1,24
Número de enfermedades	1,42	1,11-1,81

**TABLA V. Modelo de regresión logística. Factores asociados a incapacidad funcional en actividades instrumentales de la vida diaria**

	Odss Ratio	Intervalo de confianza
Sexo femenino	0,03	0,01-0,09
Edad	1,20	1,10-1,31
Número de enfermedades	1,38	1,13-1,70
Puntuación en el Pfeiffer	1,53	1,17-2,01

población presenta incapacidad funcional en alguna de las actividades básicas consideradas en el índice de Barthel. Estos datos corroboran los obtenidos por otros autores que estudian poblaciones similares a la nuestras (21-23), quienes detectan una prevalencia de incapacidad funcional del 27%. Sin embargo, difieren de los obtenidos en otros estudios (20), quienes detectan menor prevalencia de incapacidad al incluir sujetos de menor edad y considerar el estrato etario de 65 a 74 años.

La situación no difiere en lo relativo a las actividades instrumentales. De hecho, nuestra población presenta una prevalencia de incapacidad funcional en alguna de las actividades instrumentales incluidas en el índice de Lawton del 73,5%, cifra comparable al 68% de prevalencia detectada por Escudero y cols. (21) (*p* > 0,05).

El perfil de las actividades más afectadas, tanto básicas (caminar, bañarse, subir/bajar escaleras y vestirse) como instrumentales (cuidar la casa, lavar la ropa, realizar compras, preparar la comida y utilizar transportes), se encuentra relacionado con los problemas de movilidad general. De forma que, como en otras series (19-21), la movilidad se constituye como el mejor marcador de capacidad funcional general (31, 32).

Podríamos pensar que parte de esta incapacidad funcional sería potencialmente evitable mediante la implantación de estrategias de intervención dirigidas a evitar/recuperar la pérdida de función. La eficacia de estas intervenciones dependerá, razonablemente, de nuestra capacidad para detectar precozmente el problema identificando aquellos sujetos en riesgo de deterioro.

En función de las asociaciones obtenidas en nuestro estudio, las características de dicha población parecen ser:

1. Como factores de riesgo para incapacidad funcional en ABVD tendríamos las variables sexo

femenino, edad, número de enfermedades y existencia previa de incapacidad funcional en actividades instrumentales medida por las puntuaciones en el Índice de Lawton.

2. Como factores de riesgo para incapacidad funcional en AIVD tendríamos las variables sexo masculino, edad, número de enfermedades y la existencia de deterioro cognitivo medido por las puntuaciones en el test de Pfeiffer.

Como podemos observar, la variable sexo femenino se muestra como un potente marcador de riesgo de incapacidad funcional en actividades básicas. Esta circunstancia podría explicarse por la tendencia de las mujeres a presentar enfermedades crónicas incapacitantes y de los hombres a presentar enfermedades agudas más letales (33, 34).

Sin embargo, en lo referente a la incapacidad en actividades instrumentales ocurre lo contrario, mostrándose la variables sexo masculino como marcador de riesgo de incapacidad. En este caso probablemente la incapacidad en algunas actividades se vea fuertemente influenciada por factores sociales y culturales. De hecho, los varones se muestran más dependientes en la realización de las tareas domésticas (preparación de la comida, cuidado de la casa y lavado de la ropa) (35, 36).

Tras realizar el análisis de regresión logística, no hemos detectado relación entre incapacidad funcional y las patologías incluidas en el estudio, siendo nuestros datos concordantes con los trabajos realizados hasta el momento (12, 14). Consecuentemente, si las enfermedades consideradas no aportan ninguna información sobre el riesgo de incapacidad, establecer una «detección de casos» basada en diagnósticos específicos podría ser poco eficiente en la identificación de sujetos en riesgo.

Existen una limitación a nuestro trabajo que ha de ser considerada para interpretar adecuadamente los resultados. Dado que hemos realizado un estudio transversal en el que profundizamos en la prevalencia de incapacidad funcional, lo que estamos midiendo es la cantidad de incapacidad en el momento de la recogida de datos (casos «viejos» o prevalentes). Ahora bien, los estudios de prevalencia no constituyen sino una primera aproximación al problema (37, 38), sería más interesante conocer la evolución de la situación funcional en el tiempo o incapacidad funcional adquirida, estudiando la incidencia de deterioro funcional (casos «nuevos» o incidentes) y los factores que pudieran asociarse a ella.

De esta forma, aún quedan por responder una serie de cuestiones: ¿cuál es la incidencia de de-

terio funcional adquirido?, ¿es posible detectar factores de riesgo (clínicos, asistenciales, funcionales, mentales y sociales) que nos permitieran definir poblaciones en riesgo de deterioro?, ¿alguno de estos factores sería susceptible de ser modificado mediante un tratamiento especializado para así disminuir la incidencia de deterioro funcional?

### BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. La salud de las personas de edad. Informe de un comité de expertos de la OMS. *Serie de informes técnicos n.º 779*. Ginebra, 1989.
2. ONU. *Informe de la asamblea mundial sobre envejecimiento*. Viena, 1982.
3. Report of the Council on Scientific Affairs. American Medical Association white paper on elderly health. *Arch Intern Med*. 1990; 150: 2459-2472.
4. SOLANO J J. Atención al anciano. *FOMECA*. 1994; 2: 169-176.
5. SCHNEIDER E L, BRODY J A. Ageing, natural death and the compression of morbidity: another view. *N Engl J Med*. 1983; 309: 854-856.
6. GURALNIK J M, LAND K C, BLAZER D, FILLENBAUM G G, BRANCH L G. Educational status and active life expectancy among older blacks and whites. *N Engl J Med*. 1993; 329: 110-116.
7. STRAWBRIDGE W J, KAPLAN G A, CAMACHO T, COHEN R D. The dynamics of disability and functional change in an elderly cohort: Results from Alameda County Study. *J Am Geriatr Soc*. 1992; 40: 799-806.
8. KAISER F E. Principles of geriatric care. *Am J Kidney Dis*. 1990; 4: 354-359.
9. WEINER J. Financing long-term care. A proposal by the American College of Physicians and the American Geriatrics Society. *JAMA*. 1994; 271 (19): 1525-1529.
10. HUNT L B. The elderly in hospital: Recent trends in use of medical resources. *Br Med J*. 1973; S4: 83-85.
11. KATZ S. Assessing self-maintenance: Activities of daily living, mobility and instrumental activities of daily living. *J Am Geriatr Soc*. 1983; 31: 721-727.
12. JAGGER C, SPIERS N A, CLARKE M. Factors associated with decline in function, institutionalization and mortality of elderly people. *Age Ageing*. 1993; 22: 190-197.
13. WHO. The uses of epidemiology in the study of the elderly. Report of a WHO Scientific Group on the Epidemiology of Aging. *WHO Technical Report Series n.º 706*. Ginebra, 1984.
14. SOLOMON D. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Geriatric Assessment Methods for Clinical Decision-Making. *J Am Geriatr Soc*. 1988; 36: 342-347.
15. RUBENSTEIN L V, CALKINS D R, GREENFIELD S, JETTE A M, MEEMAN R F, NEVINS M A, RUBENSTEIN L Z, WASSON J H, WILLIAMS M E. Health status assessment for elderly patients. Report of Society of the general Internal Medicine Task Force on Health Assessment. *J Am Geriatr Soc*. 1989; 37: 562-569.
16. WINOGRAND C H. Targeting strategies: An overview of criteria and outcomes. *J Am Geriatr Soc*. 1991; 39 (S): 25-35.
17. INSERSO. *La Tercera Edad en España: Necesidades y demandas*. Madrid: Ministerio de Asuntos Sociales, 1990.
18. VÁZQUEZ-NOGUEROL R, FERRER C, CORTÉS S, HERRERO E, ESPEJO C, CASSINELLO C. Evaluación de la capacidad funcional de los ancianos y sus factores asociados. *MEDIFAM*. 1994; 6: 276-283.
19. BÉLAND F, ZUNZUNEGUI M V. El perfil de las incapacidades funcionales en las personas mayores. *Rev Gerontol*. 1995; 5: 232-244.
20. FERNÁNDEZ-MAYORALAS G, RODRÍGUEZ V. La capacidad funcional de los ancianos españoles. *Rev Gerontol*. 1995; 1: 16-22.
21. ESCUDERO SÁNCHEZ M C, LÓPEZ MARTÍN I, FERNÁNDEZ CARBAJO N, LÓPEZ LÍPEZ G, IBÁÑEZ COLAS A, GARCÍA CARMONA R, DELGADO ANTOLÍN J C. Prevalencia de incapacidad funcional no reconocida en la población mayor de 74 años. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 1999; 34 (2): 86-91.
22. BAYO J, FERNÁNDEZ F, ORFILA F, DALFO A, CASAJUENA J, VILA M A, PLANA J, et al. Autopercepción de salud y valoración integral del paciente anciano en un centro de atención primaria. *Atenc Prim*. 1996; 4: 273-279.
23. VALDERRAMA GAMA E, GAVIRA-IGLESIAS F J, LÓPEZ PÉREZ M, ROMERO LÓPEZ M, PÉREZ DEL MOLINO J. Dependencia funcional y salud autopercebida en ancianos de la Zona Básica de Salud de Cabra. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 1999; 34: 283-288.
24. MAHONEY F I, BARTHEL D W. Functional evaluation: The Barthel Index. *Arch Phys Med Rehabil*. 1965; 14: 61-65.
25. BAZTAN J J, PÉREZ DEL MOLINO J, ALARCÓN T, SAN CRISTÓBAL E, IZQUIERDO G, MANZARBEITIA J. Índice de Barthel: Instrumento válido para la valoración funcional de pacientes con enfermedad cerebrovascular. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 1993; 28: 32-40.
26. LAWTON M P, BRODY E M. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969; 9: 179-186.
27. BAZTÁN J J, GONZÁLEZ J I, DEL SER T. Escalas de actividades de la vida diaria. En: T Del Ser, J Peña-Casanova, *Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia*. Barcelona: Ed J R Prous, 1994.
28. PFEIFFER E. A short Portable Mental Status Questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 1975; 23: 433-441.
29. SHEIK J I, YESAVAGE J A. Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontol*. 1986; 5: 165-173.
30. GONZÁLEZ M A. Características técnicas y modificaciones introducidas en dos escalas de depresión: Estudio piloto para la baremación y adaptación de la GDS y el BDI a la población geriátrica española. *Geriatr Trika*. 1988; 4: 235-240.
31. GURALNICK J M, FERRUCCI L, SIMONSICK E M, SALIVE M E, WALLACE R B. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med*. 1995; 332: 556-561.

32. GILL T M, WILLIAMS C S, TINETTI M E. Assessing risk for the onset of functional dependence among older adults. The role of physical performance. *J Am Geriatr Soc*. 1995; 43: 603-609.
33. KATZ S, BRANCH L G, BRANSON M H, PAPSIDERO J A, BECK J C, GREER D S. Active life expectancy. *N Engl J Med*. 1983; 309: 1218-1224.
34. MANTON K. Longitudinal study of functional change and mortality in the United States. *J Gerontol*. 1988; 43 (S): 153-161.
35. STRAWBRIDGE W J, CAMACHO T C, COHEN R D, KAPLAN G A. Gender differences in factors associa-

- ted with change in physical functioning in old age: A 6-year longitudinal study. *Gerontol*. 1993; 33: 603-609.
36. GUTIÉRREZ RODRÍGUEZ J, GALEANO ARBOLEYA R, SOLANO JAURRIETA J J. Evaluación de las actividades instrumentales de la vida diaria. Análisis de algunas variables que influyen en su medición. *Rev Mult Gerontol*. 1988. 8: 13-19.
37. ROTHMAN K J. *Modern Epidemiology*. Boston: Little Brown, 1986.
38. COLIMON K M. *Fundamentos de epidemiología*. Madrid: Ed Díaz de Santos, 1990.



**FUNDACION MAPFRE MEDICINA**

## VIII REUNIÓN SOBRE DAÑO CEREBRAL Y CALIDAD DE VIDA NEUROPSICOLOGÍA INFANTIL

Majadahonda (Madrid), 8 y 9 de noviembre de 2002

**Comité organizador:**  
Sara Fernández Guinea  
Javier González Marqués  
Juan Manuel Muñoz Céspedes  
José Antonio Portellano Pérez  
Ángel Ruano Hernández

**Director científico de la actividad:**  
José Antonio Portellano Pérez

### PROGRAMA

MESA I: EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

MESA II: DIFICULTADES ESPECÍFICAS DE APRENDIZAJE

MESA III: TRASTORNOS DEL DESARROLLO

MESA IV: OTRAS PATOLOGÍAS

**Secretaría de la reunión, información e inscripciones:**  
Srta. Susana Huertas Martínez  
Servicio de Psicología  
Centro de Prevención y Rehabilitación FREMAP  
Ctra. Pozuelo-Majadahonda, s/n  
28220 Majadahonda (Madrid)  
Tel.: 91 626 57 21 - Fax: 91 626 58 25  
E-mail: susana\_huertas@fremap.es

**Boletín de inscripción:**  
<http://mapfremedicina.es>

Cuota de inscripción: 20.000 ptas.

Fecha límite de recepción de inscripciones y de devolución de la cuota: 28 de febrero de 2002

# Estudio histológico de los efectos agudos y crónicos inducidos por la irradiación con láser de diodo en discos intervertebrales de conejo

## Histological study of acute and chronic effects induced by diode laser irradiation on intervertebral discs of rabbits

<sup>1</sup> Departamento de Anatomía y Anatomía Patológica Comparadas  
Facultad de Veterinaria  
Universidad de Córdoba

<sup>2</sup> Facultad de Medicina  
Universidad de Sevilla

Pérez J. <sup>1</sup>  
Tatay A. <sup>2</sup>  
García P. <sup>1</sup>  
Bautista M. J. <sup>1</sup>  
Tatay J. R. <sup>3</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** El objetivo de este trabajo ha sido evaluar los cambios agudos y crónicos inducidos por la irradiación con láser de diodo en discos intervertebrales (DIV) de conejo.

**Material y métodos:** Se utilizaron 34 conejos de Nueva Zelanda, 20 de ellos fueron irradiados (DIVs L1-L2 o L2-L3) usando un láser de diodo de 870 nm y dosis comprendidas entre 28 y 153 Julios. Cuatro conejos fueron sacrificados inmediatamente después de la irradiación (0 dpi), dos a los 5 dpi y 14 a los 45 dpi. Otros 14 conejos fueron usados como controles no irradiados.

**Resultados:** Los cambios agudos consistieron en un cráter de bordes bien definidos en anillo fibroso y núcleo pulposo. Los cambios crónicos consistieron en la proliferación de un osteofito sobre la superficie ventral del disco en el área irradiada, cuyo grosor guardó relación con la dosis de energía irradiada. El anillo fibroso localizado bajo el osteofito presentó una banda de necrosis por coagulación. La irradiación directa de la placa vertebral provocó daño térmico en una banda de 2 a 5 mm.

**Conclusión:** Los resultados de este trabajo sugieren que la correcta localización de la fibra óptica en el disco intervertebral es de gran importancia para el éxito de la discectomía mediante láser, debiendo evitar la irradiación de la periferia del anillo fibroso.

**Palabras clave:** Láser de diodo, disco intervertebral, discectomía, conejo.

Pérez J, Tatay A, García P, Bautista M J, Tatay J R  
Estudio histológico de los efectos agudos y crónicos inducidos por la irradiación con láser de diodo en discos intervertebrales de conejo  
*Mapfre Medicina*, 2001; 12: 274-281

### Correspondencia:

José Pérez  
Dept. Anatomía Patológica Comparadas  
Edificio de Sanidad Animal  
Campus Universitario de Rabanales  
Ctra. Madrid-Cádiz, s/n  
14014 Córdoba  
E-mail: an1pearj@uco.es

### ABSTRACT

**Objectives:** This study was designed to evaluate the acute and chronic effects induced by diode laser irradiation on rabbit intervertebral discs (IVDs).

**Material and methods:** 34 New Zealand rabbits were used for the study, 20 of them were irradiated on IVDs L1-L2 or L2-L3 using an 870 nm diode laser. Irradiated dose ranged from 28 to 153 Joules. Four rabbits were killed at 0 dpi, two at 5 dpi and 14 at 45 dpi. Another 14 non-irradiated rabbits were used as controls.

**Results:** Acute effects consisted on a well-defined crater affecting the annulus fibrosus and part of the nucleus pulposus. Chronic effects consisted on proliferation of fibrous, cartilaginous and osseous tissues causing an osteophyte over the ventral aspect of the IVDs at the site of irradiation. The annulus fibrosus beneath this osteophyte showed a well-defined band of coagulative necrosis. Irradiation of the cartilaginous end plates provoked thermal damage in a 2 to 5 mm thick band.

**Conclusion:** The results of the present study suggest that the proper selection of the area irradiated is of importance in percutaneous laser discectomy, thus irradiation the outer annulus fibrosus should be avoided.

**Key words:** Diode laser, intervertebral disc, percutaneous laser discectomy, rabbit.

Pérez J, Tatay A, García P, Bautista M J, Tatay J R  
Histological study of acute and chronic effects induced by diode laser irradiation on intervertebral discs of rabbits  
*Mapfre Medicina*, 2001; 12: 274-281

**Fecha de recepción:** 20 de marzo de 2000

*Este trabajo ha sido financiado por una Beca de Investigación de la Fundación MAPFRE Medicina, convocatoria 1998. El equipo de láser de diodo fue cedido gentilmente por la empresa Dornier.*

### INTRODUCCIÓN

La discectomía percutánea mediante láser (DPL) consiste en la vaporización de parte de un núcleo pulposo herniado para descomprimir raíces nerviosas adyacentes. Desde los primeros estudios clínicos (1, 2), esta técnica se ha convertido en una herramienta muy prometedora para el tratamiento de hernias discales contenidas que cursan con radiculopatía y que no ceden a tratamiento medicamentoso y rehabilitador durante al menos seis semanas (3-5). Debido a que se trata de una técnica mínimamente invasiva, realizada mediante anestesia local, tiene numerosas ventajas sobre la discectomía convencional: no requiere hospitalización, la técnica es menos traumática, reduce el riesgo de daños en los tejidos adyacentes, de fibrosis epidural y de infecciones. El postoperatorio es más corto y menos traumático y la incorporación laboral más rápida (4-7).

El porcentaje de éxito de la técnica de DPL varía entre el 70 y 87%, y depende en gran medida de una apropiada selección de los pacientes y de la correcta realización de la técnica, para lo que es importante la colocación de la fibra óptica en la zona del disco intervertebral apropiada, así como del tipo de láser empleado, que deberá ser hipotérmico o atérmico para no inducir daño en los tejidos adyacentes a los irradiados (4-16). Por tanto, uno de los aspectos importantes para mejorar la técnica de DPL es el desarrollo de nuevos tipos de láser atérmicos, así como el conocimiento de las interacciones y efectos a corto y largo plazo que inducen en los diferentes tejidos del disco intervertebral. Sin embargo, se han realizado pocos estudios experimentales encaminados a evaluar los efectos del láser en el DIV (17-21).

El nuevo láser de diodo de alta potencia se transmite bien mediante fibra óptica y permite la evaporación y ablación de tejidos de una forma precisa, por lo que cumple unas condiciones ideales para ser utilizado en la DPL (5). Además, se ha demostrado que la irradiación de cultivos de condrocitos no provoca alteración en la síntesis de proteoglicanos como ocurre con el láser de Nd-YAG (22). Sin embargo, hasta la fecha no se han realizado estudios experimentales *in vivo* para evaluar los efectos agudos y crónicos que induce en el disco intervertebral. Precisamente éste ha sido el objetivo del presente trabajo, en el que hemos irradiado diferentes partes del DIV de conejo (núcleo pulposo, anillo fibroso y placa vertebral) para evaluar las alteraciones agudas y crónicas inducidas en cada una de estas estructuras, así como la importancia que tiene el correcto po-

sicionamiento de la fibra óptica en la realización de la DPL. El conejo fue elegido como modelo para este estudio por presentar un disco intervertebral de un mayor tamaño que la rata o cobaya, lo que permite evaluar la irradiación de diferentes zonas.

### MATERIAL Y MÉTODOS

#### Diseño experimental

Para este estudio se utilizaron 34 conejos de Nueva Zelanda de diez a doce semanas de edad. Veinte de ellos fueron irradiados mediante laparotomía ventral en los discos intervertebrales L1-L2 o L2-L3. La irradiación afectó a varias partes del disco intervertebral (anillo fibroso, núcleo pulposo y en la placa cartilaginosa vertebral) dependiendo de la dosis aplicada. El acceso fue ventral debido al gran tamaño de las apófisis transversas del conejo que dificultan el acceso lateral. La irradiación se realizó con un láser de diodo de 870 nm de longitud de onda (Dornier) transmitido mediante fibra óptica. Cuatro conejos fueron sacrificados mediante sobredosis de tiobarbital sódico y cloruro potásico inmediatamente después de la irradiación (0 dpi), dos fueron sacrificados a los 5 dpi, y los restantes 14 a los 45 dpi. Otros 14 conejos no irradiados se usaron como controles. El protocolo y la dosis de irradiación de cada conejo está resumido en la Tabla I. Los conejos irradiados no presentaron complicaciones tras la intervención, salvo uno que mostró paraplejía y que fue sacrificado a los 5 dpi. La irradiación y sacrificio de los conejos se realizó en el hospital FREMAP de Sevilla.

#### Estudio histológico

Para el estudio histológico la columna vertebral lumbar fue extraída y fijada en formol tamponado al 10%, tras la evaluación macroscópica se realizó un corte del DIV en sentido transversal al eje de la columna, lo que permitió evaluar los cambios en el núcleo pulposo y anillo fibroso, así como medir el grosor de los osteofitos que se produjeron en la superficie de los discos evaluados a los 45 dpi, para lo que se utilizó una lupa. Para evaluar los cambios de la placa vertebral una de las dos mitades de la vértebra fue seccionada sagitalmente tras la decalcificación en Decalcifier® (Shandon Scientific Ltd. Cheshire, England). Tras el procesado los tejidos fueron incluidos en para-

**TABLA I. Protocolo de irradiación de los discos intervertebrales de conejo**

Disco intervertebral	Vatios	Intervalo (segundos)	Tiempo total (segundos)	Dosis total (Julios)
<b>0 dpi</b>				
1	5	1	29,6	99
2	5	0,5	19	49
3	5	0,5	14	35
4	5	0,5	11,2	28
<b>5 dpi</b>				
1	5	0,5	59,8	149,5
2	5	0,5	22	55
<b>45 dpi</b>				
1	10	0,5	17	85
2	10	0,5	8	40
3	10	0,5	24,5	122
4	10	0,5	30,5	153
5	5	0,5	16,2	40,5
6	5	0,5	25,2	63
7	10	0,5	17	85
8	10	0,5	18	90
9	10	0,5	20,8	104
10	10	0,5	18	90
11	10	0,5	25	124
12	10	0,5	23	115
13	10	0,5	27	124
14	10	0,5	22	115

dpi: días post-irradiación.

Se realizaron cortes histológicos de 3-4 mm de grosor que fueron teñidos con hematoxilina eosina (HE) para el estudio histopatológico rutinario, ácido periódico de Schiff (PAS)-Azul Alcian para mucopolisacáridos y Van Gieson para fibras de colágena.

**Estudio morfométrico y estadístico**

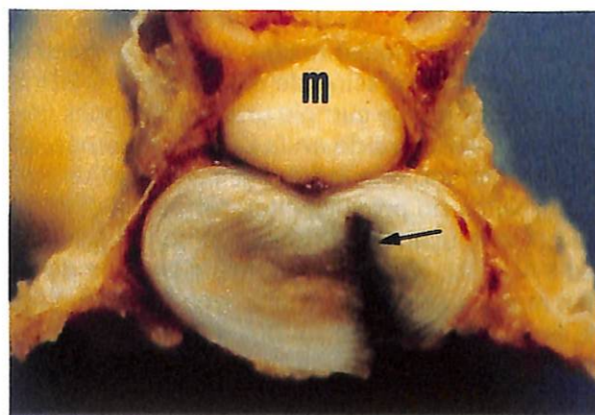
El estudio morfométrico se realizó con un equipo de análisis de imagen con un programa informático (Imago, Servicio de la Universidad de Córdoba), realizándose contajes celulares en 30 campos de 0,06 mm<sup>2</sup> del anillo fibroso y núcleo pulposo seleccionadas al azar en los discos control y en los del grupo de conejos sacrificados a los 45 dpi; éstos últimos no fueron incluidas las

áreas del anillo fibroso que mostraron necrosis. Los resultados se expresaron mediante la media ± desviación estándar. La comparación entre el grupo control y el grupo de conejos sacrificados a los 45 dpi se realizó mediante el test U de Mann-Whitney, considerándose significativo un *p* < 0,05. La correlación entre el grosor de los osteofitos y la dosis de energía irradiada se analizó mediante el test de correlación de Spearman, considerándose significativo un *p* < 0,05. Para el estudio estadístico se utilizó un programa informático (Stadística 6.0, StatSoft, Inc. Tulsa, OK, USA). El grosor de la banda de necrosis del anillo fibroso a los 45 dpi fue medido en cortes teñidos con HE usando un equipo de análisis de imagen.

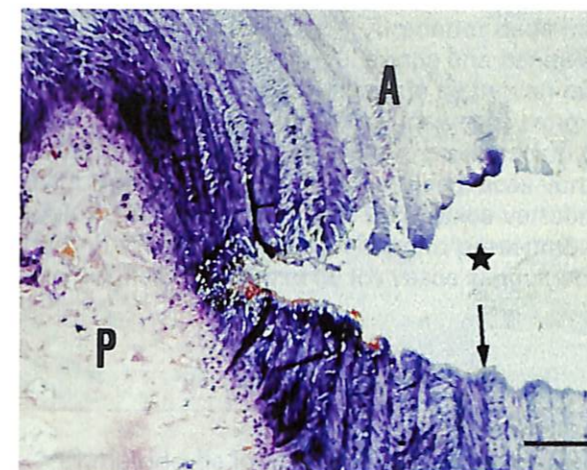
**RESULTADOS**

**Efectos agudos (0 y 5 dpi)**

A los 0 y 5 dpi la irradiación provocó un trayecto de 1 a 1,5 mm de grosor y 4 a 6 mm de longitud, que atravesó al anillo fibroso y afectó a parte del núcleo pulposo (Figuras 1 y 2). En los discos irradiados con 49, 99 y 149,5 Julios también se observó vaporización de parte de la placa vertebral. El estudio histológico demostró que el cráter formado por la irradiación tenía bordes laterales nítidos con algunos restos de tejido coagulado, que era mucho más abundante en el fondo del trayecto. En los bordes laterales existía una estrecha franja de 0,2 a 0,4 mm que mostró incremento de



**Figura 1.** 5 dpi, 149,5 Julios. Superficie del disco intervertebral en la que se observa el cráter provocado por la irradiación (flecha), que quedó a 1 mm de la médula espinal (m), en la que se produjo necrosis por efecto térmico y parálisis del animal.



**Figura 2.** 0 dpi, 35 Julios. Corte transversal de un disco intervertebral en el que se observa anillo fibroso (A) y placa vertebral (P). La irradiación ha provocado en anillo fibroso un cráter (estrella), en cuyos bordes se observa una estrecha banda basófila debida al efecto térmico (flecha). Hematoxilina-eosina, barra = 360 µm.

basofilia de la matriz extracelular debido al efecto térmico (Figura 2).

A los 5 dpi el cráter formado por la irradiación tenía características histológicas similares a los de los 0 dpi, pero en la periferia del anillo fibroso existía un moderado infiltrado de macrófagos y fibroblastos. El conejo que mostró paraplejía había sido irradiado con 149,5 J en el mismo sentido, por lo que presentó un cráter con forma de trayecto afectaba al anillo fibroso y núcleo pulposo y llegaba hasta 1 mm del canal medular. En la prolongación la médula espinal mostró un trayecto de 1,5 mm de longitud en el que presentaba necrosis por licuefacción, que afectaba a asta ventral y a la sustancia blanca, y justificaba por tanto la clínica que mostró el animal.

A los 0 y 5 dpi, las técnicas de PAS-Azul Alcian y Van Gieson mostraron una evidente disminución de la tinción para mucopolisacáridos y fibras colágenas en la banda con efecto térmico, que era más extensa (hasta 1,5 mm) en el fondo del cráter en el disco irradiado con 149,5 J, mientras que en los bordes laterales medía de 0,2 a 0,4 mm.

**Efectos crónicos (45 dpi)**

Macroscópicamente el cambio más llamativo fue la presencia de un osteofito de grosor variable (Tabla II) en la superficie ventral de los discos sobre el punto de la zona de irradiación. Al corte estos osteofitos mostraban coloración blanqueci-

**TABLA II. Correlación entre la dosis de láser irradiada y el grosor de los osteofitos, y de la banda de necrosis en el anillo fibroso a los 45 dpi**

Disco intervertebral	Dosis (Julios)	Grosor máximo de osteofitos (mm)	Necrosis anillo fibroso (media ± rango en mm)
1	85	3,5	1708 ± 180
2	40	0,7	1450 ± 145
3	122	7	1846 ± 212
4	153	8	1905 ± 254
5	40,5	3	1100 ± 122
6	63	4	1466 ± 175
7	85	1,5	1108 ± 156
8	90	5	1505 ± 196
9	104	6	1500 ± 178
10	90	5	1320 ± 125
11	124	8	2012 ± 264
12	115	7	1900 ± 236
13	124	8	2408 ± 301
14	115	7	2106 ± 221

Correlación entre el grosor de los osteofitos y la dosis irradiada (*R* = 0,95; *p* < 0,0001)\*.

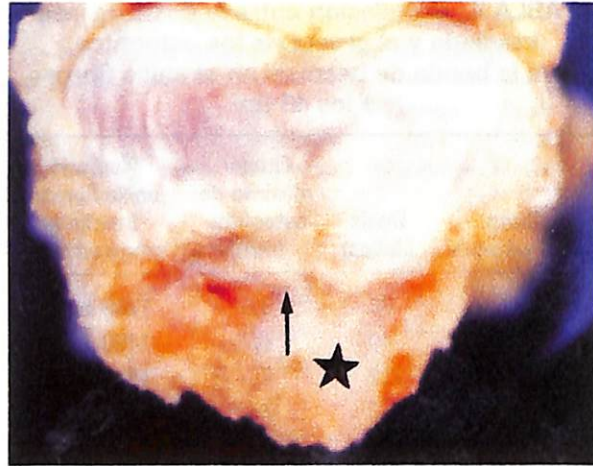
Correlación entre el grosor de los osteofitos y la banda de necrosis en anillo fibroso (*R* = 0,79; *p* = 0,0007)\*.

Correlación entre el grosor de la banda de necrosis en anillo fibroso y la dosis irradiada (*R* = 0,84; *p* = 0,00016)\*.

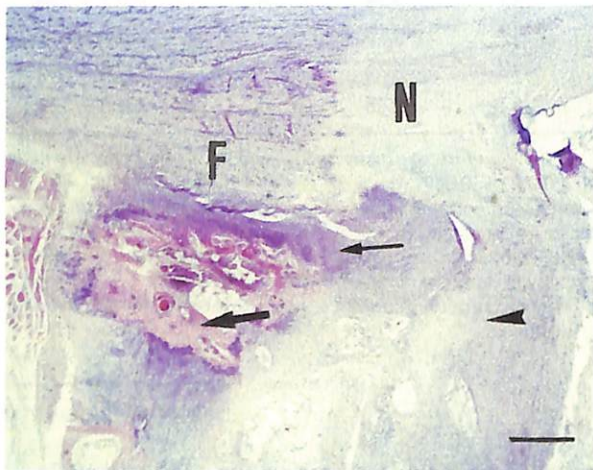
\* Test de correlación de Spearman (correlación significativa con *p* < 0,05).

na-grisácea con áreas marrones, y consistencia fibrosa u ósea (Figura 3). El grosor de los osteofitos estaba relacionado con la dosis de energía irradiada (*R* = 0,95, *p* < 0,0001). El estudio histológico demostró que los osteofitos correspondían a proliferación de tejido conectivo fibroso denso irregular, cartilago hialino y focos de osificación endocondral con tejido óseo en proporción variable (Figura 4), en algunos casos con médula ósea entre las trabéculas óseas. Los osteofitos estaban conectados con las láminas externas del anillo fibroso.

El anillo fibroso localizado bajo los osteofitos presentaba un color macroscópico grisáceo, con puntos de color negruzco, pero no se observó cráter en ningún caso. El estudio histológico demostró que el anillo fibroso localizado bajo el osteofito tenía una banda de necrosis por coagulación en la que se mantenía la arquitectura laminar, pero se habían perdido los elementos celulares y la

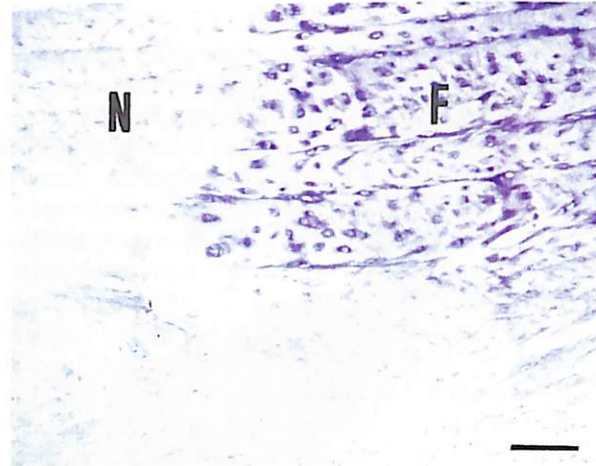


**Figura 3.** 45 dpi, 115 Julios. Superficie del disco intervertebral en la que se observa un osteofito (estrella) en la superficie ventral del disco, sobre la zona irradiada (flecha).



**Figura 4.** 45 dpi, 124 Julios. Corte de disco intervertebral en el que se observa parte del anillo fibroso mostrando una zona necrosis por coagulación (N) bien delimitada del anillo adyacente no necrótico (F). En la superficie del anillo fibroso se observa abundante tejido conectivo fibroso (cabeza de flecha), tejido cartilaginoso (flecha delgada) y tejido óseo (flecha gruesa) que forman un osteofito. Hematoxilina eosina, barra = 360  $\mu$ m.

matriz extracelular presentaba una tinción acidófila homogénea (Figuras 4 y 5), con pérdida de la tinción para glucosaminoglucanos y fibras colágenas. Esta banda de necrosis mostraba límites muy netos con el anillo fibroso viable (Figura 5). El grosor de esta banda era variable y estaba relacionado con la dosis de energía láser irradiada y con el grosor de los osteofitos (Tabla II). En el anillo fibroso viable existía un incremento de ce-



**Figura 5.** 45 dpi, 85 Julios. Detalle de las laminillas externas del anillo fibroso en las que se observa una zona de necrosis por coagulación (N). Las laminillas adyacentes no necróticas (F) presentan incremento de la celularidad respecto a los discos no irradiados. Hematoxilina eosina, barra = 90  $\mu$ m.

**TABLA III. Contaje celular (media  $\pm$  desviación estándar por superficie de 0,06 mm<sup>2</sup>) en anillo fibroso y núcleo pulposo no afectados por necrosis de los discos irradiados (45 dpi) y controles**

Grupo	Anillo fibroso	Núcleo pulposo
Discos control (n = 14)	19,8 $\pm$ 4,4	8,6 $\pm$ 2,5
Discos irradiados, 45 dpi (n = 14)	27,7 $\pm$ 4,7	10,5 $\pm$ 3,5
p*	0,007	0,1

n: número de discos.

\* p: test U de Mann-Withney (diferencia significativa con p < 0,05).

lularidad (Tabla III), del tamaño celular, del agrupamiento y de la actividad celular, con aumento del contenido en glucosaminoglucanos pericelulares. En esta zona también se observó un incremento en la tinción para las fibras colágenas respecto a los discos controles, pero no presentó proliferación de tejido fibroso ni cartilaginoso.

El núcleo pulposo presentó pequeñas zonas con pérdida de la celularidad en áreas próximas a las zonas irradiadas, mientras que en zonas más alejadas sólo mostraban moderada disminución en el contenido de glucosaminoglucanos intersticiales y ligero incremento de la celularidad.

En la placa vertebral cartilaginosa se observaron áreas de vaporización con restos de tejido co-

agulado de color negruzco. Alrededor de la irradiación en la placa vertebral existía una banda de 0,2 a 0,5 mm de grosor en la que se habían perdido los elementos celulares y los vasos sanguíneos. En ningún caso se observó proliferación de tejido fibroso o cartilaginoso en las placas vertebrales irradiadas. Las áreas de la placa vertebral que no mostraban evaporación no presentaban alteraciones celulares ni de los vasos sanguíneos.

## DISCUSIÓN

El método de irradiación utilizado en nuestro estudio nos permitirá evaluar los cambios inducidos por el láser de diodo en diferentes partes del disco intervertebral como la periferia del anillo fibroso y la placa vertebral. En estudios experimentales se ha demostrado que esta última sufre con frecuencia daño térmico, siendo su repercusión en el disco una cuestión abierta actualmente (17, 20-21, 23). La irradiación de diferentes partes del DIV nos permitirá obtener información sobre qué posición de la fibra óptica es la más adecuada para la discectomía con los mínimos riesgos de inducir alteraciones no deseadas.

La irradiación con láser de diodo provocó evaporación de anillo fibroso, núcleo pulposo y placa vertebral, dando lugar a cráteres con bordes bien definidos similares a los descritos en discos de cobayos y conejos irradiados con láser de Nd-YAG y CO<sub>2</sub>, respectivamente (17, 20, 21). Lateralmente estos cráteres mostraban una estrecha banda con daño térmico. Sin embargo, en profundidad el daño térmico llegó hasta 1,5 mm en un disco irradiado con 149,5 J, en el que se produjo necrosis por licuefacción de parte de la médula espinal debido al daño térmico. Estos resultados sugieren que para evitar daño térmico en estructuras adyacentes al disco intervertebral la dosis irradiada debe ser repartida en diferentes zonas del disco, restringiéndola principalmente al núcleo pulposo y evitando irradiar en dirección a estructuras importantes como raíces nerviosas, médula espinal o a las placas vertebrales.

Dado que la nutrición del disco intervertebral depende en gran medida de los vasos sanguíneos localizados en la placa vertebral (24-26), el daño térmico en esta localización tendrá una importante repercusión en la integridad del disco intervertebral, especialmente del anillo fibroso. En estudios experimentales realizados en cobayos con láser Nd-YAG (20, 21) y en perros con láser CO<sub>2</sub> (17) se ha demostrado un importante daño térmico en la vasculatura de la placa vertebral.

Estos resultados difieren de los observados por nosotros en el conejo con el láser de diodo, ya que el daño térmico de la placa vertebral estaba restringido a aquellas zonas irradiadas directamente en las que existía evaporación. Sin embargo, la placa vertebral a nivel del núcleo pulposo, no irradiada directamente, no mostró alteraciones morfológicas en la celularidad ni en los vasos sanguíneos.

La proliferación de osteofitos en el punto de irradiación, observada a los 45 dpi en los conejos de nuestro estudio, no ha sido documentada previamente en estudios experimentales en perros (17), y cobayos (20, 21), ni en pacientes tratados mediante DPL (2-6,17). Sin embargo, la incisión ventral de discos intervertebrales de cobayo provocó proliferación de tejido fibrocartilaginoso similar al de los osteofitos de los conejos de nuestro estudio (18, 20). La estimulación del tejido conectivo indiferenciado presente en la periferia del disco intervertebral (24) podría ser la responsable de la formación de los osteofitos tras la irradiación. Sería conveniente la realización de nuevos estudios encaminados a determinar si la irradiación lateral del disco intervertebral también induce la formación de osteofitos. Aunque el disco intervertebral de conejos en crecimiento tenga un comportamiento diferente al disco intervertebral de pacientes adultos, en la DPL es aconsejable evitar la irradiación de las zonas periféricas del anillo fibroso, pues de producirse osteofitos en localización lateral o posterior podrían tener una grave repercusión clínica (27).

La banda de necrosis por coagulación observada a los 45 dpi en los conejos de nuestro estudio no ha sido descrita en otros estudios experimentales (17, 18, 20). Las causas de esta necrosis en el anillo fibroso pueden ser variadas. Consideramos que el efecto térmico no sería la principal causa ya que la irradiación a nivel del núcleo pulposo y zonas internas del anillo fibroso, donde el cartilago de la placa vertebral es más permeable a los nutrientes (28, 29) no la inducía. Además, la irradiación con el láser de diodo en otros tejidos como el músculo, cartilago articular y tendón no produjo necrosis por coagulación en las áreas adyacentes a las irradiadas (datos no publicados). En el conejo la nutrición del anillo fibroso ocurre hasta las 20 semanas de edad principalmente desde los vasos sanguíneos localizados en la periferia del disco intervertebral (30), por lo que es probable que la necrosis del anillo fibroso esté relacionada con el daño de tales vasos sanguíneos debido a la irradiación y a la proliferación del osteofito.

El anillo fibroso y el núcleo pulposo alejados de las áreas irradiadas no sufrieron cambios im-

portantes, salvo ligero incremento en la celularidad y activación celular, principalmente en el anillo fibroso, donde el número de células aumentó de forma significativa respecto a los controles. Estos fenómenos son interpretados como un intento de compensar la destrucción de parte del anillo fibroso por la irradiación y por la necrosis. Estos resultados contrastan con la proliferación de tejido fibrocartilaginoso en los cráteres producidos por la irradiación con láser Nd-YAG en cobayos (18) y con láser CO<sub>2</sub> en perros (17). Aunque ambos trabajos se han realizado en diferentes especies, y con diferentes protocolos de irradiación, los resultados sugieren que el láser de diodo induce menos cambios crónicos adversos en el disco intervertebral que el láser Nd-YAG.

Los escasos cambios observados en núcleo pulposo y en la placa vertebral a nivel de núcleo pulposo sugieren que en la DPL la irradiación debe aplicarse principalmente en esta zona del disco intervertebral.

En conclusión, aunque el modelo utilizado en este estudio no es totalmente extrapolable al paciente humano, los resultados obtenidos sugieren que el correcto posicionamiento de la fibra óptica dentro del disco intervertebral tiene una gran importancia para evitar daños no deseados en el propio disco intervertebral y en estructuras adyacentes. Así, debe ser evitada la irradiación de la periferia del anillo fibroso, pues podría inducir la formación de osteofitos y necrosis del anillo fibroso. La irradiación directa de las placas cartilagosas vertebrales también debe ser evitada, pues la nutrición del disco en el adulto depende en gran medida de su permeabilidad y de los vasos sanguíneos que contiene. De acuerdo con los resultados de este estudio el láser de diodo podría ser apropiado para la DPL siempre que se aplique correctamente.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. ASCHER P W. Application of the laser in neurosurgery. *Lasers Surg Med.* 1986; 2: 91-97.
2. CHOY D S J, CASE R B, FIELDING W. Percutaneous laser nucleolysis of lumbar disc. *N Engl J Med.* 1987; 317: 771-772.
3. MAYER H M, BROCK M, BERLIEN H P, WEBER B. Percutaneous endoscopic laser discectomy (PELD). A new surgical technique for non-sequestered lumbar discs. *Acta Neurochir Suppl Wien.* 1992; 54: 53-58.
4. CASPER G D, HARTMAN V L, MULLINS L L. Results of a clinical trial of the holmium: YAG laser in disc decompression utilizing a side-firing fiber: a two-year follow-up. *Lasers Surg Med.* 1996; 19: 90-96.

5. GANGI A, DIETEMANN J L, GASSER B, GUTH S, UNAMUNO U, FOGARRASSI E, FUSCHS C, SIFFERT P, ROY C. Interventional radiology with laser in bone and joint. *Rad Clin N Am.* 1998; 36: 547-557.
6. MAROON J C, ONIK G, VINDOVICH D V. Percutaneous discectomy for lumbar disc herniation. *Neurosurg Clin N Am.* 1993; 4: 125-134.
7. POLK D L. Percutaneous discectomy. *J Okla State Med Assoc.* 1994; 87: 16-19.
8. BOSACCO S J, BOSACCO D N, BERMAN A T, CORDOVER A, LEVENGERG R J, STELLABOTTE J. Functional results of percutaneous laser discectomy. *Am J Orthop.* 1996; 25: 825-828.
9. YEUNG A T. Considerations for the use of the KTP laser for disc decompression and ablation. *Spine.* 1993; 7: 67-93.
10. QUINGLEY M R, MAROON J C, SHIH T, ELRIFAI A, LESIECKI M L. Laser discectomy. Comparison of systems. *Spine.* 1994; 19: 319-322.
11. QUINGLEY M R, SHIH T, ELRIFAY A, MAROON J C, LESIECKI M L. Percutaneous laser discectomy with the Ho-YAG laser. *Lasers Surg Med.* 1992; 12: 621-624.
12. NERUBAY J, CASPI I, LEVINKOPF M. Percutaneous carbon-dioxide laser nucleolysis with 2-5 year follow-up. *Clin Orthop.* 1997; 337: 45-48.
13. CHOY D S J, ASHER P W, RANU H S, SaDDEKNI S, ALKAITIS D, LIEBLER W, HUGHES J, DIWAN S, ALTMAN P. Percutaneous laser decompression. A new therapeutic modality. *Spine.* 1992; 17: 949-956.
14. SIEBERT W E, BERENDSEN B T, TOLLGAARD J. Percutaneous laser disk decompression. Experience since 1989. *Orthopade.* 1996; 25: 42-48.
15. BROCK M, LUTZE M. Changes in end-plate vascularity after Nd: YAG laser application to the guinea pig intervertebral disc. Comments. *Acta Neurochir (Wien).* 1998; 140: 825-826.
16. CHOY D S J. Risks of laser discolysis (letter). *J Neurosurg.* 1992; 77: 978-978.
17. NERUBAY J, CASPI I, LEVINKOPF M, TADMOR A, BUBIS J J. Percutaneous laser nucleolysis of the intervertebral lumbar disc. An experimental study. *Clin Orthop.* 1997; 337: 42-44.
18. TURGUT M, OZCAN O E, SUNGUR A, SARGIN H. Effect of Nd:YAG laser on experimental disc degeneration. Part II. Histological and MR imaging findings. *Acta Neurochir.* 1996; 138: 1355-1361.
19. TURGUT M, ACIKGOZ B, KILINC K, OZCAN O E, ERBENGI A. Effect of Nd:YAG laser on experimental disc degeneration. I. Biochemical and radiographical analysis. *Acta Neurochir.* 1996; 138: 1348-1354.
20. TURGUT M, ONOL B, KILINC K, TAHTA T. Extensive damage to the end plates as a complication of laser discectomy and experimental study using an animal model. *Acta Neurochir.* 1997; 139: 404-409.
21. TURGUT M, SARGIN H, ONOL B, ACIKGOZ B. Changes in end-plate vascularity after Nd-YAG laser application to the guinea pig intervertebral disc. *Acta Neurochir.* 1998; 140: 819-826.
22. EBERT D W, BERTONE A L, ROBERTS C. Effect of irradiation with a low-intensity diode laser on the metabolism of equine articular cartilage in vitro. *Am J Vet Res.* 1999; 59: 1613-1618.
23. TANOMI H, YOKOTA H, NAKAGAWA T, HIGASHI K, OKIMURA T, YAMAMOTO I, NISHIJIMA Y. Percuta-

- neous laser discectomy- MR findings within the first 24 hours after treatment and their relationship to clinical outcome. *Clin Radiol.* 1997; 52: 938-944.
24. BRAY J P, BURBIDGE H M. The canine intervertebral disk. Part one: Structure and function. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1998; 34: 55-63.
25. GRIGNON B, ROLAND J, GROSS S, FLOQUET Y J, MEMBRE H, BRAUN M. Lumbar intervertebral disk. Intervertebral disk-vertebral body pathways and discal vascularization. *Bull Assoc Anat Nancy.* 1994; 78: 53-57.
26. RUDERT M, TILMANN B. Detection of lymph and blood vessels in the human intervertebral disc by histochemical and immunohistochemical methods. *Anat Anz.* 1993; 175: 237-242.

27. PLANCARTE R, CALVILLO O. Complex regional pain syndrome type 2 (causalgia) after automated laser discectomy. A case report. *Spine.* 1997; 22: 459-461.
28. OKI S, MATSUDA Y, SHIBATA T, OKUMURA H, DESAKI J. Morphologic differences of the vascular buds in the vertebral endplate. Scanning electron microscopic study. *Spine.* 1996; 21: 174-177.
29. URBAN J P G, HOLM S, MAROUDAS A, NACHEMSON A. Nutrition of the intervertebral disk. An in vivo study of solute transport. *Clin Orthop.* 1977; 129: 101-114.
30. YOSHIZAWA H, OHIWAT, KUBOTA K. Morphological study of the vertebral route for the nutrition of the intervertebral disc. *Neuro-Orthop.* 1986; 1: 17-32.



**FUNDACION MAPFRE MEDICINA**

## XXII CURSO INTERNACIONAL DE PATOLOGÍA DE LA RODILLA

### Curso teórico-práctico

Majadahonda (Madrid), 23-25 de enero de 2002

Organizado por la Unidad de Rodilla del Centro de Prevención y Rehabilitación FREMAP

Lugar de celebración:  
CENTRO DE PREVENCIÓN Y REHABILITACIÓN FREMAP  
Ctra. Pozuelo a Majadahonda, km. 3,5  
Majadahonda (Madrid)

#### TEMAS

TRATAMIENTO DE LESIONES MENISCALES  
TRATAMIENTO DE LESIONES LIGAMENTOSAS  
COMPLICACIONES DE LAS LIGAMENTOPLASTIAS  
PATOLOGÍA DEL CARTÍLAGO

Secretaría técnica:  
FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA  
Sra. Sol Conde Maza  
Ctra. Pozuelo-Majadahonda, s/n  
28220 Majadahonda (Madrid)  
Tel.: 91 626 58 52 - Fax: 91 626 58 25  
E-mail: infomm@mapfremedicina.es  
www.mapfremedicina.es

Agencia oficial del simposium:  
VIAJES MAPFRE  
Tel.: 91 581 50 45 - Fax: 91 581 51 75

# Influencia del tejido del nervio periférico adulto sobre la actividad regenerativa de la médula espinal previamente traumatizada

## Influence of adult peripheral nerve tissue on the regenerative activity of previously injured spinal cord

Unidad de Investigación Neurociencias  
Fundación MAPFRE Medicina  
Hospital Universitario  
Clínica Puerta de Hierro  
Madrid

Zurita M.  
Vaquero J.  
Oya S.

### RESUMEN

**Introducción:** Aunque se conoce que en el tejido medular lesionado tienen lugar fenómenos regenerativos, no se ha estudiado si la utilización de diferentes tipos de tejido neural donante, en ensayos de trasplante sobre médula espinal, pueden modificar la capacidad regenerativa de la médula espinal lesionada.

**Objetivo:** Determinar la influencia de los componentes tisulares del nervio periférico adulto sobre la actividad regenerativa de la médula espinal después de una lesión traumática causante de paraplejía.

**Material y método:** Se utilizaron ratas Wistar adultas que después de tres meses de evolución de una paraplejía traumática fueron sometidas a trasplante intramedular con corteza cerebral fetal, nervio periférico adulto o una mezcla de ambos. Tras cuatro meses se estudió la actividad proliferativa en el tejido medular por medio de la expresión de PCNA.

**Resultados:** En el tejido medular previamente traumatizado, las células PCNA positivas son fundamentalmente células endimarias y astrocitos. La expresión de PCNA en ambos tipos celulares se ve incrementada cuando se colocan trasplantes intramedulares de tejido cerebral fetal o nervio periférico. El número de células endimarias que muestran actividad regenerativa se incrementa significativamente cuando se utilizan co-trasplantes de tejido cortical fetal y tejido de nervio periférico. Teniendo en cuenta recientes hallazgos acerca del significado de las células endimarias como células progenitoras, este estudio muestra la conveniencia de utilizar co-trasplantes de corteza cerebral fetal y nervio periférico en técnicas de trasplante neural en la paraplejía crónica.

**Palabras clave:** Paraplejía, traumatismo medular, regeneración medular, trasplante neural.

Zurita M, Vaquero J, Oya S  
Influencia del tejido de nervio periférico adulto sobre la actividad regenerativa de la médula espinal previamente traumatizada  
Mapfre Medicina, 2001; 12: 282-288

### Correspondencia:

Clínica Puerta de Hierro  
Unidad de Investigación en Neurociencias  
San Martín de Porres, 4  
28035 Madrid

### ABSTRACT

**Introduction:** In the last years experimental studies showed the possibility to use neural grafts to reconstruct the previously injured spinal cord. Although it is well known that in the injured spinal cord tissue occur regenerative activity, it has not been studied if the use of different types of neural donor tissue can modify the intrinsic regenerative capacity of the injured spinal cord tissue.

**Objective:** To determine the influence of tissular components of adult peripheral nerve on the regenerative activity within spinal cord tissue after a severe traumatic lesion causing paraplegia.

**Material and method:** Adult Wistar rats previously paraplegic due to severe traumatic injury were subjected to grafting with fetal brain cortex, adult peripheral nerve, or a mixture of both. After four months of evolution, the animals were sacrificed and the area of the spinal cord corresponding to the graft was removed. The regenerative activity in spinal cord tissue was studied by means of the immunohistochemical demonstration of the nuclear antigen PCNA.

**Results:** In previously injured spinal cord tissue, the cells PCNA-positive were mainly ependymal cells and astrocytes. The expression of PCNA in both cell types increased when grafts of fetal cerebral tissue or peripheral nerve were used. The number of ependymal cells showing PCNA-positivity increased significantly when co-grafts of fetal cortical tissue and tissue of peripheral nerve were used, in comparison to the use of cerebral tissue or peripheral nerve as only donor tissue. Keeping in mind recent observations about the stem cell nature of spinal cord ependymal cells, these findings suggest the convenience of co-grafts of fetal brain tissue and peripheral nerve as donor tissue for grafting procedures in paraplegia.

**Key words:** Paraplegia, spinal cord injury, spinal cord regeneration, neural graft.

Zurita M, Vaquero J, Oya S  
Influence of adult peripheral nerve tissue on the regenerative activity of previously injured spinal cord  
Mapfre Medicina, 2001; 12: 282-288

### Fecha de recepción: 21 de noviembre de 2000

Este trabajo ha sido realizado con una Ayuda de Investigación de la Fundación MAPFRE Medicina

### INTRODUCCIÓN

En 1914, Ramón y Cajal describió la formación de nuevos brotes axonales y conos de crecimiento después de la transección de la médula espinal en el gato aunque él supuso que la falta de factores de crecimiento o bien la presencia de ciertos factores inhibidores presentes en el microambiente a nivel de la zona de lesión medular no permitían la obtención de resultados favorables (1). Esta hipótesis estaba basada en los estudios realizados por Tello, quien en 1911 describe un importante crecimiento de axones corticales dentro de trasplantes de nervio periférico, en contraste con el tejido del sistema nervioso central (SNC) (2). Después de estas afirmaciones, el dogma de que los axones del SNC dañado no se pueden regenerar ha persistido durante muchas décadas. Sin embargo, en los últimos años, numerosos estudios experimentales han demostrado la capacidad regenerativa del tejido medular severamente dañado (3-9) y un gran número de investigadores han realizado esfuerzos por intentar regenerar el tejido medular dañado usando diferentes tipos de injertos nerviosos (3, 10, 11). La demostración de que en la médula espinal dañada de mamíferos adultos existen fenómenos regenerativos que implican no sólo a las células endimarias sino también a las células de Schwann, las células gliales, los axones y los vasos sanguíneos, ha sido la base para el desarrollo de técnicas experimentales que persiguen la posibilidad de lograr la recuperación funcional de pacientes parapléjicos (11, 12).

Dentro de las técnicas experimentales utilizadas para los estudios de la regeneración de la médula espinal existe gran variedad de métodos, entre los que se incluye la identificación inmunohistoquímica de marcadores celulares de proliferación. Por otra parte, es obvio que los trasplantes de tejido nervioso fetal sobre la médula espinal dañada de mamíferos adultos parece ser una de las estrategias más prometedoras para la reconstrucción de la médula espinal (3, 10, 12) y, por tanto, parece indispensable el conocimiento de los mecanismos que refuerzan la capacidad regenerativa intrínseca del tejido medular. En el momento actual no se conoce la posible influencia de los diferentes tejidos donantes sobre los fenómenos de regeneración que tienen lugar en la médula espinal lesionada y no se ha estudiado previamente la posible utilidad de una asociación de tejido de nervio de periférico adulto y corteza de cerebro fetal como tejido donante. En este trabajo hemos estudiado la actividad crónica rege-

nerativa del tejido medular dañado de ratas adultas usando trasplantes de nervio periférico adulto, tejido cerebral fetal, o corteza cerebral fetal asociada con nervio periférico adulto, con el objetivo de evaluar los cambios histológicos y la actividad proliferativa que podría ayudar a rellenar la cavidad centromedular originada por el traumatismo.

### MATERIAL Y MÉTODOS

#### Técnica quirúrgica experimental

En el presente estudio se utilizaron 20 ratas Wistar adultas, hembras (250-300 g) que tras ser anestesiadas intraperitonealmente (IP) con diazepam y ketamina, fueron sometidas a una laminectomía dorsal a nivel de T6-T8. Tras la exposición de la médula espinal se realizó una lesión traumática dejando caer sobre la médula una barra de acero con una superficie de sección de 12 mm<sup>2</sup> y un peso de 25 g desde una altura de 20 cm. Posteriormente se procedió al cierre de la capa muscular superficial y de la piel usando seda 3/0. En todos los animales se observó una paraplejía inmediata tras la cirugía. Los cuidados postoperatorios realizados incluyeron vaciamiento vesical cada ocho horas durante una semana, administración IP de una solución de Ringer Lactato para evitar la deshidratación, administración intramuscular de gentamicina durante siete días e inspección visual de la piel para prevenir la aparición de irritaciones o úlceras por decúbito. La analgesia fue llevada a cabo mediante la administración subcutánea de una solución de buprenorfina durante dos días después de la cirugía. Después de tres meses de paraplejía permanente todos los animales eran reoperados y una gran cavidad centromedular pudo ser observada en el lugar de la lesión durante la segunda cirugía. A partir de este momento se establecieron cuatro grupos experimentales. Un grupo control consistió en cinco animales a los cuales no se les colocó ningún tejido donante dentro de la cavidad. El resto de los animales fueron divididos en tres grupos de cinco animales cada uno los cuales recibieron un injerto de nervio ciático adulto machacado, corteza cerebral fetal, o una mezcla de corteza cerebral fetal y nervio ciático adulto machacado, respectivamente. La disección de los fetos fue realizada en condiciones estériles utilizando medio de cultivo (Dulbecco's Eagle's Medium, DMEM) como describió Reier (13). El bloque de tejido neural donante se introdujo en la cavidad centromedular postraumática y tras cerrar la duramadre con se-

da de 10/0 se colocó una lámina de politetrafluoroetileno (Goretex) sobre la zona medular donde se realizó el trasplante, para prevenir adherencias. Cuatro meses más tarde los animales fueron sacrificados por sobredosificación anestésica y perfundidos con suero fisiológico y paraformaldehído al 4% en buffer fosfato pH 7,4. El segmento medular correspondiente a la zona del trasplante fue incluido en parafina y procesado para cortes histológicos. En este estudio se siguieron las normativas vigentes acerca de cuidado y manejo de los animales de experimentación.

### Estudios histológicos

Además de los cortes teñidos con técnicas histológicas convencionales (hematoxilina-eosina) se realizó en cada caso un estudio inmunohistoquímico para determinar la capacidad regenerativa por medio de la demostración del antígeno de proliferación nuclear celular (PCNA). Cortes seriados con 4  $\mu$ m de grosor fueron montados y desparafinados con xilol. Los cortes fueron luego rehidratados en alcoholes de gradación creciente y lavados en agua destilada. Luego fueron tratados con tripsina, durante 15 minutos, lavados en agua destilada y tratados con una solución de buffer citrato pH 6,0 en microondas. Se inactivó la peroxidasa endógena por medio de agua oxigenada (3%) en metanol, durante 15 minutos y se lavaron los cortes en PBS, durante un total de 15 minutos y con solución bloqueante. El anticuerpo monoclonal anti-PCNA de ratón (clon PC 10, a dilución 1:100, Lab. Zymed, San Francisco, Ca) fue añadido a los cortes durante 12 horas a 4 °C. Los cortes se lavaron luego tres veces en PBS durante un tiempo total de 15 minutos. Se realizó entonces una incubación a 37 °C con el anticuerpo secundario biotinilado, seguido de un lavado en PBS. Se incubaron luego con el complejo estreptavidina-peroxidasa durante 60 minutos y se lavaron en PBS, colocándose luego en sustrato de diaminobencidina. Tras ser lavados de nuevo, los cortes fueron teñidos con hematoxilina como tinción de fondo, montados y examinados bajo el microscopio. A fin de una identificación de las células astrogiales en el material estudiado, las secciones adyacentes a las teñidas con PCNA eran estudiadas inmunohistoquímicamente usando anticuerpos primarios anti-proteína gliofibrilar ácida (PGA) (GFAP, 1:100, MAB360 Chemicon International Inc.). Algunos cortes fueron sometidos a técnicas inmunohistoquímicas de doble marcaje con anticuerpos anti-proteína gliofibrilar ácida (GFAP, 1:100, MAB360 Chemicon International Inc.) y an-

ti-PCNA. Para valorar la actividad proliferativa en relación con los diferentes tejidos donantes, las células PCNA inmunoteñidas fueron contadas usando un sistema de análisis digital de imagen (Optimas, v 6.2, Optimas Corporation, Bothell, WA, USA) y el porcentaje de astrocitos y células endimarias positivas en los diferentes grupos experimentales fue examinado en cuatro cortes histológicos de cada uno de los animales. Los porcentajes de células positivas al PCNA para cada tipo celular y para cada grupo experimental fueron analizados estadísticamente y comparados mediante un sistema estadístico InStat (v 1.01, GraphPad Software Inc., San Diego, CA) usando el test no paramétrico de Kruskal-Wallis y el test de Mann-Whitney. Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado significativo.

### RESULTADOS

En nuestro estudio el tejido trasplantado fue viable en todos los casos. En términos generales, el número de células PCNA positivas era mayor cuando se empleaba como donante tejido cerebral fetal, siendo mucho más evidente este incremento cuando el tejido cerebral fetal se utilizaba en asociación con nervio periférico adulto.

Cuando se comparó la positividad celular para PCNA entre animales trasplantados y no trasplantados se apreció una clara diferencia (Figura 1). En animales no trasplantados la positividad al PCNA estaba limitada al núcleo de algunas células, identificadas como células endimarias en proliferación, en base a su tendencia a la formación de rosetas en torno a un canal central. Estas células endimarias PCNA positivas representaban el 5% de todas las células endimarias identificadas en las secciones estudiadas.

En el grupo de animales parapléjicos que recibieron como tejido donante fragmentos de nervio periférico, el número de células PCNA-positivas representaban el 25% de las células endimarias identificadas y el 6% de los astrocitos dentro de la sustancia blanca.

En el grupo de animales parapléjicos que recibieron como trasplante tejido cerebral fetal se observaba una clara diferencia en el número de células PCNA positivas. Las células inmunoteñidas con PCNA representaban el 28,6% de las células endimarias identificadas, y el 4% de los astrocitos de la sustancia blanca. Se identificó una positividad a PCNA muy significativa en el tejido medular previamente traumatizado cuando se utilizaron trasplantes de tejido cerebral fetal aso-

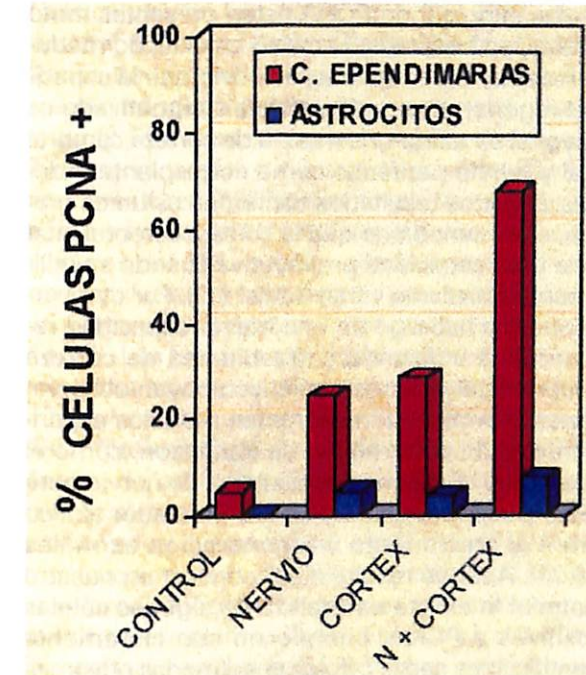


Figura 1. Gráfica que muestra el porcentaje de células endimarias y astrocitarias marcadas con PCNA en los diferentes grupos experimentales.

ciados a nervio periférico adulto (Figuras 2, 3 y 4). En estos animales el número de células PCNA positivas eran el 68% de las células endimarias identificadas, y el 7,6% de los astrocitos de la sustancia blanca. Los análisis estadísticos entre los diferentes grupos mostraron claras diferencias entre animales control y animales trasplantados ( $p < 0,05$ ). El porcentaje de células endimarias PCNA-positivas era mayor después del trasplante de corteza cerebral en comparación a los controles y este porcentaje se incrementaba significativamente cuando el trasplante se realizaba con corteza cerebral fetal o con nervio periférico, alcanzando clara significación estadística el número de células endimarias PCNA positivas cuando se utilizaron co-trasplantes respecto del empleo de corteza cerebral o nervio periférico como únicos tejidos donantes ( $p = 0,007$ ). El porcentaje de células astrocitarias PCNA-positivas en la sustancia blanca dañada era mayor en los animales cotrasplantados con nervio periférico y corteza cerebral, en comparación con el empleo de corteza o nervio por separado ( $p < 0,05$ ). Los porcentajes de astrocitos PCNA-positivos eran estadísticamente similares después del trasplante de tejido cerebral fetal, o nervio periférico sólo ( $p > 0,05$ ).

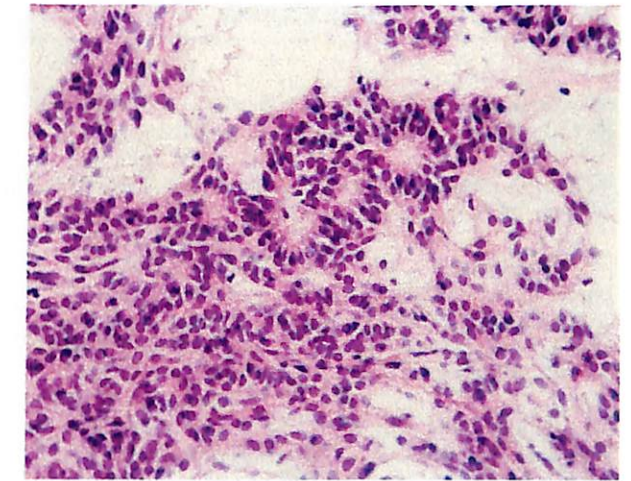


Figura 2. Marcada proliferación de células endimarias en el tejido de la médula espinal adyacente a un trasplante de tejido cerebral fetal asociado a fragmentos de nervio periférico. H.E. x 200.

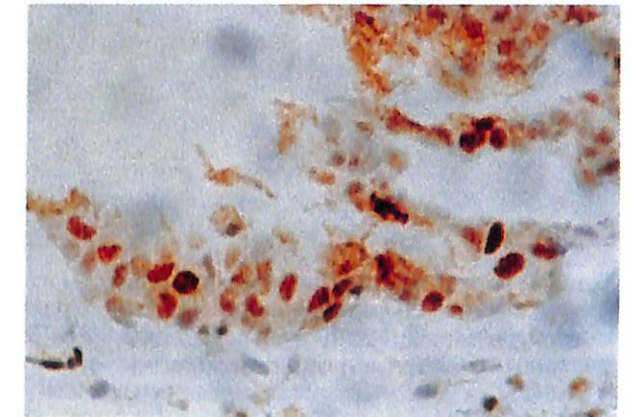
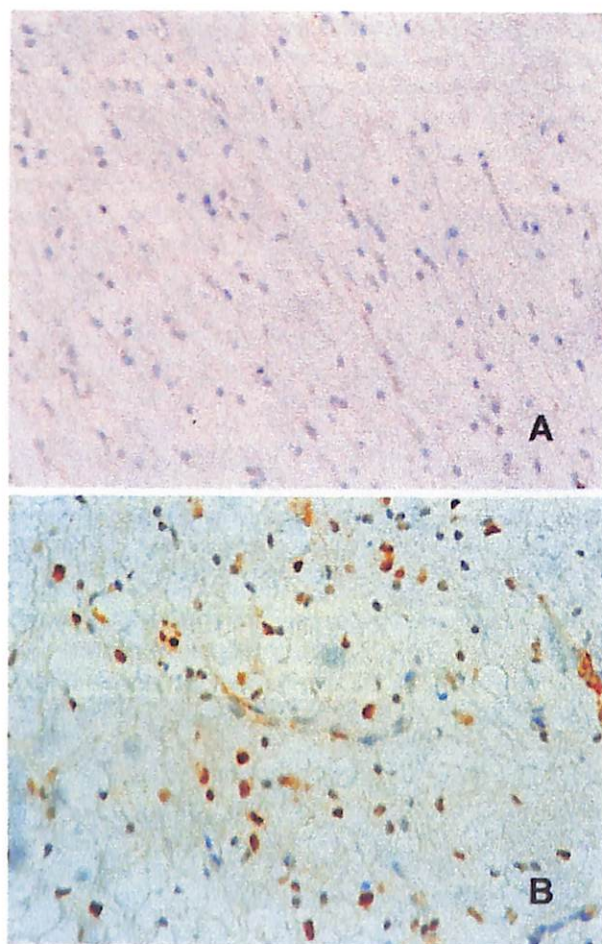


Figura 3. Células endimarias que expresan PCNA. Vecindad de co-trasplante de corteza fetal y nervio periférico.

### DISCUSIÓN

Nuestros presentes resultados muestran que el tejido neural fetal, trasplantado a la médula espinal previamente traumatizada, sobrevive a largo plazo, existiendo una buena integración entre tejido trasplantado y tejido medular. Es bien conocido el hecho de que en la médula espinal de los mamíferos adultos se producen fenómenos regenerativos, sobre todo a expensas de células endimarias, astrocitos y células de Schwann (7, 9, 11, 12, 14). Sin embargo, no existe mucha información acerca de si la presencia de tejido neu-



**Figura 4.** A: astrocitos de la sustancia blanca medular adyacente a la zona de lesión traumática en un animal no trasplantado (control). No muestran positividad a PCNA. B: expresión de PCNA en astrocitos de la sustancia blanca, en la vecindad de un co-trasplante de corteza cerebral fetal y nervio periférico.

ral fetal trasplantado en la zona de lesión es capaz de aumentar esta capacidad proliferativa. PCNA es una proteína nuclear de 36-kDa, identificada como una proteína auxiliar de la DNA-polimerasa- $\alpha$ . Desempeña un importante papel en el ciclo celular eucariótico y se utiliza como marcador de proliferación celular, ya que su expresión y distribución se correlaciona con la síntesis de DNA y con el ritmo de división celular (15). En nuestro estudio hemos utilizado el anticuerpo monoclonal PC 10 para valorar la expresión de PCNA en la médula traumatizada tras el empleo de diferentes tejidos neurales como trasplantes intramedulares, encontrando que existe diferente expresión de PCNA según el tipo de tejido trasplantado. Aunque

células expresando PCNA están presentes tanto en el tejido trasplantado como en el tejido medular receptor del trasplante, es obvio que la capacidad regenerativa en la médula traumatizada es mayor si se utiliza una mezcla de corteza cerebral fetal y nervio periférico como cotrasplante. Además, nuestros resultados confirman estudios previos, en el sentido de que la corteza cerebral fetal tiene gran capacidad proliferativa cuando se utiliza como trasplante intramedular (12). Por otra parte, nuestro hallazgo de una mayor capacidad regenerativa utilizando cotrasplantes de corteza cerebral fetal y nervio periférico apoyan observaciones previas que muestran en modelos experimentales de enfermedad de Parkinson, cómo el empleo de componentes tisulares de nervio periférico pueden lograr un efecto mediador trófico sobre el crecimiento y regeneración axonales (16-21). Aunque resulta difícil conocer en nuestro material la exacta naturaleza de algunas células positivas a PCNA, cuando no son claramente identificables como células epedimarias o astrocitos, es evidente al menos estos dos tipos celulares incrementan su potencial regenerativo cuando se ponen en contacto con cotrasplantes de nervio periférico y corteza fetal. La sorprendente capacidad proliferativa de las células epedimarias ha sido descrita previamente tras una lesión medular traumática (8, 9, 11) y se ha señalado que pueden desempeñar un papel en los fenómenos de regeneración medular (5, 9). En este sentido, muy recientemente se ha descrito que estas células epedimarias pueden actuar como células progenitoras indiferenciadas, capaces de transformarse en glia o en neuronas (22, 23).

En nuestro material, en el momento del estudio histológico, se observaron células astrogliales proliferativas en torno al tejido fetal trasplantado. Esta actividad era mayor cuando el trasplante consistía en una mezcla de tejido cerebral fetal más nervio periférico degenerado y en estos animales un número significativo de astrocitos proliferativos podía ser observado dentro del tejido trasplantado viable. Por otra parte, en estos animales la actividad proliferativa era notada en astrocitos de la sustancia blanca dañada, hallazgo que no era observado en los animales no trasplantados. Sin embargo, la capacidad proliferativa de los astrocitos dentro del tejido medular previamente lesionado era similar cuando se usaba como tejido donante corteza cerebral fetal o nervio periférico sólo ( $p > 0,05$ ). En la actualidad, no está claro el papel que juegan los astrocitos, permisivo o inhibitorio, en los fenómenos de regeneración medular (11, 24); sin embargo, parece obvio que existen evidencias que apoyan el papel que juegan

estas células en la regeneración (25). En nuestro material, los astrocitos localizados en la sustancia blanca de la médula espinal dañada presentan una morfología normal y ellos no parecen desempeñar el papel que se les ha otorgado clásicamente de barrera glial o cicatriz glial como afirman ciertos autores (26). Varias líneas de experimentación han sugerido también que los astrocitos maduros del SNC pueden producir factores neurotróficos que son beneficiosos para la supervivencia neuronal y el desarrollo de procesos neurales (14, 27). Los factores astrocitarios potencialmente envueltos en procesos crónicos regenerativos incluyen la elaboración de factores de desarrollo (28), proteínas de la matriz extracelular (29), moléculas de adhesión (30) y guías para el crecimiento axonal (31). Por otra parte, si las células astrocitarias desempeñan algún papel en la reconstrucción de la médula espinal después del trasplante, nuestros resultados sugieren que el uso de co-trasplantes de tejido de nervio periférico y corteza cerebral fetal contribuye a reforzar las ventajas de la actividad proliferativa de estas células. En cualquier caso, creemos que el presente estudio experimental demuestra que los componentes del nervio periférico aumentan los cambios regenerativos en la médula espinal previamente lesionada y hace pensar en la utilidad del co-trasplante de corteza cerebral fetal y nervio periférico para la reconstrucción de la médula espinal lesionada por efecto traumático.

## CONCLUSIONES

Nuestro estudio muestra que pueden ser observados diferentes patrones de expresión de PCNA en la médula espinal previamente traumatizada, según que se utilicen diferentes tejidos neurales con la finalidad de lograr un puente de unión entre los segmentos medulares separados como consecuencia del trauma. El número de células epedimarias que expresan PCNA aumenta en la médula traumatizada con la implantación de tejido nervioso procedente de corteza cerebral fetal. Si se utiliza un co-trasplante de corteza cerebral fetal y nervio periférico adulto se incrementa significativamente el número de células epedimarias y astrocitarias con expresión de PCNA. Estos hallazgos sugieren la conveniencia de utilizar corteza cerebral fetal junto con nervio periférico en los intentos de reconstrucción medular por medio de trasplantes neurales tras una paraplejía crónica.

## BIBLIOGRAFÍA

- RAMÓN Y CAJAL S. *Estudios sobre la Degeneración y Regeneración del Sistema Nervioso*. Madrid: N Moya Ed, 1914; vol 2.
- TELLO F. La influencia del neurotropismo en la regeneración de los centros nerviosos. *Trab Invest Biol*. 1911; 9: 123-159.
- BERNSTEIN J J, GOLDBERG W J. Experimental spinal cord transplantation as a mechanism of spinal cord regeneration. *Paraplegia*. 1995; 33: 250-253.
- EGAR M, SINGER M. The role of ependyma in spinal cord regeneration in the urodele *Triturus*. *Exp Neurol*. 1972; 37: 422-430.
- MATTHEWS M A, ST ONGE M F, FACIANE C L. An electron microscopic analysis of abnormal ependymal cell proliferation and envelopment of sprouting axons following spinal cord transection in the rat. *Acta Neuropathol*. 1979; 45: 27-36.
- NORLANDER R H, SINGER M. The role of ependyma in regeneration of the spinal cord in the urodele amphibian tail. *J Comp Neurol*. 1978; 180: 349-374.
- SUGAR O, GERARD R W. Spinal cord regeneration in the rat. *J Neurophysiol*. 1940; 3: 1-19.
- VAQUERO J, RAMIRO M J, OYA S, CABEZUDO J. Ependymal reaction after experimental spinal cord injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 1981; 55: 295-302.
- WALLACE M C, TATOR C H, LEWIS A J. Chronic regenerative changes in the spinal cord after cord compression injury in rats. *Surg Neurol*. 1987; 27: 209-219.
- FAWCETT J. Spinal cord transplants: a future treatment for spinal injury? *Paraplegia*. 1995; 33: 491-492.
- TATOR C H. Biology of neurological recovery and functional restoration after spinal cord injury. *Neurosurgery*. 1998; 42: 696-708.
- REIER P J, ANDERSON D K, THOMPSON F J, STOKES B T. Neural tissue transplantation and CNS trauma: Anatomical and functional repair of the injured spinal cord. *J Neurotrauma*. 1992; 9: S223-S248.
- REIER P J. Astrocytic scar formation following CNS injury: Its microanatomy and effects on axonal elongation. En: S Fedoroff, A Vernadakis (eds), *Astrocytes*, vol 3: *Cell Biology and Pathology of astrocytes*. New York: Academic Press, 1983; 263-324.
- MANTHORPE M, RUDGE J S, VARON S. Astroglial cell contributions to neuronal survival and neuritic growth. En: S Fedoroff, A Vernadakis (eds), *Astrocytes*, vol 2: *Biochemistry, Physiology and Pharmacology of Astrocytes*. New York: Academic Press, 1983; 315-376.
- BRAVO R, FRANK R, BLUNDELL P A, MACDONALD-BRAVO H. Cyclin/PCNA is the auxiliary protein of DNA polymerase- $\alpha$ . *Nature*. 1987; 326: 515-517.
- CHALMERS G R, FISHER L J, NIJIMA K, PATTERSON P H, GAGE P H. Adrenal chromaffin cells transdifferentiated in response to fibroblast growth factor and show outgrowth to a nerve growth factor source in vivo. *Exp Neurol*. 1995; 133: 32-42.
- DATE I, IMAOKA T, MIYOSHI Y, ONO T, ASARI S, OHMOTO T. Chromaffin cell survival and host dopaminergic fiber recovery in a patient with Parkinson's disease treated by cografats of adrenal medulla and transected peripheral nerve. Case report. *J Neurosurg*. 1996; 84: 685-689.

18. DATE I, YOSHIMOTO Y, IMAOKA T, MIYOSHI Y, FURUTA T, ASARI S, OHMOTO T. Effect of host age upon the degree of nigrostriatal dopaminergic system recovery following cogafts of adrenal medulla and pretransected peripheral nerve. *Brain Res.* 1994; 21: 50-56.
19. DATE I, FELTEN S Y, FELTEN D L. Cogafts of adrenal medulla with peripheral nerve enhance the survivability of transplanted adrenal chromaffin cells and recovery of the host nigrostriatal dopaminergic system in MPTP-treated young adult mice. *Brain Res.* 1990; 537: 33-39.
20. DOERING L C. Peripheral nerve segments promote consistent long-term survival of adrenal medulla transplants in the brain. *Exp Neurol.* 1992; 118: 253-260.
21. KORDOWER J H, COCHRAN E, PENN R D, GOETZ C G. Putative chromaffin cell survival and enhanced host-derived TH-fiber innervation following a functional adrenal medulla autograft for Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1991; 29: 405-412.
22. JOHANSSON C B, MOMMA S, CLARKE D L, RISLING M, LENDAHL U, FRISEN J. Identification of a neural stem cell in the adult mammalian central nervous system. *Cell.* 1999; 96: 25-34.
23. NAMIKI J, TATOR C H. Cell proliferation and nestin expression in the ependyma of the adult rat spinal cord after injury. *J Neuropath Exp Neurol.* 1999; 58: 489-498.
24. SCHWAB M E, BARTHOLDI D. Degeneration and regeneration of axons in the lesioned spinal cord. *Physiol Rev.* 1996; 76: 319-370.
25. KIMELBERG H K, NORENBORG D. Astrocytic responses to Central Nervous System trauma. En: S K Salzman, A I Faden (eds), *The Neurobiology of Central Nervous System Trauma*. New York: Oxford University Press, 1994; 193-208.
26. REIER P J, HOULÉ J D. The glial scar. Its bearing on axonal elongation and transplantation approaches to NCS repair. En: S G Waxman (ed), *Functional recovery in Neurological Disease*. New York: Raven Press, 1988; 87-138.
27. LINDSAY R M. Reactive gliosis. En: S Fedoroff, A Vernadakis (eds), *Astrocytes*, vol 3: *Cell Biology and Pathology of Astrocytes*. San Diego: Academic Press, 1986; 231-262.
28. FURUKAWA S, FURUKAWA Y, SATOYOSHI E, HAYASHI K. Synthesis and secretion of nerve growth factor by mouse astroglial cells in culture. *Biochem Biophys Res Commun.* 1986; 136: 57-63.
29. LIESI P, SILVER J. Is astrocyte laminin involved in axon guidance in the mammalian CNS? *Dev Biol.* 1988; 130: 774-785.
30. NEUGEBAUER K M, TOMASELLI K J, LILIEN J, REICHARDT L J. N-Cadherin, NCAM and integrins promote retinal neurite outgrowth on astrocytes in vitro. *J Cell Biol.* 1988; 107: 1177-1187.
31. RAISMAN G, FIELD P M. A quantitative investigation of the development of collateral reinnervation after partial deafferentiation of the septal nuclei. *Brain Res.* 1973; 50: 241-264.

## Pleiotrofina: un factor de crecimiento con múltiples funciones

### *Pleiotrophin: a growth factor with multiple functions*

- <sup>1</sup> Departamento de Morfología y Biología Celular Universidad de Oviedo
- <sup>2</sup> Instituto Universitario de Oncología Principado de Asturias (IUOPA)
- <sup>3</sup> Istituto di Anatomia degli Animali Domestici Facoltà di Medicina Veterinari Università di Messina, Italia
- <sup>4</sup> Cátedra de Anatomía Universidad Católica San Antonio, Murcia

Vega J. A. <sup>1,2</sup>  
García-Suárez O. <sup>1,3</sup>  
Martínez-Almagro A. <sup>4</sup>

#### RESUMEN

La pleiotrofina (PTN) es un factor de crecimiento perteneciente a una familia de proteínas homólogas a las HBGF. El gen *Ptn* se expresa ampliamente durante el desarrollo mientras que en la vida adulta su distribución es muy restringida. Pero su expresión aumenta en los procesos tumorales e inflamatorios crónicos. El propósito de este artículo es realizar una revisión y análisis de los conocimientos actuales sobre la PTN, con especial interés en sus propiedades como factor promotor del crecimiento celular y la angiogénesis.

**Palabras clave:** Pleiotrofina, factores de crecimiento, angiogénesis, cáncer.

Vega J A, García-Suárez O, Martínez-Almagro A  
Pleiotrofina: un factor de crecimiento con múltiples funciones  
*Mapfre Medicina*, 2001; 12: 289-293

#### Correspondencia:

José A. Vega  
Departamento de Morfología y Biología Celular  
Facultad de Medicina  
C/ Julián Clavería, s/n  
33006 Oviedo  
E-mail: javega@correo.uniovi.es

#### ABSTRACT

Pleiotrophin (PTN) is a growth factor which represent a distinct family of homologous HBGF proteins. The *Ptn* gene is widely expressed during embryogenesis, while it is highly restricted in their expression in adults. Nevertheless, it is significantly upregulated in many tumours and chronic inflammatory processes. The aim of this article is to summarize and analyze the body of information on PTN with special reference on their cell growth promoting and angiogenic properties.

**Key words:** Pleiotrophin, growth factors, angiogenesis, cancer.

Vega J A, García-Suárez O, Martínez-Almagro A  
Pleiotrophin: a growth factor with multiple functions  
*Mapfre Medicina*, 2001; 12: 289-293

#### Fecha de recepción: 29 de mayo de 2000

Trabajo realizado con una Ayuda a la Investigación de la Fundación MAPFRE Medicina (1999).

#### ORP'2002

### 2.º Congreso Internacional de Prevención de Riesgos Laborales

Gran Canaria, 20-22 de febrero de 2002

<http://www.orp2002.com>

#### Secretaría del Congreso ORP'2002:

Natalia Méndez  
Universitat Politècnica de Catalunya (UPC)  
Centre d'Ergonomia i Prevenció (R+D)  
Avda. Diagonal, 647, planta 10  
08028 Barcelona  
Tel.: 93 401 17 58 - Fax: 93 334 02 55  
E-mail: info@orp2002.com

## INTRODUCCIÓN

Los factores de crecimiento (FC) y las citoquinas (CQ) desempeñan funciones claves en la regulación del crecimiento y diferenciación celular durante el desarrollo embrionario. Por el contrario, estas sustancias no suelen ser activas en los tejidos adultos, excepto de manera transitoria, en los procesos de reparación y regeneración tisular. Además, se ha observado que se expresan de manera constitutiva en algunos procesos patológicos como las inflamaciones crónicas y los procesos neoplásicos.

La familia de factores de crecimiento que se ligan a la heparina (*heparin-binding growth factors*, HBGFs) ha sido implicada en las fases de crecimiento inicial y acelerado de los tumores y, además, algunos de sus miembros desempeñan funciones importantes en el desarrollo embrionario. La pleiotrofina (PTN) y la midkina (MK) forman una subfamilia de FC de gran analogía funcional, pero no estructural, con otras subfamilias HBGF como la del FGF (fibroblastic growth factor).

El gen de la PTN (*Ptn*) es un proto-oncogén que aparece en un número elevado de tejidos durante la embriogénesis, mientras que en los adultos su expresión está muy restringida. Sin embargo, lo mismo que otros factores de crecimiento, PTN se sobreexpresa en algunos tipos de tumores y en patologías degenerativas.

El presente artículo resume y analiza la función de la PTN, con especial atención a su papel en los procesos crecimiento y diferenciación celular y la angiogénesis.

## ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA PLEIOTROFINA

La PTN es una citoquina de 18 kDa de peso molecular aislada por primera vez en el útero bovino, también denominada p18 (1), HBGF-8 (2) y HB-GAM (3). Inicialmente se caracterizó por ser un mitógeno para los fibroblastos (2) y favorecer el crecimiento axónico en el cerebro de ratas (1).

La PTN es una proteína altamente conservada en el curso de la evolución. Los cDNAs-*Ptn* de las diferentes especies estudiadas codifican para proteínas de 168 aminoácidos con un péptido señal de 32 residuos (3-5). El 21% de los aminoácidos de la PTN son lisinas (Ly) que se disponen agrupados en los extremos carboxilo y amino terminal. Ello trae como consecuencia que sea una molécula muy básica con una pl de = 10,1 (4). Las

regiones de la PTN ricas en Ly parecen estar en relación con su capacidad para unirse a la heparina de la matriz extracelular (4, 6). Además, la molécula de la PTN posee diez residuos de cisteína unidos por puentes disulfuros que forman el armazón de la estructura tridimensional de dos dominios propuesta para la PTN. Se considera que los puentes disulfuro son los responsables de la rigidez y plegamientos de la molécula y mantienen su estabilidad en diferentes condiciones de pH, osmolaridad, etc. Además, confieren la sensibilidad a las condiciones de reducción (5, 7, 8) y dificultan los replegamientos e inducen la inactividad biológica de las PTNs recombinantes sintetizadas por procariontes y eucariotes no mamíferos (9). Por otro lado, los residuos situados en las posiciones 41-64 de la molécula de PTN, así como alguno de las regiones carboxilo y amino terminal, son necesarios para la transformación celular producida por esta proteína (10).

A pesar de su semejanza funcional, la PTN no presenta una analogía aparente en sus residuos con ninguno de los miembros de la familia del FGF (11). Por el contrario, comparte casi un 50% de identidad en la secuencia de aminoácidos, incluidos los diez residuos de cisteína, con la proteína producto del *Mk* denominada midkina (4), lo que sugiere que ambas proteínas forman parte de una misma y nueva familia de citoquinas.

## DISTRIBUCIÓN TISULAR DE LA PLEIOTROFINA

Los transcritos del gen *Ptn* están regulados temporalmente durante el desarrollo del ratón y la rata de manera altamente específica para algunos tipos celulares (1, 4, 12, 13).

El gen *Ptn* se expresa durante el desarrollo en el neuroectodermo y en el mesodermo, pero no en el endodermo o el ectodermo. Sin embargo, son pocos los tejidos adultos en los que se expresa la PTN y su función es poco conocida. Entre ellos se encuentran el epitelio oral, iris, lóbulo posterior de la hipófisis, glándula pineal, ganglios sensitivos de los pares craneales y de los nervios raquídeos, ganglios simpáticos, leptomeninges, células testiculares de Leydig, útero y algunas poblaciones células neuronales y gliales del cerebro (12, 14). En los embriones el número y tipos de células que expresan PTN es mucho mayor e incluye la totalidad de los derivados mesodérmicos.

Por otro lado, la expresión de *Ptn* se eleva de forma inmediata tras lesiones tisulares en algunos tipos celulares como sucede en las células endo-

teliales y macrófagos, en los astrocitos tras la isquemia cerebral y en el estrato córneo de la dermis en las heridas (15). Estos datos sugieren que el gen *Ptn* es inducible por los procesos inflamatorios y que la señalización por PTN es importante en las lesiones tisulares y, posiblemente, en la curación de las heridas.

## REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE LA PLEIOTROFINA

A pesar de que la PTN actúa como factor de crecimiento/citoquina, su gen es regulado por otros factores de crecimiento, especialmente el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (*platelet-derived growth factor*, PDGF). Así, se ha observado que en algunas células la expresión de *Ptn* aumenta únicamente después de la sobreexpresión del gen del PDGF-A y, además, aparece sólo en células que contienen niveles significativos de PDGF-A. Estos datos han llevado a pensar que la PTN es un miembro de la familia de genes inducidos por PDGF y quizás, en último término, un efector del PDGF, incluida la capacidad de PDGF para favorecer la angiogénesis (16).

En el útero la expresión de *Ptn*-mRNA se regula durante el ciclo estral y parece ser sensible a las hormonas. Así, los máximos niveles de expresión se encuentran durante el diestro, mientras que los más bajos se observan en el estro, correspondiendo con el inicio del pico sérico de estradiol (17).

Los niveles de *Ptn*-mRNA aumentan por la acción de la dihidrotestosterona, la testosterona y los estrógenos en líneas celulares de próstata que expresan PTN, y este incremento puede ser bloqueado por inhibidores androgénicos específicos (18).

## RECEPTORES DE LA PLEIOTROFINA

La PTN ejerce sus funciones biológicas uniéndose con alta afinidad a diferentes moléculas entre las que se encuentran la heparina, proteoglicanos de tipo heparán-sulfato y algunos otros componentes de la matriz extracelular (4, 19-22). En 1992 (23) se demostró la existencia de una unión específica de PTN a células NIH 3T3 y PC12, con una Kd aparente de 8 nM (igual a 129 ng/ml). Con posterioridad, se confirmó la existencia de receptores de alta afinidad para la PTN con unos valores de Kd de 0,6 nM (24). Las diferencias en los

valores de Kd obtenidos por ambos grupos posiblemente haya que atribuirlos a que, en el primer caso, los experimentos fueron realizados con PTN que había sido tratada con ácido durante el proceso de purificación. Dicho receptor se identificó con un péptido de 195-200 kDa de peso molecular que se fosforila en los residuos tirosina y serina tras la estimulación celular, sugiriendo que la fosforilación de dicho péptido está relacionada directa o indirectamente con el sistema de señalización del receptor de PTN (25). Con posterioridad se ha identificado dos proteínas capaces de ligar a la PTN: el sindecán 3 y la proteína 6B4.

El sindecán 3 es un proteoglicano heparán-sulfato de transmembrana que liga la PTN, con una Kd de aproximadamente 0,5 nM, y al bFGF. El patrón de expresión del sindecán 3 se correlaciona directamente con el de PTN en el sistema nervioso central y la adición de sindecán 3 a cultivos neuronales bloquea el crecimiento axónico inducido por PTN (6).

La segunda proteína ligante de la PTN es el proteoglicano-fosfacano 6B4, una forma truncada del dominio extracelular del receptor RPTPβ/ζ (receptor protein tyrosine phosphatase beta/zeta). Tanto 6B4 como RPTPβ/ζ se expresan en el sistema nervioso central y los efectos sobre la neuritogénesis inducidos por PTN pueden ser bloqueados con anticuerpos contra 6B4 (26). Recientemente, se ha establecido que PTN es un ligando para RPTPβ/ζ y regula los niveles intracelulares de fosforilación de protein-tirosina que, a su vez, fosforilan la β-catenina (27).

## FUNCIONES DE LA PLEIOTROFINA

Muchas de las acciones de la PTN han sido obtenidas a partir de estudios *in vitro*, tratándose en la mayoría de los casos de fenómenos mitogénicos sobre diferentes estirpes celulares (28). Pero la mayor evidencia acerca de la influencia de la PTN en el crecimiento celular la han aportado los experimentos de transfección estable de cDNA *Ptn* y su expresión constitutiva en fibroblastos que, en último término, lleva a la transformación celular. Se ha demostrado que algunas líneas celulares que expresan de manera constitutiva el gen *Ptn* crecen y forman tumores intensamente vascularizados cuando se implantan en ratones desnudos (24).

Los primeros resultados en este sentido se obtuvieron sobre fibroblastos de ratón (2, 29) y con posterioridad también se demostró para las células endoteliales (29, 30) y epiteliales (29, 31). No

obstante, otros estudios han puesto en entredicho la actividad mitogénica de la PTN (5, 32), pero la controversia parece estar en relación con el tipo de PTN utilizada. Mientras que no parecen existir dudas acerca de la actividad mitogénica de la PTN recombinante producida en un sistema eucariota (4), se sabe que la PTN recombinante obtenida de procariontes carece de ella, aunque sí es capaz de regular otras funciones celulares (33).

La función más destacada de la PTN es su capacidad para estimular el crecimiento axónico *in vitro*, actividad que ha sido demostrada en cultivos de neuronas corticales embrionarias y perinatales, así como en diferentes líneas celulares (1, 5, 16). No obstante, los mecanismos por los cuales la PTN favorece el crecimiento nervioso son aun desconocidos (5, 30). Por último, investigaciones recientes implican a la PTN y a su receptor RPTP $\beta/\zeta$  en la migración neuronal (26).

La PTN es también un factor de crecimiento/citoquina angiogénico (34). Estudios efectuados sobre células endoteliales cultivadas en superficies de Matrigel que forman complejos tubulares, indican una mejora en la estructura y supervivencia en presencia de PTN (29). La potencial importancia de *Ptn* en la angiogénesis queda también demostrada por la expresión del gen tras lesiones isquémicas cerebrales. Por otro lado, existe una alta expresión del *Ptn* en la zona de la lesión y exclusivamente en los tipos celulares implicados en la neovascularización, es decir, células endoteliales, macrófagos y astrocitos activados (15). Además, la expresión de *Ptn* se producía en las mismas células que expresan la cadena A del PDGF.

La obtención de animales manipulados genéticamente en el gen que codifica para la PTN contribuirá, sin duda, a aclarar el papel de esta proteína tanto en el desarrollo como en la vida adulta. Los datos obtenidos hasta la fecha demuestran que los animales deficientes en PTN poseen testículos atróficos (35) y cartílagos hipoplásicos (Vega y cols.).

#### PLEIOTROFINA Y CÁNCER

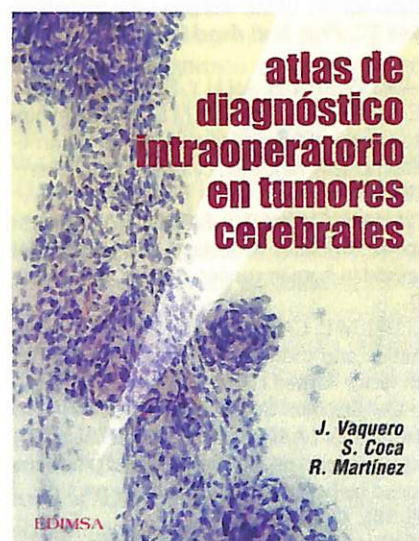
La PTN parece desempeñar un papel de primer orden en el crecimiento celular anormal, y hecho que no debe sorprender dado que *Ptn* es un protooncogén. En este sentido, se ha observado una elevada expresión de *Ptn* en numerosos tumores humanos entre los que se incluyen el neuroblastoma, glioblastoma, tumor de Wils, coriocarcinoma, melanoma, y cánceres de cabeza y

cuello, ovario, próstata, pulmón, mama y colorrectal (28, 36-41).

Actualmente se sabe que las células tumorales expresan un gran número de factores de crecimiento y/o sus receptores (42). Pero se desconoce si estos sistemas factor de crecimiento-receptor son esenciales para el crecimiento tumoral y, por tanto, los hace susceptibles de ser utilizados como diana de agentes terapéuticos específicos. En el caso de la PTN, los trabajos realizados hasta la fecha sugieren que este factor puede ser de extraordinaria importancia si bien deben realizarse posteriores estudios para valorar adecuadamente estos ensayos (25).

#### BIBLIOGRAFÍA

1. RAUVALA H. An 18-kd heparin-binding protein of developing brain that is distinct from fibroblast growth factor. *EMBO*. 1989; 8: 2933-2941.
2. MILNER P G, LI Y S, HOFFMAN R M, KODNER C M, SIEGEL N R, DEUEL T F. A novel 17KD heparin-binding growth factor (BGF-8) in bovine uterus: purification and N-terminal amino acid sequence. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989; 165: 1096-1103.
3. MERENMIES J, RAUVALA H. Molecular cloning of Th 18-kDa growth associated protein of developing brain. *J Biol Chem*. 1990; 265: 16721-16724.
4. LI Y S, MILNER P G, CHAUHAN A K, WATSON M A, HOFFMAN R M, KODNER C M, MILBRANDT J, DEUEL T F. Cloning and expression of a developmentally regulated protein that induces mitogenic and neurite outgrowth activity. *Science*. 1990; 250: 1690-1694.
5. HAMPTON B S, MARSHAK D R, BURGESS W H. Structural and functional characterization of full-length Heparin-Binding associated molecule. *Mol Biol Cell*. 1992; 3: 85-93.
6. KINNUNEN T, RAULO E, NOLO R, MACCARANA M, LINDAHL U, RAUVALA H. Neurite outgrowth in brain neurons induced by heparin-binding growth-associated molecule (HB-GAM) depends on the specific interaction of HB-GAM with heparin sulphate at the cell surface. *J Biol Chem*. 1996; 271: 2243-2248.
7. FABRI L, NICE E C, WARD L D, MERATA H, BURGESS A W, SIMPSON R L. Characterization of bovine heparin-binding neurotrophic factor (HBNF): assignment of disulphide bonds. *Biochem Int*. 1992; 1: 1-9.
8. HULMES J K, SEDDON A P, DECKER M M, BOHLEN P. Comparison of the disulfide bond arrangements of human recombinant and bovine brain heparin-binding neurite-promoting factors. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993; 102: 738-746.
9. KUO M K, ODA Y, HUANG J S, HUANG S S. Amino acid sequence and characterization of a heparin-binding neurotrophic factor (HBNF): assignment of disulphide bonds. *Biochem Int*. 1992; 1: 1-9.
10. ZHANG N, ZHONG R, DEUEL T F. Domain structure of pleiotrophin required for transformation. *J Biol Chem*. 1999; 274: 12959-12962.
11. GOLDFARB M. The fibroblast growth factor family. *Cell Growth and Differentiation*. 1990; 1: 439-445.
12. VANDERWINDEN J M, MILLEUX P, CHIFFMANN S N, VANDERHAEGHEN J J. Cellular distribution of the new growth factor pleiotrophin (HB-GAM) mRNA in developing and adult rat tissue. *Anat Embryol*. 1992; 186: 387-406.
13. SILOS-SANTIAGO I, YEH H J, GURRIERI M A, GUILLERMAN R P, LI Y S, WOLF J, SNIDER W, DEUEL T F. Localization of pleiotrophin and its mRNA in subpopulation of neurons and their corresponding axonal tracts suggests important roles in neural-glia interactions during development and in maturity. *J Neurobiol*. 1996; 32: 283-296.
14. WAKISAKA S, TABATA M J, MAEDA T, MATSUMOTO K, WANAKA A, MURAMATSU H, MURAMATSU T, KURISU K. Immunohistochemical localization of pleiotrophin and midkine in the lingual epithelium of the adult rat. *Arch Histol Cytol*. 1998; 61: 475-480.
15. YEH H J, HE Y Y, XU J, HSU C Y, DEUEL T F. Up regulation of pleiotrophin gene expression in developing microvasculature, macrophages, and astrocytes after acute ischemic brain injury. *J Neurosci*. 1998; 18: 3699-3707.
16. LI Y S, GURRIERI M, DEUEL T F. Pleiotrophin gene expression is highly restricted and is regulated by platelet-derived growth factor. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992; 184: 427-432.
17. LAAROUBI K, VACHEROT F, DELBE J, CARUELLE D, BARRITAU D, COURTY J. Biochemical and mitogenic properties of the heparin-binding growth factor HARP. *Prog Growth Factor Res*. 1995; 6: 25-34.
18. VACHEROT F, LAAROUBI K, CARUELLE D, DELBE J, BARRITAU D, COURTY J. Upregulation of heparin-affin regulatory peptide by androgen in vitro cell. *Dev Biol Anim*. 1995; 31: 647-648.
19. TEZUKA K, TAKESHITA S, HAKEDA Y, KUMEGAWA M, KIKUNO R, HASHIMOTO-GOTOH T. Isolation of mouse and human cDNA clones encoding a protein expressed specifically in osteoblast and brain tissues. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990; 173: 246-251.
20. GRIFFIN W S T, STANLEY L C, LING C, WHITE L, MACLEOD V, PERROT L J, WHITE C L, ARAOZ C. Brain interleukin 1 and S100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989; 86: 7611-7615.
21. GHISO J, WISNIEWSKI T, FRANGIONES B. Unifying features of systemic and cerebral amyloidosis. *Mol Neurobiol*. 1994; 8: 49-64.
22. RAULO E, CHERNOUSOV M A, CAREY D J, NOLO R J, RAUVALA H. Isolation of a neuronal cell surface receptor of Heparin-binding Growth-Associated Molecule (HB-GAM). *J Biol Chem*. 1994; 269: 12999-13004.
23. KUO M D, HUANG S S, HUANG J S. Characterization of heparin-binding growth-associated factor receptor on NIH 3T3 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992; 182: 188-194.
24. CAHUHAN A K, LI Y S, DEUEL T F. Pleiotrophin transforms NIH 3T3 cells and induces tumors in nude mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90: 679-682.
25. ZHANG N, ZHONG R, WANG Z Y, DEUEL T F. Human breast cancer growth inhibited in vivo by a dominant negative pleiotrophin mutant. *J Biol Chem*. 1998; 273: 167330-167336.
26. MAEDA N, NODA M. Involvement of receptor-like tyrosine phosphatase  $\zeta$ RPTP $\beta$  and its ligand pleiotrophin/heparin-binding growth-associated molecule (HB-GAM) in neuronal migration. *J Cell Biol*. 1998; 142: 203-216.
27. MENG K, RODRIGUEZ-PEÑA A, DIMITROV T, CHEN W, YAMIN M, NODA M, DEUEL T F. Pleiotrophin signals increased tyrosine phosphorylation of  $\beta$ -catenin through inactivation of the intrinsic catalytic activity of the receptor-type protein tyrosine phosphatase  $\beta/\zeta$ . *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 97: 2603-2608.
28. WELLSTEIN A, FANG W, KHATRI A, LU Y, SWAIN S S, DICKSON R B, SASSE J, RIGEL A T, LIPMAN M E. A heparin-binding growth factor secreted from breast cancer cells homologous to a developmentally regulated cytokine. *J Biol Chem*. 1992; 267: 2582-2587.
29. FANG W, HARTMAN N, CHOW D T, RIGEL A T, WELLSTEIN A. Pleiotrophin stimulates fibroblasts and endothelial cells and is expressed in human cancer. *J Biol Chem*. 1992; 267: 25889-25897.
30. COURTY J, DANCHEL M C, CARUELLE D N, GUYE T, BARRITAU D. Purification and characterization of a new endothelial cell growth factor named HARP (Heparin Affin Regulatory Peptide). *J Cell Biochem Suppl*. 1991; 15F: 221.
31. DELBEI J, VACHEROT F, LAAROUBI K, BARRITAU D, COURTY J. Effect of heparin on bovine epithelial lens cells proliferation induced by heparin affin regulatory peptide. *J Cell Physiol*. 1995; 164: 47-54.
32. BOHLEN P, KOVESDI I. HBNF and MK members of a novel gene family of heparin-binding proteins with potential roles in embryogenesis and brain function. *Prog Growth Factor Res*. 1991; 6: 25-34.
33. SEDDON A P, HULMES J K, DECKER M M, KOVESDI I, FAIRHURST J L, BACKER J, DOUGHER-VERMAZEN M, BOHLEN P. Redocking and characterization of human recombinant heparin-binding neurite-promoting factor. *Prot Exp Purif*. 1994; 5: 14-21.
34. CZUBAYKO F, CHUTE A M, BERCHEM G J, WELLSTEIN A. Melanoma angiogenesis and metastasis modulated by ribozyme targeting of the secreted growth factor pleiotrophin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93: 14753-14758.
35. ZHANG N, ZHONG R, WANG Z Y, DEUEL T F. Human breast cancer growth inhibited in vivo by a dominant negative pleiotrophin mutant. *J Biol Chem*. 1998; 273: 167330-167336.
36. TSUTSUI J, KADOMATSU K, MATSUBARA S, NAKAGAWARA A, HAMNOUE M, TAKAO S, SHIMAZU H, OHI Y, MURAMATSU T. A new family of heparin-binding growth/differentiation factors: increased midkine expression in Wilms' tumor and other human carcinomas. *Cancer Res*. 1993; 53: 1281-1285.
37. KURTZ A, SCHULTE A M, WELLSTEIN A. Pleiotrophin and midkine in normal development and Tumor Biology. *Crit Rev Oncol*. 1995; 6: 151-177.
38. GARVER R I, RADFORD D M, DONIS-KELLER H, WICK M R, MILNER P G. Midkine and pleiotrophin expression in normal and malignant breast tissue. *Cancer*. 1994; 74: 1584-1590.
39. NAKAGAWARA A, MILBRANDT J, MURAMATSU T, DEUEL T F, ZHAO H, CNAAN A, BRODEUR G M. Differential expression of pleiotrophin and midkine in advance neuroblastomas. *Cancer Res*. 1995; 55: 1792-1797.
40. VACHEROT F, CARUELLE D, CHOPIN D, GIL-DÍEZ S, BARRITAU D, CARUELLE J P, COURTY J. Involvement of heparin affin regulatory peptide in human prostate cancer. *Prostate*. 1999; 38: 126-136.
41. YAMAKAWA T, KUROSAWA N, KADOMATSU K, MATSUI T, ITOH K, MAEDA N, NODA M, MURAMATSU T. Levels of expression of pleiotrophin and protein tyrosine phosphatase zeta are decreased in human colorectal cancers. *Cancer Lett*. 1999; 135: 91-96.
42. CROSS M, DEXTER T M. Growth factor in development, transformation, and tumorigenesis. *Cell*. 1991; 64: 271-280.

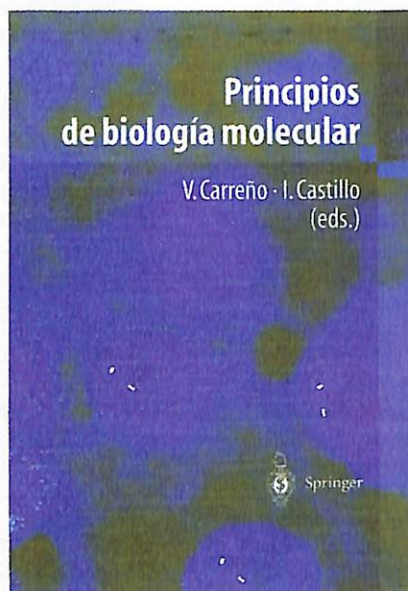


### ATLAS DE DIAGNÓSTICO INTRAOPERATORIO EN TUMORES CEREBRALES

J. VAQUERO, S. COCA y R. MARTÍNEZ  
Edita: Editores Médicos, S.A.  
Año 2001, págs. 94

El presente Atlas pretende mostrar, en esta línea de pensamiento, la experiencia obtenida en el estudio histológico intraoperatorio de pequeñas muestras de tumores cerebrales, procesadas por medio de la técnica de aplastamiento de tejido o *smear*. El material que se presenta ha sido recogido en el curso de intervenciones neuroquirúrgicas, siendo los propios neurocirujanos quienes, en el quirófano, han procesado, teñido e interpretando las diferentes muestras, que luego han sido comparadas con las preparaciones definitivas obtenidas a partir del material incluido en parafina y estudiado en el laboratorio de Anatomía Patológica. En todos los casos, los diagnósticos intraoperatorios y su correlación con el diagnóstico definitivo fueron discutidos con anatomopatólogos expertos en la interpretación de tumores cerebrales.

Los autores



### PRINCIPIOS DE BIOLOGÍA MOLECULAR

V. CARREÑO e I. CASTILLO (eds)  
Edita: Springer-Verlag Ibérica  
Año 2001, págs. 218

El manual que tenemos en las manos recoge, como indica en el Prefacio el Dr. Carreño, las sesiones que sobre biología molecular realizaba la Fundación para el Estudio de las Hepatitis Virales.

Es impensable considerar que el auge que las ciencias de la salud han tenido en los últimos veinticinco años sobre el conocimiento fisiológico, el diagnóstico y la posibilidad de terapias dirigidas a actuar genéticamente fuese posible sin el espectacular avance sobre biología molecular. Por ello, el estudio y conocimiento de los principios básicos son indispensables para poder comprender mecanismos y acciones de fármacos y marcadores.

El DNA y RNA, la síntesis de las proteínas, la ingeniería genética y técnicas de biología molecular son expresiones que han tomado carta de naturaleza, no ya sólo entre profesionales, sino en los medios de comunicación social. En *Principios de biología molecular* han compendiado y escrito de forma sencilla y de fácil comprensión sus

funciones y la integración de las mismas. Las posibilidades de terapia génica y estado actual de la misma, sus variantes y acciones con relación al tipo de patología así como los vehículos utilizados para llegar al tejido deseado componen la última sección del libro.

Su lectura es aconsejable para todos aquellos profesionales que quieran conocer y comprender qué es y qué supone en los inicios del siglo XXI la biología molecular.

Dr. de la Gala



### AVANCES EN ARTRITIS REUMATOIDE

M. GARCÍA CARRASCO, R. SANMARTÍ, J. D. CAÑETE y G. S. ALARCÓN  
Edita: Springer-Verlag Ibérica  
Año 2001, págs. 190

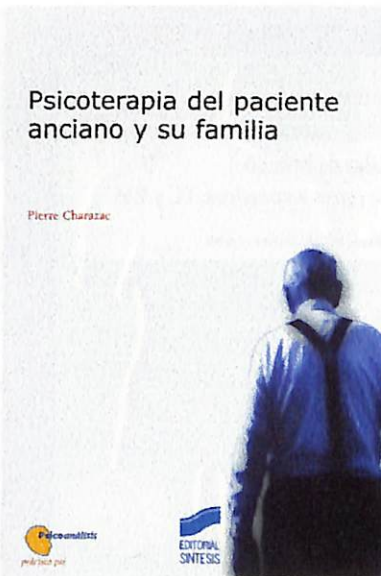
Los autores han realizado una minuciosa y detallada exposición sobre la artritis reumatoide. Los capítulos sobre oncogenes, factores hormonales, el posible factor desencadenante de los virus y la acción mediadora de las citocinas

en la inflamación característica de la enfermedad son la entrada a los conocimientos actuales sobre la importancia del cartilago. El papel que en clínica desempeñan los nuevos anticuerpos y los factores pronósticos junto a la interacción artritis reumatoide/osteoporosis y los cuestionarios sobre índices de calidad de vida son decisivos para un mejor control del seguimiento y evolución de los pacientes.

Los dos últimos capítulos están dedicados al tratamiento. En uno de ellos se pasa revista a los principios y principales esquemas terapéuticos en las distintas situaciones clínicas que caracterizan esta entidad nosológica con una descripción de los principales fármacos usados actualmente. El último capítulo estudia las terapias biológicas, fruto de la investigación y desarrollo biotecnológico, dirigidas contra las células TCD4\* y otros subtipos de linfocitos T. Los fármacos anticitocinas y anti-moléculas de adhesión tienen, igualmente, su lugar en el capítulo. Estos nuevos productos suponen una esperanza para los enfermos y una opción para el médico que ha de valorar la corta duración del efecto terapéutico y su elevado coste económico. La bibliografía que figura al final de los capítulos permite hacer un examen amplio sobre el tema.

Es un libro de gran utilidad para reumatólogos, internistas y médicos en general que han de controlar y seguir a estos pacientes y que quieren estar al día de los avances, como indica el título, en los conocimientos sobre artritis reumatoide.

Dr. de la Gala



### PSICOTERAPIA DEL PACIENTE ANCIANO Y SU FAMILIA

P. CHARAZAC  
Edita: Editorial Síntesis  
Año 1998, págs. 186

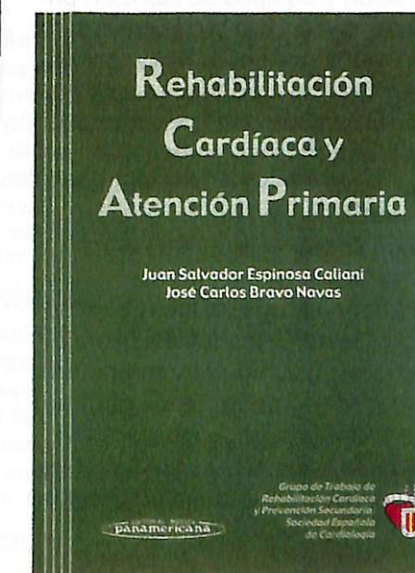
El autor integra en una teoría psicoanalítica las crisis de la edad avanzada, las relaciones del anciano con su familia, los problemas vinculados con la dependencia y el traumatismo familiar de la demencia.

Pierre Charazac nos muestra la fragilidad del equilibrio familiar cuando aparece la dependencia física y/o psíquica en uno de sus miembros ancianos. Demuestra como el anciano y sus familiares pueden vivir esa última etapa como una más en la historia individual y grupal o por el contrario como un traumatismo inimaginable.

En la introducción de André Ruffiot hace referencia a la primera parte de las obras donde aparece una reflexión profunda sobre «el trabajo de la separación». En el caso de la demencia senil se plantea si la persona que nos ha criado, alimentado, educado... se queda en casa, junto a la familia o en una institución. En la segunda parte del libro se plantea el objetivo de cómo ayudar a las familias a elegir entre esas dos opciones.

Ilustradas con múltiples observaciones clínicas, esta obra va dirigida especialmente a médicos de medicina general, gerontopsiquiatría, psicólogos, enfermeros y todos los miembros del equipo geriátrico, así como a los trabajadores sociales y a los familiares que esperan más allá de un apoyo material, un verdadero proyecto de cuidados para ellos y sus padres.

Carmen Cid Rojo



### REHABILITACIÓN CARDÍACA Y ATENCIÓN PRIMARIA

J. S. ESPINOSA CALIANI y J. C. BRAVO NAVAS  
Edita: Editorial Médica Panamericana  
Año 2000, págs. 214

Acogemos con entusiasmo este libro que trata de centrar el tema sobre un aspecto importante y decisivo en los pacientes con un infarto de miocardio.

El qué sucede cuando una persona tiene un infarto de miocardio, lo que puede hacer, cuándo ha de iniciar la actividad física y cuál y cuánta ha de ser ésta, así como dónde se debe realizar la rehabilitación son aspectos que no

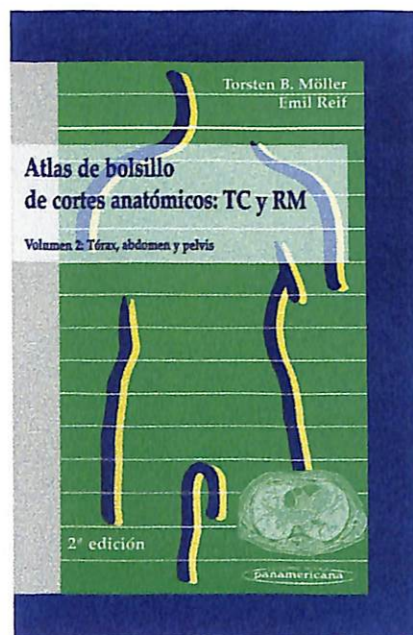
sólo son preguntas que se hace el infartado, sino que necesitaba ser protocolizado por los profesionales.

La adaptación y reintegración a la vida familiar, laboral y social son puntos que preocupan de forma primordial a estos enfermos y a sus familias. Las preguntas que realizan no siempre son respondidas con eficacia y contenido científico, e, incluso, hay respuestas contrapuestas entre los profesionales.

Este libro ha venido a responder a estas preguntas. La comunicación entre hospitales y centros de salud y equipos de atención primaria, si siempre ha de ser fluida, con estos pacientes ha de ser especialmente cuidada. La integración de psicólogos y fisioterapeutas que conozcan estos enfermos y el equipo realice un enfoque terapéutico adecuado es otro factor a considerar y resuelto de forma inequívoca.

Aconsejamos su lectura a médicos de medicina familiar, rehabilitadores, psicólogos y terapeutas que se integren en estos equipos y a todos aquellos que, una vez acabada la fase rehabilitadora, han de continuar con su seguimiento.

Dr. de la Gala



**ATLAS DE BOLSILLO DE CORTES ANATÓMICOS: TC Y RM (Vol. 1 y 2) (2.ª ed.)**  
T. B. MÖLLER y E. REIF  
Edita: Editorial Médica Panamericana  
Año 2001, págs. 240

Este atlas de bolsillo presenta la anatomía básica necesaria para la interpretación de las imágenes de TC y RM. El diagnóstico con imágenes de los cortes de estas técnicas, sobre todo los axiales y sagitales, requiere una adaptación

importante en nuestra especialidad anatómica. Estos atlas son completos y concisos, incluyendo todas las estructuras anatómicas, por lo cual está dividido en dos volúmenes: el primero nos muestra la cabeza, cuello, columna vertebral y las articulaciones en los cortes más significativos de los mismos y en los tres planos del espacio. En el volumen dos se estudian el tórax, abdomen, pelvis y columna vertebral.

Nos presenta en una página la imagen de TC o RM real, con un indicador de posición en el localizador. En la página contralateral muestra un esquema de ese corte, con colores para una más fácil localización de estructuras, y con numeración y listado con la información anatómica necesaria para interpretar la imagen.

Dra. Perdices



**REVISTA MAPFRE MEDICINA  
ÍNDICE TEMÁTICO**

**FARMACOLOGÍA**

- Estudio preclínico del Bamet-U2, un nuevo citostático no nefrotóxico derivado del cisplatino 33  
M. F. Domínguez, R. I. R. Macías, M. G. Larena, I. Izco-Basurko, M. J. Pascual, M. C. Martínez-Díez, M. J. Monte, M. A. Serrano, J. J. G. Marín
- Efecto de la fluoxetina y GBR 12909 frente a la neurotoxicidad inducida por MDMA («éxtasis») en rata y ratón 250  
M. I. Colado Megía, B. Esteban Barrios, J. Camarero Jiménez, E. O'Shea Gaya

**GERIATRÍA**

- Incapacidad funcional en una población de ancianos en el medio comunitario 266  
J. Gutiérrez Rodríguez, T. Pérez Linares, M. Fernández Fernández, M. Alonso Álvarez, M. Iglesias Cueto, J. J. Solano Jaurrieta

**HEMATOLOGÍA**

- Artroplastia de cadera y rodilla: ¿precisan de un mayor tiempo de profilaxis antitrombótica los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o hipertensión arterial (HTA)? 15  
T. Iturbe, R. Cornudella, R. de Miguel, M. Gutiérrez, F. Seral
- Monitorización de la transfusión en la cirugía de cadera a partir de la información del alta del paciente 39  
V. Pinto García, J. Paz Jiménez

**MEDICINA INTERNA**

- Intoxicación por gramoxone. Nuestra experiencia 122  
J. A. Malpica Rivero, R. Pila Pérez, R. Pila Peláez, C. Guerra Rodríguez, I. Mejías Rodríguez
- Análisis bibliométrico de la productividad científica en la revista MAPFRE MEDICINA 157  
J. F. Valera Garrido, F. de la Gala Sánchez
- Co-trasplante alogénico de células hepáticas e islotes en ratas diabéticas 198  
M. L. Soto Montenegro, R. del Río Valtierra, S. Álvarez Gómez, M. C. Martín-Scapa, A. Jara Albarrán

**NEUROLOGÍA**

- Prevalencia de lesiones neuropatológicas de enfermedad de Alzheimer y de Parkinson en individuos asintomáticos 3  
I. Gonzalo, A. Martínez, A. Fontán, N. Cuadrado, A. Rábano, J. García de Yébenes
- Influencia de las láminas de poliéster-poliuretano (PET-PEU) sobre la formación de cicatrices epidurales en la cirugía raquídea: estudio experimental 214  
M. Zurita, J. Vaquero, S. Oya, I. Zurita
- Influencia del tejido del nervio periférico adulto sobre la actividad regenerativa de la médula espinal previamente traumatizada 282  
M. Zurita, J. Vaquero, S. Oya

**ONCOLOGÍA**

- Pleitrofina: un factor de crecimiento con múltiples funciones 289  
J. A. Vega, O. García-Suárez, A. Martínez-Almagro

**PSICOLOGÍA**

- Prevalencia de trastornos de ansiedad y depresión en una muestra de personas mayores residentes en la comunidad 19  
I. Montorio Cerrato, R. Nuevo Benítez, A. Losada Baltar, M. Márquez González
- Diseño y experimentación de sistemas de evaluación y tratamiento psicológico de personas que sufren amputaciones traumáticas 127  
J. Cruzado Rodríguez, M. P. González Sánchez, J. Noguerales Alonso, M. Rozalén Pinedo, E. Fernández-Conde Alarcón

**PSIQUIATRÍA**

- Neuroimagen funcional del daño prefrontal en los traumatismos craneoencefálicos graves 173  
C. Ceballos Alonso, C. Pelegrín Valero
- Diferencias lingüísticas en lengua española en el área de las discapacidades: la aplicación de métodos multifásicos interactivos de traducción 184  
E. Uriarte Ituño, J. L. Vázquez Barquero, S. Herrera Castanedo, E. Vázquez Bourgon, Grupo Cantabria en Discapacidades

**RADIODIAGNÓSTICO**

- Evolución radiológica de la forma mutilante de artritis psoriásica 54  
C. Perdices Acero, P. García Méndez, A. Delgado Lacosta, F. de la Gala Sánchez
- Escafoides accesorio del tarso sintomático. Valoración mediante resonancia magnética 147  
L. M. Morán, E. González, M. Folgueral

**REHABILITACIÓN**

- Análisis de costes asistenciales en los centros comarcales de rehabilitación 81  
J. A. Vallejo Gil, M. Carreras Pijoart, S. Marimón Suñol, I. Bolibar Ribas, F. Caballero Gómez, M. Abenozza Guardiola, R. Bernades Bernat, F. Betoret Pitarch, L. Capellas Sans, M. T. Maneiro Chouza, M. A. Sal Castells, G. Saltó Iba, P. Solé Pusó, J. Tinoco González, C. Uño Sallent
- Uso de la isoestación B-200® y electromiografía de superficie en la valoración del dolor lumbar 241  
G. L. Garcés, L. Milutinovic, D. Medina Leal, J. L. Rasines Pardo, G. Oliver Roca

**SALUD LABORAL**

- Microhematuria asintomática en estibadores portuarios 45  
J. C. González González, E. Salgado Serola, F. Pérez Roselló
- Evaluación de un programa de vacunación contra la gripe a nivel laboral 49  
M. A. García Sáenz, Y. Figueroa Rivera
- Incidencia del dolor de espalda en el personal del Hospital Universitario de Valladolid 91  
M. Lavín Villaverde, M. J. Atienza Díez, J. J. de Benito Martín

Factores de riesgo y patología lumbar ocupacional 204  
 A. Gutiérrez Rubio, A. del Barrio Mendoza, C. Ruiz Frutos  
 Enfermedad pulmonar intersticial en un albañil 219  
 L. A. Ruiz Iturriaga, I. Larrea Arechabala, E. Centeneo Echebarrieta, J. M. Núñez Ortiz  
 Utilidad de la determinación de endotoxinas en diferentes ambientes laborales como indicador de riesgo por agentes biológicos 234  
 M. J. Iriarte, J. C. Ugarte, L. Salazar

**TOXICOLOGÍA**

Estudio de marcadores biológicos en la población laboral 138  
 M. Gúrpide, F. Bandrés Moya, L. Chicharro García

**TRAUMATOLOGÍA**

Cifosis toracolumbar en la acondroplasia 27  
 A. Gómez Prat, I. Ginebreda Martí, J. Roca Burniol, J. M. Vilarrubias  
 Lipoma torácico transmural asociado a anomalía ósea congénita 59  
 J. R. Ramos, F. Amores, P. Sánchez, J. D. Alcázar, A. Márquez, I. González  
 Xantoma de Aquiles 62  
 A. Carranza Bencano, M. Benito Caparrós  
 Modelo experimental de hemiepifisiodesis con polímeros reabsorbibles 117  
 R. Gil Albarova, J. Gil Albarova, R. Garrido Lahiguera, M. Melgosa Gil  
 Infecciones tardías en el tratamiento quirúrgico de la escoliosis idiopática del adolescente. A propósito de dos casos 142  
 N. Ventura, A. Ey, R. Huguet, J. Conill, E. Vives, A. Gene  
 Osteogénesis imperfecta 151  
 L. Aparicio Bellver, C. Ruiz Castillo, J. García Ramos, J. J. Coronado Berzosa  
 Accidentes laborales atendidos en un servicio de urgencias hospitalario 168  
 M. C. Piñeiro Fernández, R. Vélez Silva, M. L. Santos Santos, J. C. López Pacios  
 FX distales de tibia, tratamiento con enclavado centromedular bloqueado 227  
 D. González Aceves, O. Rocabado Vargas, V. Axotla Bahena  
 Epidemiología de las fracturas diafisarias de húmero 261  
 A. A. Martínez Martín, A. Herrera Rodríguez, J. Cuenca Espiérrez  
 Estudio histológico de los efectos agudos y crónicos inducidos por la irradiación con láser de diodo en discos intervertebrales de conejo 274  
 J. Pérez, A. Tatay, P. García, M. J. Bautista, J. R. Tatay

**REVISTA MAPFRE MEDICINA  
 ÍNDICE DE PALABRAS CLAVE**

**A** Absorbancia 138  
 Accidentes laborales 168  
 Ácidos biliares 33  
 Acondroplasia 27  
 Actividades de la vida diaria 266  
 Algoritmos de toma de decisiones 138  
 Alveolitis alérgica extrínseca 219  
 Amputaciones traumáticas 127  
 Ancianos 19  
 Angiogenesis 289  
 Ansiedad 19  
 Artritis mutilante 54  
 — psoriásica 54  
 Artropatías seronegativas 54  
 Artroplastia 15  
 — de cadera y rodilla 15  
 Asintomático 3  
**B** Bibliometría 157  
**C** Calidad de vida 127  
 Cáncer 33, 289  
 Capacidad funcional 127  
 Cartilago de crecimiento 117  
 Categoría profesional 91  
 CDT (disialotransferrina) 138  
 Células hepáticas 198  
 Centros comarcales 81  
 Cicatriz epidural 214  
 Cifosis 27  
 Cirugía de cadera 39  
 Cisplatino 33  
 Clasificación Internacional de Deficiencias, Discapacidades y Minusvalías (CIDDM) 184  
 Concentraciones 138  
 Conejo 274  
 Consolidación 227  
 Coste 138  
 Costes asistenciales 81  
 — unitarios 81  
 Cualitativa 138  
 Cuantitativa 138  
 Cuerpos de Lewy 3  
**D** Desplazada y cabalgada 227  
 Diabetes 198  
 Diafisis humeral 261  
 Dinamización 227  
 Dinamometría 241  
 Dipiridilo 122  
 Dissectomía 274  
 Disco intervertebral 274  
 Disfunción frontal 173  
 Dolor de espalda 91  
 Drogas de abuso 138  
**E** Eficacia 138  
 Electromiografía 241

Endotoxinas 234  
 Enfermedad de Alzheimer 3  
 Enfermedad de Parkinson 3  
 Envejecimiento 3, 266  
 Epidemiología 261  
 Epifisiodesis 117  
 Escafoides accesorio 147  
 Escoliosis 142  
 Espartosis 219  
 Estibadores portuarios 45  
 ETV 15  
 Experiencias 122  
**F** Factores de crecimiento 289  
 — de riesgo 39, 204  
 Ferritina 138  
 Fisiopatología 45  
 Fluoxetina 250  
 Fractura 261  
**G** GBR 12909 250  
 Gripe 49  
**H** Hepatocitos 198  
 Hígado 33  
 HTA 15  
 Hueso-anomalía congénita 59  
**I** Incapacidad funcional 266  
 ICC 15  
 Infecciones 142  
 Instrumentación 142  
 Intoxicación 122  
 Islotes 198  
**L** Laboral 49  
 Laminectomía 214  
 Láser de diodo 274  
 Lipoma 59  
 — torácico transmural 59  
 Lumbalgia 241  
 —ocupacional 204  
**M** Marcadores de hipercoagulación 15  
 — específicos 138  
 MDMA 250  
 Microhematuria asintomática 45  
 Modelo multifásico interactivo de traducción 184  
 Multicausalidad 138  
**N** Neurodegeneración 3  
 Neuroimagen funcional 173  
 Neurotoxicidad 250  
**O** Ovillos neurofibrilares 3  
**P** Paraplejia 282  
 Personal sanitario 91  
 Placas seniles 3  
 Pleiotrofina 289  
 Polidioxanona 117  
 Poliéster-poliuretano 214  
 Prevalencia 19, 204  
 Prevención 138  
 Productividad científica 157  
 Psoriasis 54

**Q** Quimioterapia 33  
**R** Raquis 142  
 Ratas 198, 250  
 Ratón 250  
 Recursos utilizados 81  
 Red de Habla Hispana en Discapacidad (RHHD) 184  
 Regeneración medular 282  
 Rehabilitación médica 81  
 RM 147  
 Revista *MAPFRE MEDICINA* 157  
 Riesgo ocupacional 234  
**S** Secuencias con supresión grasa 147  
 Serotonina 250  
 Sistema de información 81  
 STIR 147  
**T** Temperatura 205  
 Tercio distal 227  
 Transferrina 138  
 Transfusión 39  
 Trasplante 198  
 — neural 282  
 Trastornos emocionales 19  
 Tratamiento psicológico 127  
 Traumatismo craneal 173  
 — medular 282  
 Tromboprofilaxis 15  
 Tumor 33  
**U** Urgencias hospital 168  
 Ursodesoxicólico 33  
**V** Vacunación 49  
 Validez ecológica 173  
 Valoración geriátrica 266  
 Viables 234

**REVISTA MAPFRE MEDICINA  
 ÍNDICE DE AUTORES**

**A** Abenoza Guardiola, M. 81  
 Alonso Álvarez, M. 266  
 Álvarez Gómez, S. 198  
 Aparicio Bellver, L. 151  
 Atienza Díez, M. J. 91  
 Axotla Bahena, V. 227  
**B** Bandrés Moya, F. 138  
 Barrio Mendoza, A. del 204  
 Bautista, M. J. 274  
 Benito Caparrós, M. 62  
 Benito Martín, J. J. de 91  
 Bernades Bernat, R. 81  
 Betoret Pitarch, F. 81  
 Bolibar Ribas, I. 81  
**C** Caballero Gómez, F. 81  
 Camarero Jiménez, J. 250

Capellas Sans, L.	81	López Pacios, J. C.	168
Carranza Bencano, A.	62	Losada Baltar, A.	19
Carreras Pijoart, M.	81	<b>M</b> Macías, R. I. R.	33
Centeneo Echebarrieta, E.	219	Malpica Rivero, J. A.	122
Chicharro García, L.	138	Maneiro Chouza, M. T.	81
Colado Megía, M. I.	250	Marimón Suñol, S.	81
Cornudella, R.	15	Marín, J. J. G.	33
Conill, J.	142	Márquez González, M.	19
Coronado Berzosa, J. J.	151	Martínez, A.	3
Cruzado Rodríguez, J.	127	Martínez-Almagro, A.	289
Cuadrado, N.	3	Martínez-Díez, M. C.	33
Cuenca Espiérrez, J.	261	Martínez Martín, A. A.	261
<b>D</b> Delgado Lacosta, A.	54	Martín-Scapa, M. C.	198
Domínguez, M. F.	33	Medina Leal, D.	241
<b>E</b> Esteban Barrios, B.	250	Mejías Rodríguez, I.	122
Ey, A.	142	Melgosa Gil, M.	117
<b>F</b> Fernández-Conde Alarcón, E.	127	Miguel, R. de	15
Fernández Fernández, M.	266	Milutinovic, L.	241
Figueroa Rivera, Y.	49	Monte, M. J.	33
Folgueral, M.	147	Montorio Cerrato, I.	19
Fontán, A.	3	Morán, L. M.	147
<b>G</b> Gala Sánchez, F. de la	54, 157	<b>N</b> Noguerales Alonso, J.	127
Garcés, G. L.	241	Nuevo Benítez, R.	19
García, P.	274	Núñez Ortiz, J. M.	219
García de Yébenes, J.	3	<b>O</b> Oliver Roca, G.	241
García Méndez, P.	54	O'Shea Gaya, E.	250
García Ramos, J.	151	Oya, S.	214, 282
García Sáenz, M. A.	49	<b>P</b> Pascual, M. J.	33
García-Suárez, O.	289	Paz Jiménez, J.	39
Garrido Lahiguera, R.	117	Perdices Acero, C.	54
Gene, A.	142	Pérez, J.	274
Gil Albarova, J.	117	Pérez Linares, T.	266
Gil Albarova, R.	117	Pérez Roselló, F.	45
Ginebreda Martí, I.	27	Pila Peláez, R.	122
Gómez Prat, A.†	27	Pila Pérez, R.	122
González, E.	147	Pinto García, V.	39
González Aceves, D.	227	Piñeiro Fernández, M. C.	168
González González, J. C.	45	<b>R</b> Rábano, A.	3
González Sánchez, M. P.	127	Rasines Pardo, J. L.	241
Gonzalo, I.	3	Río Valtierra, R. del	198
Grupo Cantabria en Discapacidades	184	Roca Burniol, J.	27
Guerra Rodríguez, C.	122	Rocabalo Vargas, O.	227
Gúrpide, M.	138	Rozalén Pinedo, M.	127
Gutiérrez, M.	15	Ruiz Castillo, C.	151
Gutiérrez Rodríguez, J.	266	Ruiz Frutos, C.	204
Gutiérrez Rubio, A.	204	Ruiz Iturriaga, L. A.	219
<b>H</b> Herrera Castanedo, S.	184	<b>S</b> Sal Castells, M. A.	81
Herrera Rodríguez, A.	261	Salazar, L.	234
Huguet, R.	142	Salgado Serola, E.	45
<b>I</b> Iglesias Cueto, M.	266	Saltó Illa, G.	81
Iriarte, M. J.	234	Santos Santos, M. L.	168
Iturbe, T.	15	Seral, F.	15
Izco-Basurko, I.	33	Serrano, M. A.	33
<b>J</b> Jara Albarrán, A.	198	Solano Jaurrieta, J. J.	266
<b>L</b> Larena, M. G.	33	Solé Pusó, P.	81
Larrea Arechabala, I.	219	Soto Montenegro, M. L.	198
Lavín Villaverde, M.	91	<b>T</b> Tatay, A.	274

Tatay, J. R.	274	Efectos del entrenamiento en integración auditiva en la comprensión y el lenguaje de sujetos con alteraciones neurológicas	113
Tinoco González, J.	81	I. Calderón Castro, C. Gardeta Oliveros	
<b>U</b> Ugarte, J. C.	234	Dislexia en pacientes pediátricos con epilepsia benigna con puntas centrotemporales en hemisferio izquierdo	117
Uñó Sallent, C.	81	C. Fournier del Castillo, F. García-Vaz	
Uriarte Ituño, E.	184	Estudio del tratamiento logopédico en dos casos de accidentes cerebrovasculares	124
<b>V</b> Valera Garrido, J. F.	157	V. Talavera Valverde	
Vallejo Gil, J. A.	81	Trastornos de la comunicación en el traumatismo craneoencefálico	130
Vaquero, J.	214, 282	M. Martinelli Gispert-Sauch	
Vázquez Barquero, J. L.	184		
Vázquez Bourgon, E.	184		
Vega, J. A.	289		
Vélez Silva, R.	168		
Ventura, N.	142		
Vilarrubias, J. M.	27		
Vives, E.	142		
<b>Z</b> Zurita, I.	214		
Zurita, M.	214, 282		

**REVISTA MAPFRE MEDICINA**  
**VOL.12, SUPL. I**

Presentación	III	Agradecimientos	V
A. Ruano Hernández		J. Albiñana	
<b>I MESA: DETERMINANTES DEL LENGUAJE</b>	1	<b>PARTE I: VALORACIÓN DE LA DISCREPANCIA</b>	1
Fundamentos neurobiológicos del lenguaje	3	Crecimiento en la extremidad exterior	3
G. García Ribas		A. Diméglio, V. Enzo de Rosa, D. Moukoko	
Desarrollo del lenguaje y daño cerebral infantil	9	Etiología. Patrones de desarrollo de discrepancia de longitud	11
J. A. Portellano Pérez		J. Albiñana	
La articulación del lenguaje	19	Significado de la edad esquelética	15
M. J. Albalá		C. Moseley	
Determinantes sociales del lenguaje	24	Predicción del futuro de los pacientes y de la cirugía	22
A. Séré Baby		C. Moseley	
<b>II MESA: EL PROBLEMA DE LA EVALUACIÓN DEL LENGUAJE</b>	33	Medición de la diferencia de longitud de miembros inferiores mediante técnica de diagnóstico por imagen (Eco, Rx, TAC)	29
Evaluación del lenguaje oral	35	C. Molano	
S. Fernández Guinea		Consecuencias de las dismetrias	39
Evaluación del lenguaje escrito	50	S. Amaya	
R. López-Higes		Evaluación del paciente	47
<b>III MESA: ALTERACIONES DEL LENGUAJE</b>	63	C. Moseley	
Alteraciones en la fluidez del lenguaje	65	Diferencia de longitud real y aparente de las extremidades	54
E. Estévez		C. T. Price	
Alteraciones de la articulación en personas con daño cerebral	71	<b>PARTE II: INTRODUCCIÓN AL TRATAMIENTO</b>	61
I. Urriticoechea Sarriegui		Planificación a largo plazo en los jóvenes con discrepancias de longitud de las piernas	63
Limitaciones profesionales originadas por los trastornos de comunicación	77	C. Moseley	
M. J. Fernández López, M. Covas Bosch		<b>PARTE II (I): Alargamiento, estimulación</b>	69
<b>IV MESA: AFASIAS</b>	83	Papel del alargamiento del miembro en el tratamiento de la discrepancia entre la longitud de las piernas	71
Formas clínicas de afasia	85	C. Moseley	
M. V. Perea Bartolomé		Liberación perióstica	77
El diagnóstico de la afasia	91	J. Albiñana	
M. L. Berthier		El método de callostasis	83
Intervención logopédica de la afasia	97	R. Aldegheri, C. Dall'Oca	
M. Durán Limas		Neoformación ósea en los procesos de elongación	86
<b>COMUNICACIONES</b>	105	F. Forriol	
Rasgos prosódicos: acento y entonación en personas con daño cerebral	107	Alargamiento intramedular femoral	91
S. Íñigo Crespo, N. Paúl Lapedriza, J. M. Muñoz Céspedes		J. L. Monasterio Vicente, P. López Becerra	

**REVISTA MAPFRE MEDICINA**  
**VOL.12, SUPL. II**

# MAPFRE MEDICINA

## Boletín de Suscripción

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

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

**A/A. Secretaría de Redacción**

Fecha: .....

Nueva suscripción  Cambio de domicilio

Nombre: .....

Apellidos: .....

Centro de Trabajo: .....

Cargo: .....

Especialidad: .....

Dirección en la que recibir la revista:  
.....  
.....

Población: .....

Provincia: .....

País: ..... C.P.: .....

Teléfono: ..... E-mail: .....

**NOTA:** Los datos personales relativos a los suscriptores de la revista que vengan incluidos en el boletín serán incorporados al fichero de Fundación MAPFRE Medicina, registrado en el Registro General de Protección de Datos. Dichos datos se destinarán a facilitarles las actividades que desarrolla la Fundación MAPFRE Medicina: ayudas y becas de investigación, cursos, seminarios, master, jornadas. Si el suscriptor de la revista desea oponerse, acceder, rectificar o cancelar alguno de estos datos, conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal, deberá dirigirse a la Fundación MAPFRE Medicina.

 **FUNDACION MAPFRE MEDICINA**

## ÍNDICES

Clavo de alargamiento femoral de Albizzia. Revisión de 19 casos Ph. Mazeau, A. Diméglio	101
La distracción fisaria: una epifisiolisis controlada J. Cañadell, F. Forriol, M. San Julián	106
Discrepancias de longitud de las extremidades y deformidad angular: osteotomía y alargamiento del hueso C. Dall'Oca, R. Aldegheri	112
Diferencia de longitud de las extremidades y deformidad angular: osteotomía y alargamiento óseo C. T. Price	114
Corrección de las deformidades angulares y de las discrepancias de longitud de las extremidades mediante distracción fisaria J. de Pablos, J. Cañadell	120
Puentes fisarios: Extirpación frente a distracción y/o alargamiento fisarios C. T. Price	135
Fémur corto congénito C. T. Price	143
Elongaciones óseas en la enfermedad de Ollier M. Lampropulos	155
Alargamiento del hueso en la acondroplasia: pros y contras C. Dall'Oca, R. Aldegheri	163
Efecto de las partes blandas y las fuerzas sobre la elongación F. Forriol	167
Imagen radiológica del callo de elongación. Relación con las complicaciones F. Forriol	172
Las complicaciones en las elongaciones óseas y su prevención F. Forriol	177
Complicaciones del alargamiento de las extremidades R. Aldegheri, C. Dall'Oca	182
Alargamientos en secuelas de patología tumoral, séptica y malformativa R. Huguet Carol, D. Moreno Romo, J. Roca Silva	184
Métodos de distracción-compresión en el tratamiento de defectos óseos segmentarios en niños y adolescentes J. de Pablos	188
<b>PARTE III: ACORTAMIENTOS-FRENADO</b>	<b>203</b>
Indicaciones de la epifisiodesis C. Molano	205
Epifisiodesis: la decisión correcta en el momento adecuado A. Diméglio, D. Moukoko, V. Enzo de Rosa	213
Acortamiento abiertos S. Amaya	220

NAVIDAD 2001

CHRISTMAS 2001

# MAPFRE MEDICINA

*Desde la redacción  
de esta revista,  
a todos nuestros  
colaboradores y lectores,  
feliz salida de año y  
nuestros mejores deseos  
para el próximo*



Reproducción del cuadro de Segantini  
«El Ángel de la Vida» (detalle).  
Galería de Arte Moderna, Milán

 **FUNDACION MAPFRE MEDICINA**

# Capsidol

Crema de Capsaicina al 0,025%

El analgésico tópico de nueva generación

Mecanismo  
neuroanalgésico

Aprobado  
FDA

## Bloquea la transmisión del dolor articular y muscular por inhibición de la sustancia P

**COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada 100 g contienen: oleoresina de cápsico (expresada en Capsaicina), 0,025 g. (1 g de crema contiene: 0,00025 g de capsaicina). **Excipientes** (miristato de isopropilo, ácido esteárico, propilenglicol, monomiristato de glicerina, dietanolamina cetil fosfato, alcohol cetílico, alcohol bencílico, diazolidinilurea, p-hidroxibenzoato de metilo sódico, p-hidroxibenzoato de propilo, agua purificada) c.s. **FORMA FARMACÉUTICA** CAPSIDOL se presenta en forma de crema. **DATOS CLÍNICOS Indicaciones terapéuticas.** Alivio sintomático de dolores musculares o articulares localizados. **Posología y forma de administración:** Aplicar una fina capa de producto sobre la zona afectada, extendiéndola suavemente. Repetir la aplicación 3 ó 4 veces cada día. Conviene lavarse las manos con agua fría y jabón inmediatamente después de cada aplicación, así como evitar el contacto del producto con ojos y mucosas. **Contraindicaciones.** Esta especialidad es de uso exclusivamente tópico, y debe evitarse su aplicación sobre la piel irritada, quemada o herida, así como sobre ojos y mucosas. Antecedentes de alergia a sus componentes. No utilizar en niños menores de 2 años. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Este preparado es de exclusivo uso externo. Si los dolores persisten más de 7 días o empeoran, o se produce irritación o enrojecimiento, consultar al médico. No aplicar calor ni vendajes apretados. No utilizar de forma prolongada ni en áreas extensas. **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Las posibles interacciones de esta especialidad con otros medicamentos tópicos, no son conocidas. **Embarazo y lactancia.** No se han descrito alteraciones en estos supuestos. La cantidad teórica de capsaicina que puede recibir el lactante por la leche materna no es significativa y no implica riesgo, considerando su atoxicidad.

**Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria.** El empleo de CAPSIDOL no altera la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria. **Efectos indeseables.** El principal efecto indeseable descrito es la reacción de ardor inicial que se produce tras la aplicación del producto. Esta reacción suele disminuir con el tiempo a medida que prosigue el tratamiento a la dosis recomendada. En algunas personas, reacciones alérgicas (quemazón o picor). En este caso suspender el tratamiento. **Sobredosificación.** La intoxicación aguda es prácticamente imposible con el uso adecuado de la especialidad. En caso de ingestión accidental o contacto con los ojos, se recomienda acudir a un centro médico indicando la cantidad ingerida. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS Propiedades farmacodinámicas.** Aunque el mecanismo de acción preciso de la capsaicina no está aún perfectamente elucidado, la evidencia actual sugiere que su efecto farmacológico está basado en una deplección de la sustancia P, y en la prevención de su reaccumulación en las neuronas sensitivas periféricas, lo que induce una reducción de la sensibilidad al dolor en la piel y las articulaciones. **DATOS FARMACÉUTICOS Instrucciones de uso y manipulación.** No requiere instrucciones especiales de uso y manipulación. **Presentación y PVP** Tubo con 30 g de crema. PVP IVA4, 1.700,- PTA M.R. Tubo con 60 g de crema. PVP IVA4, 2.090,- PTA M.R. Sin receta médica. Especialidad publicitaria. No reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Fecha de Revisión de la Ficha Técnica: Enero 1995.

tubo 60 g  
2 meses de  
tratamiento



C.N. 650036

tubo 30 g  
1 mes de  
tratamiento



C.N. 695296



Laboratorios Viñas sa

Provenza, 386 - 08025 Barcelona