

# MAPFRE MEDICINA

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

## SUMARIO

### 1 EDITORIAL

#### ARTÍCULOS ORIGINALES

3 Significado de la apoptosis tras una lesión traumática de la médula espinal

M. ZURITA  
J. VAQUERO  
S. OYA

Significance of apoptosis after spinal cord injury 3

11 Entrenador mioeléctrico de prótesis para amputados de brazo y mano

A. ALONSO ALONSO  
R. HOMERO SÁNCHEZ  
P. ESPINO HURTADO  
*et al.*

Myoelectric prostheses trainer for hand and arm amputees 11

20 Recuperación de la actividad de disparo en neuronas axotomizadas mediante implante de tejido nervioso embrionario

B. BENÍTEZ-TEMIÑO  
A. M. PASTOR LORO  
R. M.<sup>a</sup> RODRÍGUEZ DE LA CRUZ

Recovery of the discharge activity of axotomized neurons by the implant of embryonic nervous tissue 20

30 Esguince lumbar por accidente de trabajo en trabajadores de la industria química y de otras actividades económicas

S. SALINAS TOVAR  
M. E. LOZADA MONTOYA  
P. LÓPEZ ROJAS  
*et al.*

Lumbar sprains caused by work accidents in workers from the chemical industry and other economical activities 30

36 Psicoterapia breve de grupo en el tratamiento de las víctimas de atentados terroristas

A. SÁNCHEZ GONZÁLEZ  
P. GONZÁLEZ DÍAZ-CARRALERO  
J. A. MÉNDEZ RUIZ

Brief group psychotherapy in the treatment of victims of terrorism 36

46 Estudio sobre la relación entre morbilidad psiquiátrica y absentismo por incapacidad temporal en una gran empresa

R. VELÁZQUEZ MARTÍNEZ  
C. GUILLÉN GESTOSO  
J. M. ALMORZA DAZA  
*et al.*

Analysis on the relationship between psychiatric morbidity and time-off work in a large company in Spain 46

## SUMMARY

### EDITORIAL 1

#### ORIGINAL ARTICLES

Significance of apoptosis after spinal cord injury 3

Myoelectric prostheses trainer for hand and arm amputees 11

Recovery of the discharge activity of axotomized neurons by the implant of embryonic nervous tissue 20

Lumbar sprains caused by work accidents in workers from the chemical industry and other economical activities 30

Brief group psychotherapy in the treatment of victims of terrorism 36

Analysis on the relationship between psychiatric morbidity and time-off work in a large company in Spain 46



FUNDACION MAPFRE MEDICINA

# SUMARIO

(continuación)

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

53 Trombofilias y trombosis venosa profunda

S. GÓMEZ CASTRO  
F. S. LOZANO SÁNCHEZ  
I. ALBERCA SILVA  
*et al.*

Thrombophilia and deep vein thrombosis 53

## COMUNICACIÓN BREVE

63 A propósito de un caso de malposición de fabela

L. M. MORÁN  
M. FOLGUERAL  
E. GONZÁLEZ

## BRIEF COMMUNICATION

A case report malpositioned fabella 63

69 NOTICIAS

NEWS 69

76 NORMAS DE PUBLICACIÓN

INSTRUCTIONS FOR PUBLISHING ARTICLES 76

# SUMMARY

(continued)

## REVIEW ARTICLES

Thrombophilia and deep vein thrombosis 53

## BRIEF COMMUNICATION

A case report malpositioned fabella 63

NEWS 69

INSTRUCTIONS FOR PUBLISHING ARTICLES 76

# 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 Playa 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 Villalaín Blanco (Valencia)  
Enrique Villanueva (Granada)  
George W. Wood (Memphis)  
Pedro Zarco Gutiérrez (Madrid)

Secretaría de Redacción:  
Carmen Amado Castela

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

ISSN: 1130-5665

MAMEE6 13(1) 1-78 (2002)

 FUNDACION MAPFRE MEDICINA

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



FIPP MEMBRO DE LA FEDERACION INTERNACIONAL DE LA PRENSA PERIODICA

Publicación trimestral (4 números al año). Textos originales, 2002. 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.

Incluida en la base de datos del Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS)



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)

## La formación médica

Los avances científicos y técnicos en el mundo actual son una de sus características diferenciadoras. La Medicina no queda al margen sino todo lo contrario; es uno de los campos en los que más se manifiesta. Como consecuencia de ello, los profesionales tienen que actualizar de forma periódica su competencia profesional, no siendo suficientes los años de universidad ni los transcurridos en la formación MIR, que certifica su suficiencia para ejercer una especialidad.

Si partimos de la afirmación de que es necesaria esta permanente formación, la pregunta sería ¿quién debe realizarla? En España la formación de la licenciatura se efectúa en las facultades de Medicina, dependientes del Ministerio de Educación y Ciencia; en cambio, la formación de especialista, se desarrolla en los centros homologados y reconocidos para esa función por el Ministerio de Sanidad y Consumo, a excepción de las especialidades del grupo tres, exclusivamente extrahospitalaria, que dependen de las escuelas profesionales adscritas a los diversos departamentos universitarios.

Si observamos la oferta docente, a través de la prensa profesional, son innumerables los cursos, congresos, reuniones, simposios, jornadas, etc. organizados por sociedades científicas, departamentos hospitalarios, facultades, organismos, etc. Muchos se anuncian con un número de créditos valederos para la formación; otros, simplemente, para actualizar, difundir o adquirir formación en campos muy distintos.

La OMS, en octubre de 1976 en Dublín, define la formación continuada como: «el entrenamiento que una persona, de profesión sanitaria, emprende después de haber terminado su educación profesional básica o una educación complementaria para adquirir una especialidad, para mejorar las competencias que viene ejerciendo y no con el objeto de conseguir un nuevo título más, de calificación o licencia». En 1993 y en Portugal, se añade que es un deber ético de todo médico, para mantener unos niveles de calidad aumentando conocimientos y habilidades técnicas. En 1998, en la llamada Declaración de Edimburgo, se evidencia que es preciso establecer incentivos que faciliten y potencien las actividades individuales, y que los gobiernos y las asociaciones profesionales organicen, cofinancien y coordinen su puesta en marcha.

En España, las diferentes ofertas han de ser avaladas por el Ministerio de Sanidad y Consumo para su validez en la formación médica continuada. Para ello han de ser aprovechados todos los recursos formativos existentes, e incluso potenciados en beneficio de los sanitarios para que éstos puedan solventar sus lagunas y contribuir a una sanidad de más calidad en beneficio de los enfermos. Aunque la formación ha de ser permanente, deben marcarse períodos formativos planificados por las autoridades sanitarias con las adecuadas horas/crédito.

Las posibilidades formativas no deben limitarse a las formas tradicionales. La formación médica ha de incorporarse a las nuevas tecnologías de la comunicación con cursos interactivos vía Internet y similares para permitir la continuación de las actividades asistenciales. Este tipo de formación adquiere una importancia decisiva en los médicos de familia que ejercen en el ámbito rural. Las páginas web de las sociedades deben contribuir a la formación, y desde las comisiones de las especialidades se debe indicar las diferentes áreas de conocimiento que por su innovación, nuevos conocimientos, avances, etc. deben ser considerados por todos los especialistas. Los colegios médicos y el Consejo

General de Colegios Médicos no deben estar ajenos a estas necesidades y fomentar y facilitar a todos sus colegiados el acceso a la formación mediante la organización de actividades incluidas en los programas docentes emanados de las comisiones.

La tan debatida carrera profesional de los médicos no ha de estar sólo vinculada a la promoción en un hospital o centro por los años de actividad, sino dependiente de la certificación de los programas de formación continuada. La acreditación y los certificados obtenidos han de ser válidos para toda España y deben expresar la capacidad del médico para ocupar trabajos en los que se exige un determinado nivel profesional, como recogió en sus conclusiones la Comisión Abril. La acreditación podría ser otorgada por el Ministerio de Sanidad y Consumo o por las Comunidades Autónomas, pero siempre con un programa común para cada una de las especialidades. Las Comisiones de las Especialidades deberían ser las garantes del cumplimiento de dichos programas.



FUNDACION MAPFRE MEDICINA

## Curso de Codificación Clínica y GRD (cirugía digestiva)

Sevilla, 8-11 de mayo de 2002

Reconocido como de interés docente-sanitario por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía

|  |   |   |
|--|---|---|
| <b>Día 8</b>   | 10,30 Pausa. Café.                      | <b>Día 11</b>                                     |
| 09,00 Introducción a los GRD.  | 11,00 CDM6.                             | 08,30 Agrupación de casos. Análisis codificación. |
| 10,15 Inauguración.  | 12,30 Práctica en grupo (codificación). | 10,30 Pausa. Café.                                |
| 10,30 Pausa. Café.   | 14,00 Almuerzo de trabajo.              | 11,00 Casuística. Análisis discrepancias.         |
| 11,00 Aparato digestivo (I): codificación de enfermedades.                   | 16,00 Prácticas en grupo.               | 13,00 Conclusiones.                               |
| 12,30 Aparato digestivo (I): codificación de procedimientos.                 | 18,00 Fin de sesión.                    | 14,30 Clausura.                                   |
| 14,00 Almuerzo de trabajo.   | <b>Día 10</b>                           | 14,45 Cóctel de clausura.                         |
| 16,00 Prácticas en grupo (codificación/agrupación).                          | 08,30 CDM7.                             |   |
| 18,00 Fin de sesión.   | 09,45 GRD/CDM.                          |   |
| <b>Día 9</b>   | 10,30 Pausa. Café.                      |   |
| 08,30 Aparato digestivo (II): codificación de enfermedades y procedimientos. | 11,00 Prácticas en grupo.               |   |
|  | 14,00 Almuerzo de trabajo.              |   |
|  | 16,00 Prácticas en grupo.               |   |
|  | 18,00 Fin de sesión.                    |   |

Secretaría técnica:  
FREMAP

Don Augusto Villegas Herencia  
Tel.: 954 24 91 02  
E-mail: augusto\_villegas@fremap.es

## Significado de la apoptosis tras una lesión traumática de la médula espinal

### Significance of apoptosis after spinal cord injury

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

Zurita M.  
Vaquero J.  
Oya S.

#### RESUMEN

**Introducción:** En los últimos años ha cobrado importancia el conocimiento de los fenómenos de apoptosis que acontecen tras lesiones traumáticas del sistema nervioso. Sin embargo, no existen estudios fiables acerca de la apoptosis en fases precoces tras una lesión traumática de la médula espinal.

**Objetivo:** Estudiar la presencia de fenómenos de apoptosis en los estadios iniciales de una lesión traumática severa de la médula espinal.

**Material y método:** Estudio de la apoptosis en el tejido medular sometido a un trauma severo experimental. La presencia y distribución de células expresando el marcador de apoptosis CD95 se estudió 1, 4, 8, 24, 48 y 72 horas, a la semana y a las dos y cuatro semanas tras la lesión traumática.

**Resultados:** Se detectó positividad a CD95 en células apoptóticas, principalmente en la sustancia gris, una hora tras el trauma, y el número de células positivas se incrementó significativamente en el curso de las primeras ocho horas tras la lesión, tanto en la sustancia gris como en la sustancia blanca. Entre las 24 y 72 horas tras el trauma, el número de células que expresan CD95 disminuye en la sustancia gris y se incrementa en la sustancia blanca de la médula espinal traumatizada. A partir de este momento, el número de células expresando CD95 es muy escaso, aunque se detectan aún algunas células positivas en la sustancia blanca entre una y dos semanas tras el trauma. A las cuatro semanas, la positividad a CD95 ha desaparecido por completo.

**Palabras clave:** Paraplejía, traumatismo medular, apoptosis.

Zurita M, Vaquero J, Oya S  
Significado de la apoptosis tras una lesión traumática de la médula espinal  
Mapfre Medicina, 2002; 13: 3-10

#### Correspondencia:

J. Vaquero Crespo  
Unidad de Investigación en Neurociencias  
Clínica Puerta de Hierro  
San Martín de Porres, 4  
28035 Madrid

#### ABSTRACT

**Introduction:** In the last years a growing importance is considered for the knowledge of the apoptosis after traumatic lesions of the nervous system. However, reliable studies don't exist about the apoptosis in precocious phases after a traumatic lesion of the spinal cord.

**Objective:** To study the presence of phenomons of apoptosis in the early phases following a traumatic spinal cord injury.

**Material and method:** We studied the expression of the apoptosis marker CD95, after severe spinal cord injury in adult Wistar rats. The presence and distribution of cells expressing CD95 was studied, 4, 8, 24, 48 and 72 hours, and one, two and four weeks after the traumatic lesion.

**Results:** CD95 positivity was detected in apoptotic cells, mainly in the gray matter, one hour after injury, and the number of positive cells increased significantly in the course of the first eight hours after the lesion, so much in the gray matter as in the white matter. Between the 24 and 72 hours after trauma, the number of cells expressing CD95 diminishes in the gray matter, but it increases in the white matter of the injured spinal cord. Starting from this time point, the number of cells expressing CD95 is very scarce, although some positive cells are still detected in the white matter, between one and two weeks after trauma. Four weeks after trauma, the positivity to CD95 has disappeared in the injured spinal cord.

**Key words:** Paraplegia, spinal cord injury, apoptosis.

Zurita M, Vaquero J, Oya S  
Significance of apoptosis after spinal cord injury  
Mapfre Medicina, 2002; 13: 3-10

**Fecha de recepción:** 21 de noviembre de 2000

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

## INTRODUCCIÓN

Es bien conocido que tras un trauma severo de la médula espinal se desencadenan numerosas alteraciones tisulares que condicionan la irreversibilidad de la lesión y condicionan en muchas ocasiones la aparición de una paraplegia. Numerosos estudios han demostrado que en las fases iniciales del trauma medular existen fenómenos de muerte celular (1-4). Sin embargo, se conoce actualmente que la muerte celular después de un traumatismo está causada por dos tipos de mecanismos: necrosis y apoptosis, y que estos dos procesos tienen diferentes mecanismos fisiopatológicos (5-7). La necrosis causa la muerte celular de una forma pasiva y fuera del control celular. Morfológicamente se caracteriza por el aumento del tamaño celular que resulta finalmente en la disrupción de la membrana celular y lisis (2, 8), provocando una respuesta inflamatoria en la zona, provocada por la liberación del contenido citoplasmático. Sin embargo, la apoptosis es un mecanismo fisiológico altamente regulado que se desarrolla a nivel genético (9-12) y con participación activa de la propia célula en su inicio y progresión (muerte celular programada). Se sabe que la apoptosis en el sistema nervioso central (SNC) puede afectar tanto a neuronas como a células de glia (13-15) y aunque el mecanismo por el cual se desencadena aún permanece desconocido, parece ser que la apoptosis puede ser inducida por numerosos factores exógenos, tales como el glutámico, los iones calcio o los radicales libres (16-18), así como por factores proteicos, tales como Fas ligando (16, 19-21) o incluso como consecuencia de sustancias excretadas por algunas células, como pueden ser ciertas citoquinas o el óxido nítrico (22-24).

CD95 (Fas/APO1) es una glicoproteína de membrana de 48 Kd que forma parte de la superfamilia de receptores del factor de crecimiento nervioso y del TNF y actualmente se considera que es uno de los mediadores más importantes en los procesos de inducción de la apoptosis (25), incluyendo la apoptosis que se desencadena por la unión de Fas/APO1 a su ligando (26), una citoquina homóloga al TNF (10, 27). Se conoce además que la muerte celular por apoptosis puede ser inducida por una amplia variedad de estímulos, incluyendo la expresión y consecuente interacción de CD95 con su ligando, lo que produce una cascada de reacciones que aún no han sido bien caracterizadas (20, 28-30). Actualmente se conoce la implicación de CD95 en la apoptosis de ciertos tipos celulares, tales como las células T ac-

tivas (31) o las células de Paneth, pero su papel en los mecanismos de apoptosis en otros tipos celulares no está del todo claro y de hecho su expresión aún no ha sido demostrada en muchos tipos de células (32). Aunque la expresión *in vivo* de CD95 en el SNC adulto está aún por demostrar (27, 33), se han publicado observaciones acerca de su expresión durante el desarrollo embrionario, en células de glioma o como respuesta a ciertos estímulos como la administración de TNF o interferón-gamma (22, 34).

Por otra parte, la expresión de ciertos genes, tales como bcl-2, confiere una parcial protección a las células contra los mecanismos de apoptosis desarrollados por CD95 (Fas/APO1) (13, 36). Por esta razón, bcl-2 ha sido utilizado en algunos estudios como posible medida terapéutica para bloquear la acción de CD95 (Fas/APO1) y limitar así la apoptosis del tejido (7, 19, 37). Otras estrategias antiapoptóticas han ido dirigidas a bloquear la acción de CD95 (Fas/APO1) sobre receptores celulares (25) o a la utilización de inhibidores de las caspasas (38, 39).

Recientemente ha sido descrito por diferentes autores que la apoptosis es uno de los fenómenos que se desarrollan en las fases tempranas de un traumatismo medular (5, 6, 40), pero en estos estudios generalmente se ha utilizado para la detección de células en apoptosis la técnica del TÚNEL, la cual no es capaz de discriminar con exactitud entre células muertas por necrosis o por apoptosis (11, 41). Por ello, en el presente estudio hemos valorado la expresión CD95 (Fas/APO1) durante las fases tempranas del daño medular traumático con el objetivo de conocer la presencia y significado de la apoptosis en el tejido medular traumatizado.

## MATERIAL Y MÉTODO

### Modelo experimental

Para el presente estudio se ha utilizado un total de 40 ratas Wistar adultas de tres meses de edad (250-300 g de peso). Los animales fueron anestesiados intraperitonealmente con una mezcla de diazepam y ketamina, y sometidos a una laminectomía dorsal a nivel de T6-T8. En 36 animales la lesión traumática fue producida una vez expuesta la médula espinal dejando caer una barra de acero de 12 mm<sup>2</sup> de grosor y un peso de 25 g desde una altura de 10 cm. Una paraplegia inmediata fue observada en todos los casos y ésta persistía a lo largo de todo el estudio. Los cuida-

dos postoperatorios incluyeron vaciamiento vesical cada ocho horas, administración de Ringer Lactato IP para evitar la deshidratación y administración de gentamicina para prevenir infecciones. Como analgesia postoperatoria fue utilizada una solución subcutánea del buprenorfina. El manejo de los animales obedeció en todo momento al estipulado por la normativa vigente acerca del cuidado de animales de laboratorio sometidos a experimentación biomédica.

Un grupo control consistió en cuatro animales que fueron sometidos a una laminectomía y posterior administración de Ringer lactato, gentamicina y buprenorfina pero no fueron lesionados. Estas ratas, por tanto, no presentaron déficits postoperatorios. Los 36 animales restantes fueron sacrificados 1, 4, 8, 24, 48 y 72 horas y una, dos y cuatro semanas después de la lesión. Los animales se sacrificaron mediante anestesia IP y perfusión intraventricular con suero heparinizado al 0,9% seguido de una solución de paraformaldehído al 4% en buffer fosfato salino 0,1 M (pH 7,4). A continuación, la zona de laminectomía fue extraída y el bloque fue incluido en parafina utilizando las técnicas convencionales. Se realizaron cortes histológicos a 5 micras de grosor de la zona de lesión, que fueron procesados para su estudio con las técnicas de hematoxilina-eosina y para técnicas inmunohistoquímicas.

### Estudios histológicos e inmunohistoquímicos

En todos los casos, los cortes histológicos fueron teñidos con las técnicas de hematoxilina-eosina para valorar los cambios ocurridos en el tejido tras la lesión a diferentes tiempos. La tinción para detectar la presencia de CD95 (Fas/APO1) consistió en el desparafinado de los cortes histológicos en xilol durante 15 minutos. Posteriormente, las secciones fueron hidratadas en una serie de alcoholes de gradación creciente y lavadas en agua destilada. A continuación se trataron 15 minutos con tripsina y posteriormente se lavaron cinco minutos con buffer fosfato salino (pH 7,3-7,4, PBS). Los cortes fueron luego lavados con buffer citrato (pH 6,0) durante diez minutos en microondas y colocados en un baño de peróxido de hidrógeno al 3% en metanol durante 30 minutos, para bloquear la actividad de la peroxidasa endógena. Después las secciones fueron lavadas de nuevo en PBS e incubadas durante 60 minutos a 37 °C, en cámara húmeda, con el anticuerpo primario anti-CD95 (1:50, Novocastra Laboratories Ltd, UK). Al cabo de este tiempo el tejido fue lavado con PBS y colocado en presencia del anticuerpo se-

cundario durante 60 minutos a 37 °C al cabo de los cuales se realizaron sucesivos lavados con PBS y se añadió el complejo ABC durante 60 minutos. Finalmente, tras un nuevo lavado con PBS, el tejido fue incubado con una solución de aminoetilcarbazol para su revelado y contrastado con hematoxilina para su estudio al microscopio. En todos los casos se utilizaron controles negativos usando suero normal de conejo, como anticuerpo primario, y controles positivos, utilizando tejido de ganglio linfático humano.

Algunas secciones fueron utilizadas para estudios de doble marcaje usando los anticuerpos anti-proteína gliofibrilar ácida (PGA, 1:100, MAB360 Chemicon International Inc), anti-proteína básica de mielina (PBM, 1:100, MAB382 Chemicon International Inc) o anti-proteína S-100 (1:150, MAB079 Chemicon International Inc). El doble marcaje inmunohistoquímico fue realizado utilizando conjuntamente un kit de fosfatasa alcalina y un kit de peroxidasa (Vector Labs, Burlingame, CA). Para ello las secciones fueron procesadas primero para visualizar el anticuerpo anti-CD95, como se ha descrito anteriormente, utilizando un kit de peroxidasa y como cromógeno la 3,3'-diaminobenzidina (DAB) mezclada con níquel para dar como producto de reacción un color negro. A continuación el tejido era lavado en PBS e incubado con suero normal de conejo seguido de la incubación con el anticuerpo monoclonal correspondiente durante toda la noche a 4 °C. Posteriormente era añadido el anticuerpo secundario biotinilado y el complejo avidina-biotina-fosfatasa alcalina. Este complejo era visualizado usando como sustrato un kit de Fas-Red (Vector Labs Burlingame, CA), que produce un color de reacción rojo. Las muestras eran contrastadas con hematoxilina y montadas en medio acuoso.

### Recuento de células y análisis estadístico

Para cada grupo experimental, el número total de células era determinado según el número de núcleos en cada corte histológico. El número y distribución de células claramente marcadas para CD95 fue contabilizado por medio de un sistema de morfometría de imagen (Optimas, 6.2 software, Optimas Corporation, Bothell, WA, USA) usando una aplicación macro. El análisis fue llevado a cabo por dos investigadores entrenados en las técnicas de morfometría y que no conocían el grupo experimental al cual pertenecía cada muestra. Generalmente se observó alto grado de acuerdo entre los investigadores y los valores medios de los datos observados por ellos fueron uti-

lizados como valores finales. Para cada animal se seleccionaron tres cortes histológicos al azar de la zona de lesión. Sólo aquellas células que mostraban una clara e intensa tinción citoplasmática fueron consideradas como positivas y utilizadas para el recuento. El número de células CD95 positivas fue analizado estadísticamente usando un análisis de varianza. Los valores medios fueron expresados como la media  $\pm$  desviación estándar, considerando como significativo un valor de  $p < 0,05$ . El número de células marcadas por sección, en los dos grupos experimentales, fue comparado usando el test de Mann-Whitney.

## RESULTADOS

Nuestro modelo experimental de daño medular por contusión causa una paraplejía irreversible en todos los animales y unos cambios histopatológicos consistentes en necrosis y apoptosis. En el grupo de animales control (ratas no dañadas), los estudios histológicos mostraron las características histológicas del tejido medular normal. La tinción inmunohistoquímica con CD95 estaba ausente en todas las muestras estudiadas.

En el grupo de animales parapléjicos, después de una hora tras la lesión, se observaba severo edema tisular en la médula espinal. Focos de microhemorragias, células inflamatorias y neuronas mostrando cambios degenerativos, tales como eosinofilia, picnosis nuclear y vacuolas citoplasmáticas, constituían los hallazgos más comunes. Las técnicas de inmunohistoquímica revelaron una clara y fuerte expresión de CD95 en neuronas pequeñas de las astas posteriores. Estas neuronas coexistían junto a células pequeñas CD95 positivas que a su vez coexpresaban PGA y que eran identificadas como células astrogliales generalmente localizadas entre focos hemorrágicos. Algunas neuronas motoras de las astas anteriores se mostraban CD95 positivas, aunque en un bajo número. Por otra parte, se podía observar un pequeño número de células CD95 positivas, verosímilmente oligodendrocitos por su coexpresión de PBM, en la sustancia blanca de los cordones posteriores en dos de los animales estudiados.

A las cuatro horas del traumatismo, los cambios histológicos eran similares a los descritos para el grupo de una hora, observándose edema y alteraciones axonales a nivel de la sustancia blanca de una forma más intensa. La expresión de CD95 era similar a la del grupo anterior y existían algunas células que coexpresaban junto a CD95 la proteína S-100 y que eran identificadas a nivel

de las raíces anteriores y posteriores sugiriéndose que fueran células de Schwann. Los estudios morfométricos mostraron que entre una y cuatro horas después de la lesión la media de células CD95 positivas en los cortes histológicos era aproximadamente el 40% de todas las células identificadas en la sustancia gris y el 18% de las células de la sustancia blanca.

A las ocho horas de la lesión, los focos hemorrágicos persistían y se observaban zonas de necrosis en el tejido dentro de la sustancia gris. Con la técnica de hematoxilina-eosina se observaron cuerpos apoptóticos en células con morfología neuronal en torno a áreas de necrosis. Los cuerpos apoptóticos eran también observados en células pequeñas redondeadas de apariencia oligodendroglial. En algunas ocasiones dichos cuerpos apoptóticos eran observados en el seno de macrófagos. Las células necróticas se mostraron negativas a la expresión de CD95 (Fas/APO1). Sin embargo, los estudios inmunohistoquímicos mostraron un incremento importante en el número de células neuronales CD95 positivas, así como en células astrogliales que coexpresaban PGA en la sustancia gris. Por otra parte, un incremento en el número de células CD95 positivas, de aspecto oligodendroglial, era también observado en la sustancia blanca. Los estudios morfométricos mostraron que a las ocho horas del traumatismo el número de células CD95 positivas representaban el 56% de todas las células identificadas en la sustancia gris y el 45% de las identificadas en la sustancia blanca.

En el grupo de animales con un período de supervivencia entre 24 y 72 horas se apreciaban claras imágenes de daño tisular, tanto en la sustancia blanca como en la zona central de la médula espinal, con áreas de necrosis donde se observaban células inflamatorias e incluso algunos pequeños focos de microhemorragia aún persistentes. La positividad del antígeno CD95 era principalmente observada en células redondeadas de núcleo compacto y halo perinuclear claro, localizadas fundamentalmente en la sustancia blanca y cuya morfología hacía sugerir su naturaleza oligodendroglial. También eran observadas células CD95 positivas que coexpresaban PGA y que fueron identificadas como astrocitos. En la sustancia gris prácticamente no se obtuvo positividad al antígeno CD95, aunque algunas neuronas pequeñas lo expresaban de forma escasa, junto a focos de microhemorragia. Los estudios morfométricos mostraron que durante este período de tiempo las células positivas de CD95 eran aproximadamente el 19% de las células identificadas en la sustancia gris y el 52% de la sustancia blanca.

A las 72 horas de la lesión, las hemorragias prácticamente habían desaparecido del tejido medular, pero los cambios degenerativos eran evidentes, sobre todo en las regiones centrales de la médula espinal y en los cordones posteriores. La expresión de CD95 estaba confinada prácticamente a células de la sustancia blanca con morfología oligodendroglial y astrogliar. En la sustancia gris, la expresión de CD95 estaba presente en células que también coexpresaban PGA y excepcionalmente en células con morfología neuronal.

Una semana después de la lesión se podía observar una típica cavidad centromedular y las células CD95 positivas estaban prácticamente ausentes de la sustancia gris, representando aproximadamente el 3% de todas las células identificables y casi siempre en células de aspecto astrogliar. En la sustancia blanca se identificaba marcaje para CD95 aproximadamente en el 46% de las células.

Tras dos semanas de la lesión, la expresión de CD95 era muy escasa, afectaba a sólo el 20% del total de las células identificables en la sustancia blanca y a las cuatro semanas, la expresión de CD95 estaba totalmente ausente del tejido medular. Las Figuras 1 a 3 muestran la evolución del porcentaje de células en apoptosis, CD95 positivas en los tiempos estudiados tras la lesión, e imágenes de células inmunoteñidas con el marcador CD95.

## DISCUSIÓN

Es bien conocido que tras un traumatismo medular severo se desencadena una cascada de mecanismos bioquímicos y metabólicos que afectan radialmente a la sustancia gris y blanca de la médula espinal y que frecuentemente son los responsables de los daños irreversibles que acompañan a la lesión inicial (42). Hasta hace pocos años, la muerte celular que ocurría tras un traumatismo era atribuida a un proceso de necrosis resultante de la hemorragia y de la isquemia (hipoxia) así como de la reacción inflamatoria que se desencadenaba en el lugar de la lesión. Estudios experimentales recientes han demostrado que tras un traumatismo medular severo se desencadenaba un fenómeno de necrosis que indudablemente es responsable de la pérdida celular, pero junto a esta necrosis existen numerosas evidencias que apoyan la existencia de fenómenos de apoptosis implicados en los fenómenos degenerativos que tienen lugar tras una lesión medular y que pueden desempeñar un papel activo en los

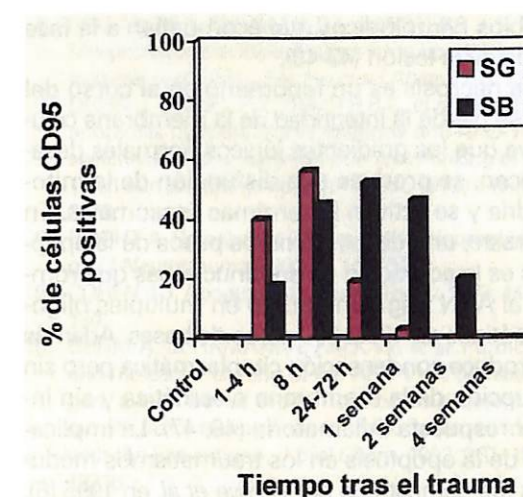


Figura 1. Gráfica que muestra el porcentaje de células positivas a CD95 en la médula espinal en diferentes tiempos tras el traumatismo. SG: sustancia gris; SB: sustancia blanca.

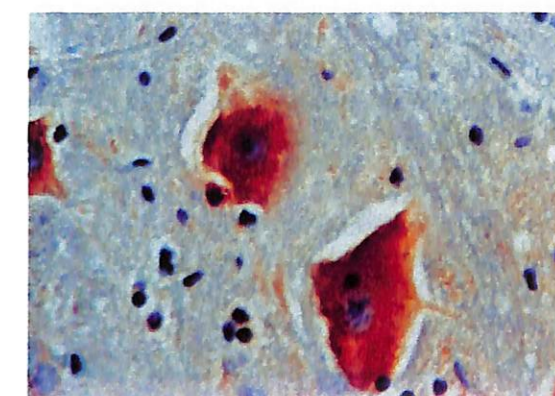


Figura 2. Alteraciones en la médula traumatizada a las ocho horas de la lesión. Se observan neuronas motoras de las astas anteriores, mostrando positividad a CD95. (Método ABC, x 200).

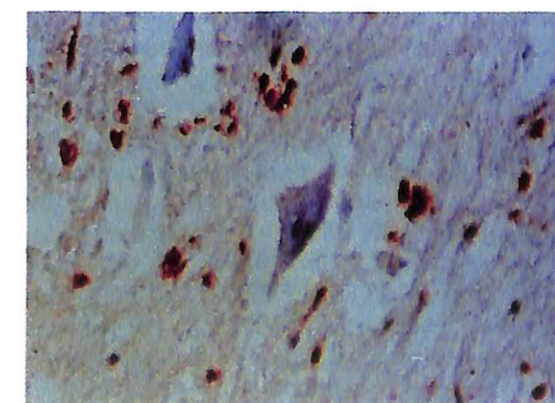


Figura 3. Alteraciones tisulares una semana tras la lesión. Se observa una neurona motora, sin positividad a CD95, rodeada de células gliales que muestran positividad al marcador de apoptosis. (Método ABC, x 200).

cambios neurológicos que acompañan a la fase aguda de la lesión (43-46).

La necrosis es un fenómeno en el curso del cual se pierde la integridad de la membrana celular, ya que los gradientes iónicos normales desaparecen, se produce una disfunción de la mitocondria y se activan las enzimas lisosomales. En contraste, uno de los primeros pasos de la apoptosis es la activación de endonucleasas que rompen el ADN fragmentándolo en múltiples oligonucleótidos de 180 a 200 pares de bases. Además se produce condensación citoplasmática pero sin disrupción de la membrana plasmática y sin inducir respuesta inflamatoria (46, 47). La implicación de la apoptosis en los traumatismos medulares fue demostrada por Crowe *et al.* en 1995 (6). La apoptosis asociada a la lesión traumática medular promueve degeneración tisular y es responsable de la ocurrencia de desmielinización crónica en zonas distantes de la lesión. No obstante, los mecanismos de apoptosis relacionados con los traumatismos medulares aún permanecen poco claros y se supone que se pueden desencadenar por factores tan variables como un exceso de calcio intracelular (18), liberación de citoquinas o formación de óxido nítrico (24). Estudios previos han señalado que el edema asociado con la expresión de VEG/PF en el tejido es un hallazgo constante en las fases tempranas de la lesión medular (4), sugiriendo el papel de esta citoquina en el desarrollo de los cambios fisiopatológicos que se desarrollan, tales como inducción de estrés oxidativo o formación de radicales libres, eventos que han sido previamente relacionados con el desencadenamiento de la apoptosis después de una lesión mecánica en la médula espinal (23, 48).

En los últimos años se han desarrollado técnicas que permiten detectar la expresión de proteínas relacionadas con la apoptosis. Entre estos marcadores está CD95 (Fas/APO1), una proteína cuya participación en la apoptosis desarrollada tras una lesión medular todavía no ha sido determinada, aunque se sabe que está implicada en la apoptosis que se desarrolla en otros tipos de tejidos (22, 49, 50) y que en condiciones normales representa un receptor de membrana que se expresa en diferentes tejidos y que puede ser inducido por diversos factores como son por ejemplo el interferón, TNF, etc. CD95 parece actuar mediante la activación de una cascada de caspasas (39), que son proteínas implicadas directamente en los fenómenos de apoptosis. En 1999, Springer *et al.* demostraron que la activación de la caspasa-3 después de un traumatismo medular en ratas es la responsable de la activación temprana de la apoptosis en neuronas y posteriormente en oli-

godendrocitos de la zona de lesión (51). Por otra parte, es bien conocido que CD95 es activado tras la unión de su ligando (Fas-L), que puede actuar como un potente inductor de la apoptosis en células de gliomas humanos, aunque esta proteína parece estar ausente en el parénquima cerebral normal (22, 50). Por otra parte, en 1995, Matsuyama *et al.* confirmaron el papel que desempeña el antígeno Fas en la apoptosis cerebral causada por isquemia (52), y en 1998 Sakurai *et al.* demostraron su implicación tras un traumatismo medular severo (53). Nuestros resultados demuestran que después de una lesión medular traumática, el número de células que expresan CD95 es alto, tanto en la sustancia gris como en la sustancia blanca. Una hora tras la lesión, las células positivas a CD95 son de naturaleza neuronal, sugiriendo que la apoptosis neuronal ocurre de forma muy precoz después de una lesión medular. A las ocho horas, la apoptosis se extiende entre la sustancia gris y blanca, y a las 72 horas, los fenómenos de apoptosis se localizan ya fundamentalmente en la sustancia blanca.

Después de una semana tras la lesión existen pocas células que expresen CD95 y a las cuatro semanas este antígeno no es detectado. Por lo tanto, según nuestros resultados parece evidente que tras una lesión medular traumática, en la rata adulta, existe un pico máximo de expresión de CD95 a las ocho horas de la lesión.

Aunque en el pasado la muerte celular desencadenada después de una lesión ha sido explicada como consecuencia de un proceso de necrosis responsable de los daños secundarios que se desencadenan en el tejido (2, 8, 48), en la actualidad sabemos que la apoptosis está también muy relacionada con estos cambios degenerativos (5, 23, 43). En este tipo de estudios existe una gran dificultad para diferenciar claramente entre células necróticas y células en apoptosis, y de hecho la técnica más utilizada (TÚNEL) no discrimina entre ambos fenómenos de una forma muy exacta (11). Nosotros hemos observado la existencia de numerosas células necróticas que no expresaban CD95, hecho que sugiere que al menos en el caso de los traumatismos medulares la expresión de CD95 (Fas/APO-1) parece estar relacionada con los fenómenos de apoptosis.

En otros estudios, como los aportados por Lou *et al.*, encontramos resultados similares a los obtenidos por nosotros en las primeras horas de la lesión, aunque estos autores no encuentran apoptosis después de las 24 horas del traumatismo. Esta diferencia posiblemente sea debida a la utilización de lesiones de diferente intensidad, ya que hoy sabemos que es un factor que influye de for-

ma significativa en el desarrollo y extensión de la apoptosis (35). En otros estudios sobre apoptosis postraumática en ratas, Crowe observa este fenómeno desde las ocho horas de la lesión hasta los tres meses, localizándose incluso en regiones distantes de la zona dañada, un hallazgo que podría explicar los fenómenos de desmielinización postraumática observados después de un traumatismo (5, 6). El hallazgo por algunos autores de que existe apoptosis en células oligodendrogliales entre las cuatro a las nueve horas después de la lesión traumática, pero no en neuronas, puede deberse a que en estos estudios no se examina la zona dañada, sino segmentos adyacentes a la lesión donde las células gliales se ven mucho más afectadas que el componente neuronal (14, 35). Nuestros resultados apoyan los obtenidos por Kato *et al.* (40, 44) en lo que respecta a las células gliales, ya que estos autores, utilizando técnicas de fragmentación del ADN, no detectan apoptosis antes de las seis horas de la lesión. Nosotros observamos positividad a CD95 en etapas más tempranas debido posiblemente al hecho de que la proteína CD95 se expresa en el tejido dañado antes de que tenga lugar la fragmentación nuclear. Por otra parte, Shuman *et al.* demostraron la existencia de apoptosis en etapas muy tempranas, que afectan fundamentalmente a células neuronales, con un máximo de afectación a las ocho horas y un descenso en las horas posteriores (3).

Según los resultados obtenidos parece evidente que un bloqueo de CD95 mediante anticuerpos anti-CD95 podría inhibir la apoptosis inducida por diferentes mecanismos (54, 55), y por otra, parece obvio que estas medidas terapéuticas deberían aplicarse en el curso de las ocho primeras horas tras la lesión.

## BIBLIOGRAFÍA

- ANDERSON T E, STOCKES B. Experimental models for spinal cord injury research. Physical and physiological considerations. *J Neurotrauma*. 1992; 9: S135-S142.
- BALLENTINE J D. Pathology of experimental spinal cord trauma. I. The necrotic lesion as a function of vascular injury. *Lab Invest*. 1978; 39: 236-253.
- SHUMAN S, BRESNAHAN J C, SEATTI M. Apoptosis of microglia and oligodendrocytes after spinal cord contusion in rats. *J Neurosci Res*. 1997; 50: 798-808.
- VAQUERO J, ZURITA M, OYA S, et al. Vascular endothelial growth/permeability factor in spinal cord injury. *J Neurosurg (Spine 2)*. 1999; 90: 220-223.
- CROWE M J, BRESNAHAN J C, SHUMAN S L, et al. Apoptosis and delayed degeneration after spinal cord injury in rats and monkeys. *Nat Med*. 1997; 3: 73-76.
- CROWE M J, SHUMAN S L, MASTERS J N, et al. Morphological evidence suggesting apoptotic nuclei in spinal cord injury. *Soc Neurosci Abstr*. 1995; 21: 232.
- DHEIN J, DANIEL P T, TRAUTH B C, et al. Induction of apoptosis by monoclonal antibody anti-APO-1 class switch variants is dependent on cross-linking of APO-1 cell-surface antigens. *J Immunol*. 1992; 149: 3166-3173.
- BLIGHT A. Spinal cord injury models: Neurophysiology. *J Neurotrauma*. 1992; 9: 147-150.
- COHEN J J. Apoptosis. *Immunol Today*. 1993; 14: 126-130.
- OEHM A, BEHRMANN I, FALK W, et al. Purification and molecular cloning of the APO-1 cell surface antigen, a member of the tumor necrosis factor/nerve growth factor receptor superfamily. Sequence identity with the Fas antigen. *J Biol Chem*. 1992; 267: 19709-19715.
- SANDERS E J. Methods for detecting apoptotic cells in tissues. *Histol Histopathol*. 1997; 12: 1169-1177.
- WATANABE-FUKUNAGA R, BRANNAN C I, ITOH N, et al. The cDNA structure expression and chromosomal assignment of the mouse Fas antigen. *J Immunol*. 1992; 148: 1274-1279.
- LI G L, BRODIN G, FARROQUE M, et al. Apoptosis and expression of Bcl-2 after compression trauma to rat spinal cord. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1996; 55: 280-289.
- LIU X Z, XU X M, et al. Neuronal and glial apoptosis after traumatic spinal cord injury. *J Neurosci*. 1997; 17: 5395-5406.
- WILLIE A H, KERR J F R, CURRIE A R. Cell death. The significance of apoptosis. *Int Rev Cytol*. 1980; 68: 251-306.
- MARIANI S M, MATIBA B, BÄUMLER C, et al. Regulation of cell surface APO-1/Fas (CD95) ligand expression by metalloproteases. *Eur J Immunol*. 1995; 25: 2303-2307.
- MCCALL J M, BRAUGHLER J M, HALL E D. Lipid peroxidation and the role of oxygen radicals in CNS injury. *Acta Anaesthesiol Belg*. 1987; 38: 373-379.
- PANTER S S, YUM S W, FADEN A I. Alteration in extracellular amino acids after traumatic spinal cord injury. *Ann Neurol*. 1990; 27: 96-99.
- FENTON G F, HIXON J A, WRIGHT P W, et al. Inhibition of Fas (CD95) expression and Fas-mediated apoptosis by oncogenic rats. *Cancer Res*. 1998; 58: 3391-3400.
- NAGATA S, GOLSTEIN P. The Fas death factor. *Science*. 1994; 267: 1449-1456.
- TAKAHASHI T, TANAKA M, INAZAWA J, et al. Human Fas ligand gene structure, chromosomal location and species specificity. *Int Immunol*. 1994; 10: 1567-1574.
- CHOI C, PARK J Y, LEE J, et al. Fas ligand and Fas are expressed constitutively in human astrocytes and the expression increases with IL-1, IL-6, TNF-alpha, or IFN-gamma. *J Immunol*. 1999; 162: 1889-1895.
- HAMADA Y, IKATA T, KATO S, et al. Involvement of an ICAM-1-dependent pathway in the pathogenesis of secondary changes after spinal cord injury in rats. *J Neurochem*. 1996; 66: 1525-1531.
- RIEGER J, STANDER M, LOSCHANN P A, HENEKA M, WELLER M. Synthesis and biological effects of NO in

- malignant glioma cells: modulation by cytokines including CD95L, and TGF-beta, dexamethasone and p53 gene transfer. *Oncogene*. 1998; 17: 2323-2332.
25. SAAS P, BOUCRAUT J, QUIQUERES A L, et al. CD95 (Fas/Apo-1) as a receptor governing astrocyte apoptotic of inflammatory responses: a key role in brain inflammation? *J Immunol*. 1999; 162: 2326-2333.
  26. KISCHKEL F C, HELLBARDT S, BEHRMANN I, et al. Cytotoxicity dependent APO-1 (Fas/CD95) associated proteins (CAP) from a death-inducing signalling complex (DISC) with the receptor. *EMBO*. 1993; 1: 415-429.
  27. RINK A, FUNG K M, TROJANOWSKI J Q, et al. Evidence of apoptotic cell death after experimental traumatic brain injury in the rat. *Am J Pathol*. 1995; 147: 1575-1583.
  28. HUEBER A O, ZORNING M, LYON D, et al. Requirement for the CD95 receptor-ligand pathway in c-Myc-induced apoptosis. *Science*. 1997; 278: 1305-1309.
  29. MCGAHON A J, NISHIOKA W K, MARTÍN S J, et al. Regulation of the Fas apoptotic cell death pathway by Ab1. *J Biol Chem*. 1995; 270: 22625-22631.
  30. NAGATA S. Apoptosis by death factor. *Cell*. 1997; 88: 355-365.
  31. SUTTON V R, VAUX D L, TRAPANI J A. Bcl-2 prevents apoptosis induced by perforin and granzyme B, but not that mediated by whole cytotoxic lymphocytes. *J Immunol*. 1997; 158: 5783-5790.
  32. TRAUTH B C, KLAS C, PETERS A M J, et al. Monoclonal antibody mediated tumor regression by induction of apoptosis. *Science*. 1995; 245: 301-305.
  33. PARK C, SAKAMAKI K, TACHIBANA O, et al. Expression of fas antigen in the normal mouse brain. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998; 252: 623-628.
  34. WELLER M, FREI K, GROSCURTH P, et al. Anti-Fas/APO1-ligand antibody mediated apoptosis of cultured human glioma cells. Induction and modulation of sensitivity by cytokines. *J Clin Invest*. 1994; 94: 954-964.
  35. LOU J, LENKE L G, LUDWING F J, et al. Apoptosis as a mechanism of neuronal cell death following acute experimental spinal cord injury. *Spinal Cord*. 1998; 36: 683-690.
  36. WANG H G, REED J C. Mechanism of bcl-2 protein function. *Histol Histopathol*. 1998; 13: 521-530.
  37. CIFONE M G, DE MARÍA R, RONCAILOI P, et al. Apoptotic signaling through CD-95 (Fas/APO1) activates an acidic sphingomyelinase. *J Exp Med*. 1994; 180: 1547-1552.
  38. REED J C. Bcl-2 and regulation of programmed cell death. *J Cell Biol*. 1994; 124: 1-6.
  39. REED J C. Mechanisms of apoptosis avoidance cancer. *Curr Opin Oncol*. 1999; 11: 68-75.
  40. KATOH K, IKATA T, KATOH S, et al. Induction and its spread of apoptosis in rat spinal cord after mechanical trauma. *Neurosci Letters*. 1996; 216: 9-12.
  41. MODAK S P, BOLLUM F J. Terminal lens cell differentiation. III. Initiator activity of DNA during nuclear degeneration. *Exp Cell Res*. 1970; 62: 421-432.
  42. TATOR C H, FEHLING M G. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. *J Neurosurg*. 1991; 75: 15-26.
  43. EMERY E, ALDANA P, BUNGE M B, et al. Apoptosis after traumatic human spinal cord. *J Neurosurg*. 1998; 89: 911-920.
  44. KATOH O, TAKAHASHI T, OGURI T, et al. Vascular endothelial growth factor inhibits apoptotic death in hematopoietic cells after exposure to chemotherapeutic drugs by inducing MCL 1 acting as an antiapoptotic factor. *Cancer Res*. 1998; 58: 5565-5569.
  45. LI Y, SHAROV V G, JIANG N, et al. Ultrastructural and light microscopic evidence of apoptosis after middle cerebral artery occlusion in the rat. *Am J Pathol*. 1995; 146: 1045-1050.
  46. MODAK S P, BOLLUM F J. Detection and measurement of single-strand breaks in nuclear DNA in fixed lens sections. *Exp Cell Res*. 1972; 75: 307-313.
  47. SEARLE J, KERR J F R, BISHOP C J. Necrosis and apoptosis: distinct models of cell death with fundamentally different significance. *Pathol Annu*. 1982; 17: 229-259.
  48. HAGG T, LOUIS J C, LONGO F M, et al. Neurotrophic factors, growth factors and 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; 245-264.
  49. ITOH N, YONRHARA S, ISHLI A, et al. The polypeptide encoded by the cDNA for human cell surface antigen Fas can mediate apoptosis. *Cell*. 1991; 66: 233-243.
  50. SHLAPBACH R, FONTANA A. Differential activity of bcl-2 and ICE enzyme family protease inhibitors on Fas and puromycin-induced apoptosis of glioma cells. *Biochem Biophys Acta*. 1997; 1359: 174-180.
  51. SPRINGER J E, AZBILL R D, KNAPP P E. Activation of the caspase-3 apoptotic cascade in traumatic spinal cord injury. *Nat Med*. 1999; 5: 943-946.
  52. MATSUYAMA T, HATA R, YAMAMOTO Y, et al. Localization of Fas antigen mRNA induced in postischemic murine forebrain by in situ hybridization. *Mol Brain Res*. 1995; 34: 166-172.
  53. SAKURAI M, HAYASHI T, ABE K, et al. Delayed selective motor neuron death and Fas induction after spinal cord ischemia in rabbits. *Brain Res*. 1998; 797: 23-28.
  54. BECHER B, BARKER P A, OWENS, et al. CD95-CD95L can the brain learn from the immune system. *Trends Neurosci*. 1998; 21: 114-117.
  55. FRIESEN C, HERR I, KRAMMER P H, et al. Involvement of the CD95 (Fas/APO-1) receptor/ligand system in drug-induced apoptosis in leukemia cells. *Nat Med*. 1996; 2: 574-577.

## Entrenador mioeléctrico de prótesis para amputados de brazo y mano

### Myoelectric prostheses trainer for hand and arm amputees

<sup>1</sup> Universidad de Valladolid

<sup>2</sup> Hospital Clínico Universitario de Valladolid

<sup>3</sup> Abad Industrial S.A.

Alonso Alonso A.<sup>1</sup>

Hornero Sánchez R.<sup>1</sup>

Espino Hurtado P.<sup>2</sup>

De la Rosa Steinz R.<sup>1</sup>

Liptak L.<sup>3</sup>

#### RESUMEN

**Introducción:** Los objetivos del entrenador mioeléctrico virtual son el evaluar la adecuación de una prótesis mioeléctrica para amputados de mano y posibilitar un aprendizaje previo de manejo de prótesis a bajo coste.

**Material y métodos:** Se emplean equipos de adquisición de señales de electromiograma de desarrollo propio, un ordenador compatible convencional y un conjunto de programas que controlan el sistema, distinguen los patrones de electromiograma y representan una imagen en tres dimensiones de una prótesis de mano. El sistema puede hacerse funcionar sobre cualquier PC actual. Se define un protocolo de ensayos sobre pacientes. El programa registra datos sobre la evolución de los pacientes.

**Resultados preliminares y discusión:** Se ha probado el sistema sobre dos personas sin amputación que han realizado entrenamientos con éxito, consiguiendo controlar apertura y cierre de la mano y giro de la muñeca en ambos sentidos. Se emplea tan sólo la señal de dos canales diferenciales de electromiograma registrados en dos músculos antagonistas del brazo. Las prestaciones de sistema pueden ampliarse.

**Conclusiones:** Se han desarrollado equipos de bajo coste y programas que instalados sobre un ordenador compatible consiguen funcionar como un entrenador de prótesis mioeléctricas. Estos sistemas son adecuados para valorar la utilidad en un paciente de una prótesis mioeléctrica y realizar aprendizajes previos sobre su uso. El bajo coste y la sencillez del sistema permiten su posible utilización en el domicilio del paciente, facilitando y acortando el período de aprendizaje.

**Palabras clave:** Adecuación de prótesis, prótesis virtual mioeléctrica, patrones de EMG, entrenador de prótesis.

Alonso Alonso A, Hornero Sánchez R, Espino Hurtado P, de la Rosa Steinz R, Liptak L  
Entrenador mioeléctrico de prótesis para amputados de brazo y mano  
*Mapfre Medicina*, 2002; 13: 11-19

#### ABSTRACT

**Introduction:** The objectives of the virtual myoelectric trainer are to assess suitability of a myoelectric prosthesis for hand amputee persons and allow a previous training for prosthesis use at a low cost.

**Material and methods:** The equipment consists of a device for electromyography signal acquisition developed by us, a conventional personal computer, and software to control the system, which identifies electromyography patterns and displays a three-dimension image of a hand prosthesis. The system can work on any current PC. A trial protocol with patients is defined. The program records data about the patient's evolution.

**Preliminary results and discussion:** The system has been tried in non-amputee persons who have done training successfully, being able to control hand opening and closing, and to rotate the wrist toward two directions. Only the signal from two electromyography differential channels recorded from two antagonist muscles of the arm is used. The system capabilities can be extended.

**Conclusions:** We have developed low-cost equipment and software that, installed on a personal computer, can act as a trainer of myoelectric prostheses. These systems are suitable to evaluate the usefulness of a myoelectric prosthesis in a patient and carry out a previous training on its use. The system low cost and simplicity allow use in the patient's home, facilitating and shortening the training period.

**Key words:** Prosthesis suitability, myoelectric virtual prosthesis, EMG patterns, prosthesis trainer.

Alonso Alonso A, Hornero Sánchez R, Espino Hurtado P, de la Rosa Steinz R, Liptak L  
Myoelectric prostheses trainer for hand and arm amputees  
*Mapfre Medicina*, 2002; 13: 11-19

#### Correspondencia:

Alonso A. Alonso  
Dpto. Teoría de la Señal y Comunicaciones  
E.T.S.I. Telecomunicación  
Pº del cementerio, s/n  
47011 Valladolid

Fecha de recepción: 12 de marzo de 2001

## INTRODUCCIÓN

Las amputaciones en miembros superiores, en particular las producidas por debajo del codo, resultan en una importante pérdida de funcionalidad en las personas afectadas. Las prótesis tradicionales de gancho y accionadas mediante movimientos del hombro, que han sustituido de manera más o menos satisfactoria la mano perdida en muchos amputados, están dejando paso gradualmente a otras soluciones más perfeccionadas: las prótesis mioeléctricas (1-3). Una prótesis mioeléctrica es un sistema accionado por servomotores que se gobierna a partir de señales EMG recogidas en el muñón del paciente para lo cual es preciso un reconocimiento en tiempo real de las características de dichas señales.

Existen en la actualidad diversos tipos de prótesis mioeléctricas de mano con prestaciones dispares, desde las que únicamente realizan el movimiento de pinza para agarrar objetos, hasta las que rotan la muñeca y transmiten sensaciones relacionadas con frío o calor y con la presión ejercida. En todo caso, las prótesis mioeléctricas son muy caras y gran parte de los amputados no resultan buenos candidatos para ser usuarios de dichas prótesis. Algunos estudios (1-5) reflejan que muchos amputados no llegan a utilizar regularmente sus prótesis porque no son capaces de controlarlas eficientemente o porque éstas no ofrecían suficientes prestaciones como para que la satisfacción obtenida compensara el esfuerzo de aprendizaje necesario para su uso. Por otra parte, la fabricación y comercialización de prótesis cada vez más perfectas, aunque lenta, abre nuevas perspectivas para aquellos que en un principio no fueron considerados buenos candidatos para el manejo de manos mioeléctricas.

Hemos desarrollado un sistema encaminado a sustituir a las prótesis reales en el proceso de aprendizaje y de determinación de la adecuación del sujeto a los sistemas mioeléctricos. La prótesis que el paciente acciona en este caso es una representación tridimensional de una mano en la pantalla de un ordenador. Está justificado (4) que este procedimiento de aprendizaje es muy apropiado para niños amputados donde este sistema se asimila a un juego de ordenador y se elimina la sensación de rechazo inicial que supone la colocación de un elemento extraño (la prótesis) sobre el brazo de los pequeños. En efecto, muchas veces se comprobaba que resultaba muy traumático para el niño el intento de control de una mano robotizada que parecía tener vida propia, acoplada a su propio cuerpo.

Resulta interesante, por otra parte, disponer de un sistema flexible que puede incorporar más rápidamente que las prótesis comerciales cualquier avance en el reconocimiento de las señales de electromiograma y respecto a la realimentación de estímulos hacia el paciente, con objeto de comprobar sobre los amputados su adaptación a dichas mejoras aun antes de que las prótesis estén disponibles en el mercado. El interés de la simulación de prótesis mioeléctricas tiende a crecer y la realización de sistemas de entrenamiento virtual similares al nuestro han sido llevadas a cabo por diversos grupos de investigación en el mundo (4, 6, 7).

El sistema también comprende un procedimiento de evaluación de la mejora en el uso de la prótesis según se van desarrollando unas pruebas de aprendizaje generadas por el propio sistema.

Por último, resulta interesante destacar que el sistema de entrenamiento desarrollado es fácilmente instalable sobre cualquier PC actual, resultando además simple y barato, de manera que se hace posible su uso en los propios hogares de los amputados.

## MATERIAL Y MÉTODOS

En primer lugar describiremos la estructura y funcionalidad del sistema de entrenamiento mioeléctrico, destacando los aspectos referidos a nuestros propios desarrollos y el funcionamiento del software de entrenamiento. En segundo lugar se expondrán algunos aspectos neurofisiológicos y consideraciones sobre el procedimiento experimental. Por último se describirá el protocolo de ensayos.

### Estructura de sistema del entrenamiento mioeléctrico

En la Figura 1 se representan los elementos que constituyen nuestro sistema. El diseño aprovecha la actual disponibilidad del popular PC para agrupar en torno a él los elementos necesarios para su funcionamiento. Así pues, las partes que componen el sistema son:

- Un PC convencional.
- Una tarjeta de adquisición externa con conversión analógico-digital.
- Una cabecera de amplificación analógica.
- Un conjunto de electrodos.

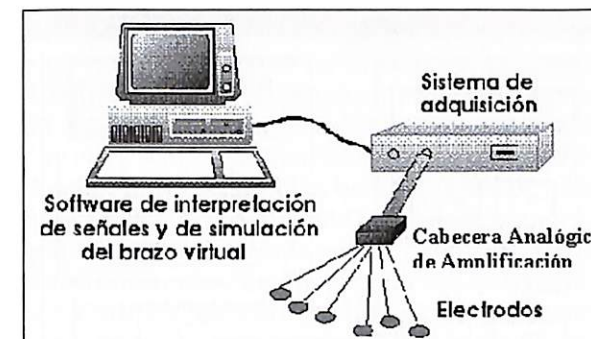


Figura 1. Elementos del sistema.

Sin embargo, funcionalmente, la división de los elementos del sistema es diferente:

- Una cabecera de adquisición de varios canales de electromiografía.
- Un sistema de adquisición de datos basado en PC.
- Un módulo software de reconocimiento de patrones y generación de comandos.
- Un módulo software de simulación gráfica tridimensional para la prótesis.
- Un módulo software para el entrenamiento de pacientes.

Describiremos brevemente los elementos de esta clasificación funcional.

### Cabecera analógica

La cabecera analógica está formada por un conjunto de cuatro amplificadores de instrumentación trabajando con entrada diferencial capaces de procesar cuatro canales de electromiografía con un ancho de banda de hasta 8 kHz. El diseño y desarrollo se ha realizado por completo en nuestro grupo de investigación basándonos en el operacional integrado de instrumentación INA114 de la marca Burr-Brown. La cabecera analógica se ha diseñado para un sistema de adquisición de datos genérico de señales de ECG y de EMG que muestra su representación en tiempo real en la pantalla del PC (sistema BioSAD), para lo cual dispone de filtros conmutados configurables que proporcionan una gran flexibilidad en la elección de anchos de banda para cada caso.

Se muestra el aspecto de la pantalla durante el registro de una señal EMG (Figura 2); se trata de la actividad eléctrica del músculo bíceps braquial al levantar dos veces, con una relajación entre medias, un peso de unos 2 kg.

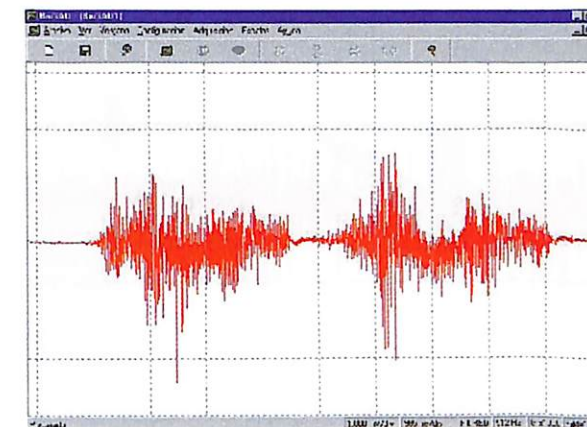


Figura 2. Aspecto de la pantalla durante el registro de una señal de EMG con nuestro sistema.

Las prestaciones que necesitamos para nuestro entrenador mioeléctrico quedan muy por debajo de la capacidad de ésta cabecera analógica: dos canales de electromiografía y 512Hz de ancho de banda, requisitos suficientes para el trabajo con prótesis mioeléctricas (3, 6, 7, 9-12).

Se muestran, en las Figuras 3 y 4, la actividad del tríceps braquial (en lo alto de la pantalla) y del bíceps braquial (debajo de la correspondiente al tríceps). En el caso de la primera se ve la respuesta al sostener un peso de unos 300 g y en la siguiente la respuesta al sostener unos 2 kg.

En la fotografía (Figura 5) se muestra el aspecto del módulo de cuatro canales, donde se usan sólo dos de ellos y también la tarjeta de adquisición.

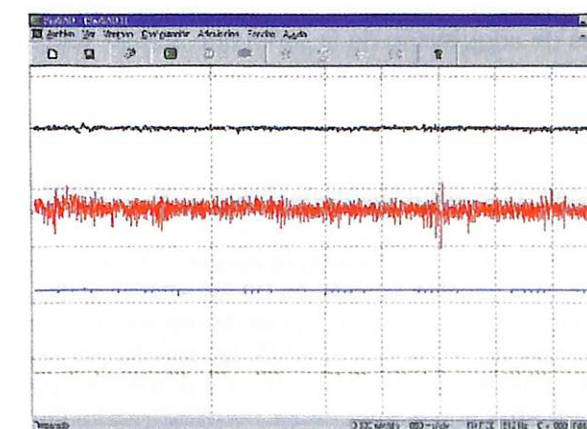


Figura 3. Flexión débil del brazo (300 g). En negro el tríceps y en rojo el bíceps. Los otros dos canales (azul y verde) no se utilizan.

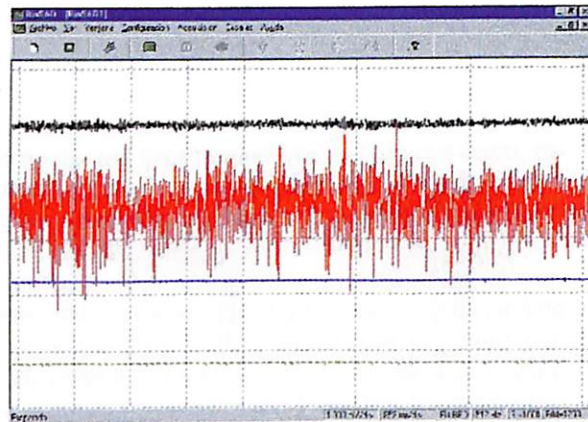


Figura 4. Flexión media del brazo (2 kg).

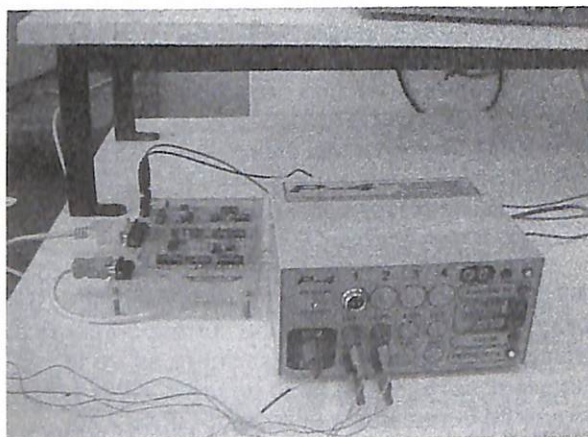


Figura 5. Tarjeta de adquisición diseñada (sin caja) y amplificadores de cabecera al cual se conectan los electrodos.

En la siguiente ilustración (Figura 6) se muestra una ventana de configuración de los parámetros de adquisición de la señal que actúan sobre la cabecera analógica y sobre la tarjeta de adquisición.

#### Sistema de adquisición de datos basado en PC

Se trata de una tarjeta de adquisición de hasta cuatro canales basada en un conversor analógico/digital integrado de 12 bits de resolución que nos permite introducir en el PC las señales de los dos canales que utilizamos en esta primera etapa de pruebas con el entrenador mioeléctrico. La tarjeta también ha sido diseñada y construida en su totalidad por nuestro grupo de investigación. Se han obtenido buenos resultados trabajando con

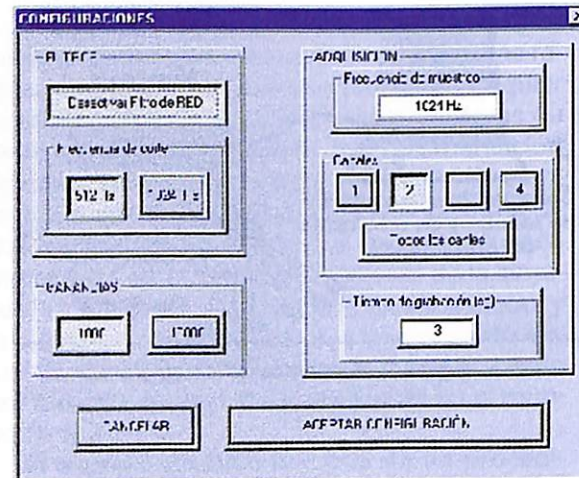


Figura 6. Ventana de configuración de parámetros para registros de EMG.

velocidades de muestreo de 1.024 muestras/segundo y 512 muestras/segundo, correspondientes a anchos de banda de las señales EMG de 512Hz y de 256Hz respectivamente. La tarjeta de adquisición se controla desde el PC e introduce en él los datos utilizando el puerto paralelo estándar de éste.

#### Módulo de reconocimiento de patrones sobre las señales EMG y generación de comandos

Se ha desarrollado un software de reconocimiento de los rasgos distintivos de las señales de los dos canales de electromiografía procedentes del paciente y que se introducen en tiempo real en el PC. Existen en diversas referencias descripciones de algoritmos rápidos para la extracción de patrones a partir de señales en EMG para el control de prótesis (10, 11)\*. Nosotros hemos ensayado un algoritmo original y muy sencillo, inspirado en el método del histograma de Zardoshti, que ha demostrado poseer buenas prestaciones.

También existen estudios sobre métodos tiempo-frecuenciales para la extracción de características de EMG (13, 14)\*#. Nuestro grupo ha explo-

\* SALUDES P. Extracción de características de las señales de EMG mediante wavelets (dirigido por D. Roberto Hornero Sánchez). Proyecto fin de carrera E.T.S.I. Telecomunicación de Valladolid, 1998.

# TEJEDO A. Análisis de señales de EMG mediante wavelets y redes neuronales para el control de una prótesis mioeléctrica (dirigido por D. Roberto Hornero Sánchez). Proyecto fin de carrera E.T.S.I. Telecomunicación de Valladolid, 2000.

rado esta línea, que cuenta en opinión de muchos expertos con un gran potencialidad de futuro. Además, existen trabajos que aplican las técnicas de redes neuronales para la clasificación de los patrones extraídos mediante los métodos anteriores (15)# y que también ha sido objeto de nuestra dedicación. Los resultados iniciales obtenidos con este método clasificador no han sido tan satisfactorios como cabría esperar del trabajo que otros grupos han comunicado en las publicaciones y no los hemos aplicado por tanto a nuestro sistema de entrenamiento de prótesis.

El rasgo que se pretende determinar en cada canal es el nivel de contracción del músculo (o músculo residual) del cual proviene la señal EMG. Los niveles distinguibles se han definido como: contracción nula, contracción media y contracción máxima. Combinando las características de nuestros dos canales pueden extraerse hasta nueve parejas diferentes que pueden hacerse corresponder con nueve comandos distintos en nuestra prótesis virtual tridimensional. Desgraciadamente algunas de las combinaciones son, en la práctica, difíciles de identificar analizando las dos señales EMG. Sin embargo sólo necesitamos cinco combinaciones para poder manejar una prótesis capaz de abrir y cerrar la mano y de girar a izquierda y a derecha la muñeca; se han elegido para ello las cinco parejas más distinguibles. Es posible también emplear una o dos combinaciones más para controlar la fuerza del agarre.

Se ha desarrollado una función de asignación de comandos flexible capaz de asignar de la manera más conveniente cada pareja identificada a un comando cualquiera sobre la prótesis; esta facilidad permite una mayor flexibilidad para adaptar el sistema a diferentes pacientes, según sus circunstancias particulares.

#### Módulo de simulación gráfica tridimensional de la prótesis

La prótesis de brazo representada en la pantalla del ordenador ofrece una apariencia realista y de hecho posee casi todos los grados de libertad propios de un brazo real completo (Figuras 7 y 8). En nuestro caso se han fijado los parámetros necesarios para simular una prótesis virtual correspondiente a una amputación por debajo del codo,

# TEJEDO A. Análisis de señales de EMG mediante wavelets y redes neuronales para el control de una prótesis mioeléctrica (dirigido por D. Roberto Hornero Sánchez). Proyecto fin de carrera E.T.S.I. Telecomunicación de Valladolid, 2000.

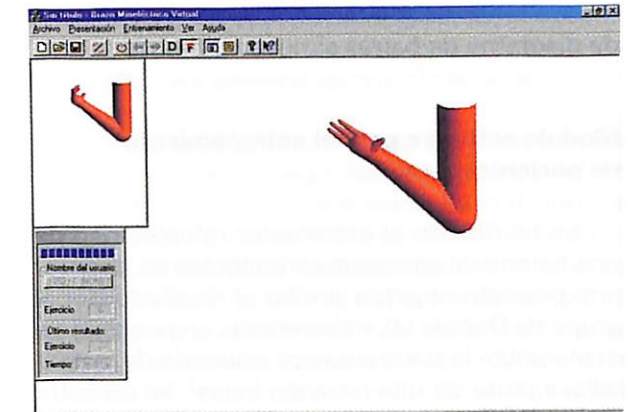


Figura 7. Ventana de partida para uno de los ejercicios con la prótesis virtual.

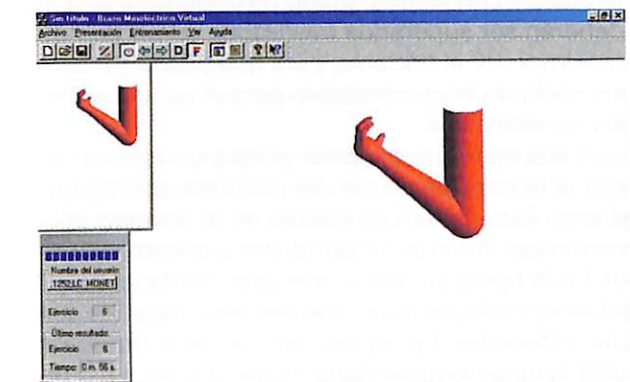


Figura 8. Ventana que muestra el final de un ejercicio, con la posición conseguida en 56 segundos.

es decir, movemos únicamente muñeca y mano. Los límites de rotación de la muñeca son los naturales y los movimientos de la mano están limitados, de momento, a apertura y cierre.

La prótesis virtual puede efectuar un pequeño movimiento incremental cada 100 ms, que es la ventana temporal de análisis tomada sobre las señales EMG. En cada uno de esos segmentos de tiempo puede extraerse un patrón de niveles de contracción dado en la pareja de canales EMG y que corresponde a un comando de movimiento.

El incremento de variación de la posición puede modificarse de modo que con la evolución del aprendizaje vaya siendo progresivamente aumentado y el movimiento de la prótesis virtual, en consecuencia, sea cada vez más rápido.

La prótesis representa también la fuerza del agarre en forma de variación progresiva de color

(desde tonos fríos a tonos calientes) y en forma de diagrama de barras simultáneamente.

### Módulo software para el entrenamiento de pacientes

Se ha dotado al entrenador mioeléctrico de una batería de ejercicios consistentes en alcanzar una posición objetivo similar al diseñado por el grupo de Dupont (4), representada en pequeño tamaño sobre la parte superior izquierda de la pantalla, a partir de una posición inicial. Se muestra en las dos figuras anteriores (Figuras 7 y 8) el funcionamiento del ejercicio señalando la situación de partida y el resultado final del mismo junto con el tiempo empleado en alcanzarlo.

El programa dispone de muchos ejercicios diferentes y con distinto grado de complejidad, que deberán ser superados (realizados en un tiempo máximo) por el paciente, para que pueda ser considerado un buen candidato para el uso de prótesis mioeléctricas.

Cada ejercicio realizado genera un apunte sobre el fichero personal del paciente correspondiente. Este fichero se genera en la primera utilización del entrenador por dicho paciente (Figura 9). En la figura se muestra el aspecto de un fichero de ejemplo, con tres apuntes realizados en dos días diferentes. En un uso normal del entrenador este fichero comprendería cientos de apuntes diferentes realizados a lo largo de varios días o semanas.

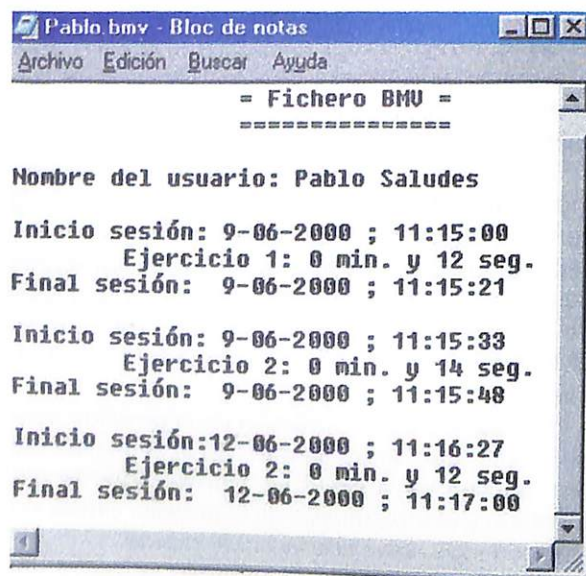


Figura 9. Fichero simplificado de ejemplo.

### Aspectos neurofisiológicos y consideraciones sobre el procedimiento experimental

#### Origen, naturaleza, recogida e interpretación de las señales

La contracción muscular es un fenómeno secundario a la despolarización de la membrana de las células que componen el músculo. De manera natural, esta despolarización está inducida por el estímulo del nervio motor correspondiente. La sumación de los potenciales de acción de las fibras musculares que forman una unidad motora (fibras inervadas por un axón del nervio motor) constituye el denominado potencial de unidad motora (PUM) y la fuerza de contracción de un músculo en un momento dado depende del número de unidades motoras puestas en juego. Así, la colocación de electrodos superficiales nos permite recoger la actividad del músculo a través de la detección de sus señales mioeléctricas (SME).

Los electrodos que utilizamos son los denominados «de cucharilla», fabricados en Ag/AgCl y con una forma circular cóncava que permite el relleno con pasta conductora para mejorar el contacto con la piel, utilizando un montaje bipolar entre dos electrodos próximos entre sí (aproximadamente 30 mm entre el centro de uno y otro). También usamos electrodos adhesivos desechables. Para el proceso de entrenamiento de la prótesis es muy conveniente utilizar siempre los mismos puntos de colocación de los electrodos, allí donde la amplitud de la señal sea lo suficientemente alta para que su detección no ofrezca dificultades.

Una contracción muscular voluntaria ligera induce la aparición de descargas semirrítmicas de pocas unidades motoras subyacentes a la zona de registro. Al aumentar el esfuerzo se producen dos fenómenos diferentes pero relacionados: el reclutamiento de unidades previamente inactivas y el aumento de la frecuencia de descarga de las unidades ya activadas. Esto se traduce en un aumento de la densidad de descarga y en una sumación en amplitud que constituyen el llamado patrón interferencial por reclutamiento de muchas unidades motoras, en el que no es posible distinguir los PUM individuales. Este patrón de reclutamiento con contracciones del músculo débil, fuerte o inexistente constituye la SME que hay que filtrar y procesar.

Es deseable el registro simultáneo de dos músculos, generalmente antagonistas entre sí (un flexor y un extensor) cuyas actividades combinadas pueden traducirse en los comandos de funcionamiento de la mano virtual.

Un ejemplo de asignación de comandos a los patrones extraídos de dos canales (dos músculos) podría ser el siguiente en un determinado paciente:

| Músculo A | Músculo B | Comando            |
|-----------|-----------|--------------------|
| nulo      | nulo      | no movimiento      |
| fuerte    | nulo      | cerrar mano        |
| nulo      | fuerte    | abrir mano         |
| fuerte    | fuerte    | intensidad crece   |
| fuerte    | medio     | intensidad decrece |
| medio     | medio     | rotación izquierda |
| medio     | fuerte    | rotación derecha   |

#### Sobre diversos casos de amputación

##### a) Amputación por debajo del codo

Los músculos del antebrazo se dividen en dos grupos fundamentales: los que están en posición ventral, o flexores, y los que están en posición dorsal, o extensores. En ambos grupos se pueden distinguir dos subgrupos según el nivel de profundidad. La acción flexora o extensora está referida a la mano en su conjunto (muñeca) o a los dedos.

Los electrodos se colocan en los músculos más superficiales y voluminosos, más fáciles de identificar y con una acción más delimitada. Así, son candidatos apropiados para registrar la acción flexora, el flexor radial del carpo, el flexor superficial de los dedos y el flexor cubital del carpo. La extensión se identifica mejor en el extensor común de los dedos y en el extensor cubital del carpo. Así, la detección de actividad en los flexores se puede utilizar como entrada para generar una acción de cierre de la mano protésica y el músculo extensor será el inductor de la acción de apertura.

##### b) Amputación por encima del codo

En el brazo tenemos el bíceps braquial, con una función flexora del antebrazo sobre el brazo, y el tríceps braquial, con una función extensora. Cuando la altura de la amputación imposibilita el registro de actividad en ningún músculo del antebrazo, se pueden utilizar estos músculos del brazo. Además, la función supinadora del bíceps se puede trasladar para generar un nuevo tipo de movimiento diferente al de cierre. También es posible, en casos de amputaciones aún más altas, utilizar el músculo deltoides del hombro cuya acción produce una separación del brazo con respecto al cuerpo.

### Protocolo de ensayos con amputados

#### 1.ª Etapa (una semana aproximadamente)

En esta fase se identificarán las partes de los músculos parcialmente conservados sobre los que se colocarán los electrodos. Le indicaremos al sujeto que trate de hacer los movimientos correspondientes a los músculos que pretendemos registrar. Así, si existen aparentemente restos funcionales de un músculo flexor de la muñeca, el sujeto debe concentrarse en la idea de flexionar una mano inexistente con el fin de estimular por el mecanismo nervioso fisiológico el músculo en cuestión. El intento de contracción voluntaria debe producir una señal mioeléctrica discernible y con una amplitud suficiente. Los puntos en los que se obtengan las mejores señales se marcarán con tinta indeleble para su utilización futura.

#### 2.ª Etapa (una semana aproximadamente)

Con los puntos identificados en la fase anterior, el sujeto se someterá a unas sesiones de entrenamiento dirigidas a modular la intensidad de esfuerzo necesaria. En un electromiograma o en nuestro propio sistema de visualización de señales en la pantalla del ordenador (BioSAD), verá los distintos patrones de respuesta a las contracciones voluntarias que realice. Estas imágenes actuarán como retroalimentación para que el sujeto constate y mida las respuestas. La finalidad es conseguir que se familiarice con los músculos viables para producir señales válidas, así como con los grados de ausencia de contracción, contracción débil y contracción fuerte.

#### 3.ª Etapa (duración variable según el paciente)

Una vez que tenemos identificados los músculos viables y que la persona es capaz de contraerlos emulando lo que sería una acción normal en caso de que el miembro superior estuviese íntegro, es el momento de que la señal mioeléctrica se utilice como entrada. En esta etapa, cabe la posibilidad de plantear la reasignación de los canales o sus combinaciones a la realización de movimientos en la prótesis, diferentes de los fijados en un principio. Esto se hará usando el módulo de «reasignación» que se ha implementado en el ordenador.

Estos entrenamientos tendrán diferentes resultados y evolución para los diversos individuos. Según los autores consultados (3, 6, 7), algunos

pacientes aprenden con rapidez, mientras que otros se muestran incapaces, por factores físicos o psicológicos (paciencia, interés, etc.) de controlar la prótesis. Existe un caso intermedio en el que el paciente progresa con lentitud, pero que evoluciona de forma positiva y acaba siendo un candidato adecuado para manejar la prótesis real al cabo de un, relativamente largo, período de entrenamiento. Por ello, dichos autores no aconsejan fijar un umbral fijo de descarte para el paciente, sino que se emplee una valoración personalizada en cada caso y se llegue a un acuerdo entre el paciente y el médico rehabilitador.

## RESULTADOS PRELIMINARES Y DISCUSIÓN

El entrenador se ha probado en dos sujetos no amputados y sin preparación previa del manejo del equipo. En ambos casos, al cabo de menos de una hora, eran capaces de controlar la apertura y cierre de la mano virtual y la rotación de la muñeca en ambos sentidos.

Las pruebas realizadas indican que, durante la ejecución, se pierden algunos de los patrones generados, ralentizando en consecuencia el movimiento aparente de la prótesis. De todos modos, el resultado ha sido para nosotros muy satisfactorio, dado que aún nos encontramos en etapas iniciales de optimización del funcionamiento del sistema.

La adecuada elección del punto de fijación de cada electrodo resultó ser muy importante e incluso para los dos individuos sin amputación se manifestaron diferentes preferencias respecto a este aspecto.

El módulo de asignación de comandos flexible también demostró su utilidad a la hora de seleccionar, para la generación de comandos de la prótesis, las parejas de niveles de esfuerzo más fácilmente distinguibles y desechar las combinaciones que conducían a mayor número de errores. El entrenador, en consonancia con otros trabajos (6), puede ser de gran ayuda para el diseño de nuevas prótesis de mano y para la adaptación personalizada de dichas prótesis a cada paciente particular.

Es preciso probar el equipo con amputados de mano para comprobar la influencia de la amputación en la calidad de las señales registradas en el muñón y la variabilidad de resultados entre diversos pacientes; este aspecto ya ha sido tratado por algunos grupos como el de O'Neill (5) proporcionando unas interesantes guías que pueden ayudarnos en esa tarea. De todos modos, se espera que el funcionamiento del entrenador mio-

eléctrico sobre amputados que conserven (o desarrollen con el entrenamiento) una buena capacidad de controlar los restos musculares del muñón, no repercuta demasiado en la calidad de los resultados obtenidos en sujetos sanos.

## CONCLUSIONES

Se ha desarrollado un sistema propio de registro de señales EMG y un software de control original que, apoyados en un ordenador personal corriente, constituyen un entrenador de prótesis mioeléctricas para amputados de mano.

El entrenador de prótesis mioeléctricas es un sistema de bajo coste que puede ser usado tanto en las clínicas de rehabilitación como en los domicilios de los pacientes que reciben el entrenamiento, facilitando así el proceso del aprendizaje y el estudio sobre la adecuación del sujeto al manejo de una prótesis mioeléctrica.

El sistema proporciona unas rutinas de entrenamiento y registra los resultados obtenidos en cada realización de una prueba de manera automática. Se genera así un fichero que recoge la evolución de la habilidad del paciente en el control de la prótesis virtual durante el periodo de entrenamiento. Este fichero proporciona datos objetivos sobre la capacidad del sujeto para manejar una prótesis real. El entrenador puede ayudar al proceso de diseño y de adaptación al paciente de nuevas prótesis mioeléctricas.

Los objetivos de este sistema son fundamentalmente dos: el de demostrar la adecuación de un amputado para ser usuario de una prótesis mioeléctrica de manera objetiva y el de constituir un aprendizaje para el manejo de una prótesis real. De todos modos resulta fácil imaginar muchas otras posibles aplicaciones que este equipo, convenientemente adaptado, puede tener en la mejora de la movilidad y en la interacción con el medio de otros tipos de discapacitados. La fuente de las señales de control podrían ser otras en algunos casos, como por ejemplo la actividad cerebral en personas paralizadas. Los algoritmos de extracción de patrones funcionan perfectamente también en señales EEG, que son además sobre las que nuestro grupo más ha trabajado.

Es preciso señalar que, aunque el entrenador ha sido muy eficaz desde el principio de su funcionamiento, en la actualidad trabajamos en algunos aspectos de mejora del reconocimiento de patrones que puedan proporcionar un rendimiento aún mejor.

Sería muy adecuado instalar un segundo equipo en la clínica FREMAP con objeto de comprobar su utilidad y prestaciones, así como de recibir sugerencias de mejora.

## Agradecimientos

Este trabajo de investigación y desarrollo ha sido subvencionado por la Fundación MAPFRE Medicina. Agradecemos su apoyo y el interés mostrado, sin el cual no podríamos haber conseguido la realización de nuestro entrenador de prótesis mioeléctricas. Este hecho ha supuesto un valioso respaldo a nuestro grupo en su dedicación definitiva al trabajo en el área de las Tecnologías de Rehabilitación.

Agradecemos también la valiosa colaboración de los ingenieros L. Ferrero Muñoz, A. Hernández Bajo en el diseño y construcción de algunas de las partes del equipo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. HEARD D C Y, FARRY K A, ATKINS D J. A comparison of functional capabilities of below-elbow unilateral body-powered hook and electric hand users. *Myoelectric Control '95 (MEC'95)*. New Brunswick, Canada: Fredericton, August 1995; 28-35.
2. HARWIN W S, RAHMAN T, FOULDS R A. A review of design issues in rehabilitation robotics with reference to north american research. *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering*. 1995; 3 (1): 3-12.
3. DOERINGER J A, HOGAN N. Performance of above elbow body-powered prostheses in visually guided unconstrained motion tasks. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1995; 42 (6): 621-631.
4. DUPONT A C, MORIN E L. A myoelectric control evaluation and trainer system. *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering*. 1994; 2 (2): 100-107.
5. O'NEILL P A, MORIN E L, SCOTT R N. Myoelectric signal characteristics from muscles in residual upper limbs. *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering*. 1994; 2 (4): 266-270.
6. HECKATHORNE, CRAIG W. Prosthetic arm design and simulation system (PADSS) for assessing alternative fitting of upper-limb prostheses. Capabilities. *Northwestern University Prosthetics Research Laboratory & Rehabilitation Engineering Research Program*. 1995; 4 (3): 1-2.
7. COOPER R, CULLIS E, CUMBO J, ANGLISS V, BACH T M, CONTOYANNIS B. A visual feedback system for myoelectric training. *Proceedings of the 8th World Congress of the International Society for Prosthetics and Orthotics*. Melbourne, 1995.
8. FARRY K A, WALKER I D, BARANIUK R. Myoelectric teleoperation of a complex robotic hand. *IEEE Transactions on Robotics and Automation*. 1996; 12 (5): 775-788.
9. KYBERD P J, HOLLAND O E, CHAPPELL P H, SMITH S. MARCUS. A two degree of freedom hand prosthesis with hierarchical grip control. *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering*. 1995; 3 (1): 70-76.
10. ZARDOSHTI-KERMANI M, WHEELER B C, BADIE K AND HASHEMI R M. EMG feature evaluation for movement control of upper extremity prostheses. *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering*. 1995; 3 (4): 324-333.
11. PARK EULJOON, MEEK SANFORD G. Fatigue compensation of the electromyographic signal for prosthetic control and force stimulation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1993; 40 (10): 324-333.
12. PARK EULJOON, MEEK SANFORD G. Adaptive filtering of the electromyographic signal for prosthetic control and force stimulation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1995; 42 (10): 1048-1052.
13. BONATO PAOLO, GAGLIATI GIANLUCA, KNAFLITZ MARCO. Analysis of myoelectric signals recorded during dynamic contractions. *IEEE Engineering in Medicine and Biology*. 1996; 15 (6): 102-111.
14. KNAFLITZ M, BONATO P. Time-frequency methods applied to muscle fatigue assessment during dynamic contractions. *Journal of Electromyography and Kinesiology*. 1999; 9: 337-350.
15. PATTICHIS C S, SCHIZAS C N, MIDDLETON L T. Neural network models in EMG diagnosis. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1995; 42 (5): 486-496.



## Vigilancia de la salud versus reconocimientos médicos

Majadahonda, 3 y 4 de octubre 2002

### Información:

Centro de Rehabilitación FREMAP  
M.<sup>a</sup> Ángeles Serna (Medicina Interna)  
Tel.: 91 626 56 46

# Recuperación de la actividad de disparo en neuronas axotomizadas mediante implante de tejido nervioso embrionario

## Recovery of the discharge activity of axotomized neurons by the implant of embryonic nervous tissue

Departamento de Fisiología y Biología Animal  
Facultad de Biología  
Sevilla

Benítez-Temiño B.  
Pastor Loro A. M.  
Rodríguez de la Cruz R. M.<sup>a</sup>

### RESUMEN

El objetivo fundamental del presente trabajo ha sido determinar si las alteraciones del disparo producidas por una lesión neuronal, como la axotomía, pueden revertir tras la reinervación de una nueva diana, provista mediante implante de tejido nervioso embrionario. Para ello, se seccionó el fascículo longitudinal medial en gatos adultos, lo que produjo la axotomía de las neuronas internucleares del núcleo del motor ocular externo, y se procedió a implantar primordio cerebeloso en el sitio de lesión. Mediante técnicas morfológicas y fisiológicas obtuvimos los siguientes resultados: *i*) el implante se integró en el troncoencéfalo adulto y se desarrolló como un cerebelo normal, con lóbulos, tres capas en la corteza y los tipos celulares apropiados; *ii*) los axones seccionados de las neuronas internucleares invadieron el implante, ramificándose y estableciendo contactos sinápticos en las tres capas del cerebelo implantado; *iii*) las alteraciones electrofisiológicas producidas por la axotomía en las neuronas internucleares (como disminución de la frecuencia de disparo y pérdida de las señales oculomotoras) revirtieron hacia la normalidad. Por tanto, estos datos indican que el implante de tejido nervioso embrionario consigue rescatar funcionalmente a las neuronas axotomizadas del huésped, probablemente como resultado del restablecimiento de conexiones sinápticas con esta nueva diana.

**Palabras clave:** *Trasplante neuronal, axotomía, núcleo del motor ocular externo, registro eléctrico unitario, inmunocitoquímica, microscopía electrónica.*

Benítez-Temiño B, Pastor Loro A M, Rodríguez de la Cruz R M.<sup>a</sup> Recuperación de la actividad de disparo en neuronas axotomizadas mediante implante de tejido nervioso embrionario *Mapfre Medicina*, 2002; 13: 20-29

### ABSTRACT

The present work has been aimed at determining whether the firing alterations induced by a neuronal injury, such as axotomy, can be reverted by the reinnervation of a new target, provided by the implant of embryonic nervous tissue. For this purpose, we sectioned the medial longitudinal fascicle in adult cats to axotomize the abducens internuclear neurons, and then implanted primordium of embryonic cerebellum at the lesion site. By morphological and physiological techniques we obtained the following results: *i*) the implant integrated and developed in the adult brainstem as a normal cerebellum, with lobes, three layers in the cortex and the appropriate cellular types; *ii*) the sectioned axons of abducens internuclear neurons invaded the implant, where they ramified and established synaptic contacts in the three layers of the implanted cerebellum; *iii*) the electrophysiological alterations produced by axotomy in abducens internuclear neurons (such as a reduction in firing rate and a loss of eye-related signals) recovered toward normality. Therefore, these data indicate that the implant of embryonic nervous tissue is able to functionally rescue the axotomized neurons of the host, probably as a result of the reestablishment of synaptic connections with this new target.

**Key words:** *Neuronal transplant, axotomy, abducens nucleus, single-unit recordings, immunocytochemistry, electron microscopy.*

Benítez-Temiño B, Pastor Loro A M, Rodríguez de la Cruz R M.<sup>a</sup> Recovery of the discharge activity of axotomized neurons by the implant of embryonic nervous tissue *Mapfre Medicina*, 2002; 13: 20-29

### Correspondencia:

Rosa Rodríguez de la Cruz  
Departamento de Fisiología y Biología Animal  
Facultad de Biología  
Avda. Reina Mercedes, 6  
41012-Sevilla  
E-mail: rmcruz@cica.es

Fecha de recepción: 10 de enero de 2001

### INTRODUCCIÓN

La teoría trófica de las conexiones neuronales postula que las neuronas dependen del contacto con sus células postsinápticas (o células diana) para su supervivencia así como para la expresión adecuada de sus propiedades morfofuncionales (1). La dependencia de las neuronas por su diana es máxima en los estadios embrionario y postnatal temprano, de manera que cualquier manipulación experimental que interrumpa la conexión de una neurona con su diana se traduce en muerte celular retrógrada (1-4). Parece que son señales moleculares, los llamados factores neurotróficos, los mediadores de esta influencia retrógrada (1, 5, 6). Los factores neurotróficos son proteínas producidas por las células postsinápticas; tras su unión a receptores específicos en los terminales de la célula presináptica, estas moléculas viajan retrógradamente a lo largo del axón hasta llegar al soma, donde ponen en marcha todo un programa genético que, en definitiva, supone la expresión del fenotipo normal de la neurona presináptica (7, 8).

Sin embargo, en el sistema nervioso adulto la situación es algo diferente. Así, en mamíferos adultos se ha comprobado que la ablación de las células diana no conlleva muerte celular retrógrada, aunque produce alteraciones estructurales y funcionales que indican que la dependencia trófica aún está presente (9-12). Por ejemplo, las neuronas septales presentan una disminución del tamaño somático y de la síntesis de enzimas relacionados con la neurotransmisión tras la destrucción de su diana hipocámpal (12). Neuronas premotoras del sistema oculomotor sufren una reducción de la frecuencia de disparo de potenciales de acción y una pérdida de las señales de posición y velocidad ocular tras la pérdida de la conexión con sus motoneuronas diana, realizada bien por eliminación selectiva de las motoneuronas (9, 10), o bien por la sección de sus axones, esto es, por axotomía (13).

El objetivo del presente trabajo ha sido determinar si neuronas axotomizadas pueden recuperar sus propiedades de disparo cuando se les facilita la reinervación de una nueva diana. Para ello se pretende proveer de diana a los axones seccionados de neuronas del sistema nervioso central mediante el implante de tejido nervioso embrionario, ya que se trata de un sustrato favorable para el crecimiento axonal y una fuente importante de factores neurotróficos (14). El modelo experimental que se utilizó fue el sistema oculomotor del gato, del que se conoce bastante bien su

anatomía y fisiología (15-17). En concreto, se utilizó la proyección de las neuronas internucleares del núcleo del motor ocular externo (NMOE) sobre las motoneuronas del recto interno situadas en el núcleo del motor ocular común (NMOC). Los axones de estas neuronas cursan por el fascículo longitudinal medial (FLM) contralateral hacia su diana en el NMOC. Por tanto, se realizó la axotomía de las neuronas internucleares del NMOE mediante la sección del FLM y se implantó tejido embrionario (extraído del primordio cerebeloso) en el sitio de la lesión para averiguar si estas neuronas son susceptibles de regenerar cuando el sustrato de crecimiento es adecuado y de recuperar sus propiedades de disparo tras la reinervación.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizaron tres gatos adultos de 2-3 kg de peso. Todos los procedimientos experimentales se realizaron de acuerdo con las directivas de la Unión Europea (86/609/EU) y a la legislación española actual que regula el uso y cuidado de los animales de laboratorio (BOE 67/8509-12, 1988).

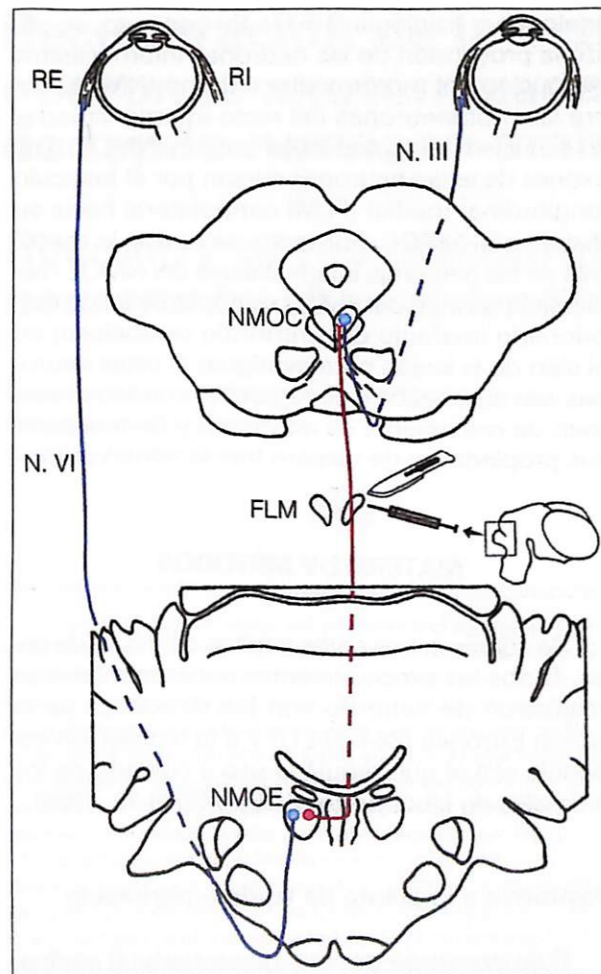
### Axotomía e implante de tejido embrionario

Bajo anestesia general (pentobarbital sódico, 35 mg/kg, i.p.), se colocó al animal en un aparato estereotáxico. Tras abrir una ventana de 6x6 mm en el hueso occipital, se seccionó el FLM bilateralmente utilizando una microcuchilla de 3 mm de ancho. La sección de ambos fascículos se realizó a nivel del cero estereotáxico, justo caudal al núcleo troclear, 5 mm rostral al NMOE (18). A continuación se procedió a implantar el tejido embrionario en el sitio de la lesión utilizando una jeringa Hamilton (Figura 1). El implante consistió en 1,5 µl de primordio cerebeloso que fueron inyectados en cada fascículo.

Los embriones de 15 días (E15) se extrajeron mediante cesárea y se mantuvieron en medio HBSS (*Hank's Balanced Salt Solution*). Bajo microscopía en campana de flujo laminar se aislaron y disociaron mecánicamente los primordios cerebelosos.

### Preparación de los animales para el registro crónico

Tras la semana de recuperación, los animales se prepararon para el registro crónico de la activi-



**Figura 1.** Diagrama experimental. En rojo se muestra la proyección objeto de estudio: las neuronas internucleares del núcleo del motor ocular externo (NMOE) proyectan a través del fascículo longitudinal medial (FLM) contralateral hacia el núcleo del motor ocular común (NMOC), donde conectan con las motoneuronas que inervan el músculo recto interno (RI). Estas neuronas se axotomizaron por sección del FLM y en el sitio de lesión se inyectó el trasplante de cerebelo embrionario. El diagrama ilustra también las motoneuronas del NMOE cuyos axones forman el sexto par craneal (N. VI) e inervan el músculo recto externo (RE). El tercer par craneal se indica como N. III.

dad eléctrica unitaria en el NMOE y de los movimientos oculares. El procedimiento experimental se ha descrito detalladamente en trabajos previos (10). Brevemente, bajo anestesia general (pentobarbital sódico, 35 mg/kg, i.p.) los animales se implantaron con electrodos bipolares de estimulación en el sexto par craneal de ambos lados y en el FLM derecho a nivel del NMOC, para la identificación mediante activación antidrómica de las motoneuronas y neuronas internucleares del NMOE (Figura 1). Dos bobinas de acero inoxidable

se suturaron a las escleróticas de ambos ojos para el registro de los movimientos oculares, de acuerdo con la técnica del seguimiento electromagnético de la posición ocular (19). Por último, se construyó una cámara de registro con cemento dental alrededor del orificio abierto en el hueso occipital. Tras una semana de recuperación se iniciaron las sesiones de registro. La duramadre se eliminó y la cámara de registro se protegió después de cada sesión con silicona estéril y cera de hueso artificial. Durante todo el período experimental se utilizaron salino fisiológico y antibióticos para mantener la esterilidad de la cámara.

### Registro extracelular en el animal alerta

Los animales, inmovilizados mediante vendaje, se fijaron a la mesa de registro en el centro del campo electromagnético utilizado para medir los movimientos oculares. Como electrodos de registro se utilizaron micropipetas de vidrio llenas de una solución de ClNa 2M. Con ayuda de un micromanipulador, el electrodo se dirigió hacia el NMOE, donde se realizaron los registros unitarios en simultaneidad con el registro de los movimientos oculares (espontáneos e inducidos vestibularmente mediante rotación de la mesa alrededor del eje vertical).

La actividad eléctrica neuronal, el movimiento de la mesa y el de ambos ojos se almacenaron en un ordenador para su posterior análisis. La frecuencia de disparo ( $FD$ ) de estas neuronas correlaciona con la posición ( $P$ ) y la velocidad ( $V$ ) ocular según la ecuación  $FD = F_0 + kP + rV$ , donde  $k$  y  $r$  representan la sensibilidad neuronal a la posición y a la velocidad ocular, respectivamente, y  $F_0$  es la frecuencia de disparo en la posición cero (mirada central) (16). Para el cálculo de estos parámetros se utilizó el método de la regresión lineal múltiple entre la frecuencia de disparo neuronal y la posición y velocidad ocular. Los datos obtenidos se compararon estadísticamente con datos de animales controles y axotomizados de experimentos previos (13) (test ANOVA).

### Marcaje anterógrado con biocitina y procesamiento para microscopía electrónica

Tras finalizar las sesiones de registro (tres meses), los animales se prepararon para el marcaje anterógrado de los axones seccionados de las neuronas internucleares del NMOE, con el objeto de comprobar el grado de crecimiento axonal y de reinervación dentro del trasplante. Para ello se

inyectó biocitina (al 3% en tampón Tris-HCl 0,05 M, pH 7,6, y ClNa 0,05 M) como trazador anterógrado en ambos NMOEs (9, 20). El marcador se inyectó iontoforéticamente aplicando pulsos positivos de 7  $\mu$ A de corriente durante 30 minutos a través de una micropipeta de vidrio. Tras 24 horas se procedió a perfundir transcárdialmente al animal bajo anestesia profunda (pentobarbital sódico, 50 mg/kg, i.p.), con salino fisiológico seguido de fijador compuesto de 3% de paraformaldehído y 1,25% de glutaraldehído en 0,1 M de tampón fosfato, pH 7,4.

El troncoencéfalo se seccionó en cortes sagitales con ayuda de un vibratomo. La biocitina se reveló utilizando el complejo Avidina-Biotina-Peroxidasa (Vector Labs) seguido de una solución con diaminobenzidina al 0,05% y  $H_2O_2$  al 0,01%. Tras el revelado, algunas secciones se procesaron para microscopía electrónica. Así, tras una postfijación en tetróxido de osmio al 1%, se tiñeron en bloque con acetato de uranilo al 2%, se deshidrataron y se incluyeron en plano en resina. Los cortes se analizaron, dibujaron y fotografiaron, tras lo cual se realizaron las secciones ultrafinas para su posterior observación en un microscopio electrónico.

### Técnica inmunocitoquímica

Algunos cortes se reservaron para el procesamiento con técnicas inmunocitoquímicas contra calbindina, una proteína tamponadora de calcio que marca las células de Purkinje cerebelosas (21). Tras 45 minutos en una solución de bloqueo (suero normal de cabra al 7% diluido en tampón Tris-HCl 0,05 M, pH 7,4, con Triton X-100 al 0,1%), los cortes se incubaron 12 horas en el anticuerpo primario, un policlonal anti-calbindina de conejo diluido 1:6000. Tras varios lavados, se mantuvieron en el anticuerpo secundario (inmunoglobulina G biotinilada de cabra contra conejo) durante 90 minutos. Tras este período se revelaron siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el caso de la biocitina. Una vez finalizada la tinción, los cortes se montaron, deshidrataron y se cubrieron con resina de montaje.

## RESULTADOS

### Axotomía de las neuronas internucleares del NMOE

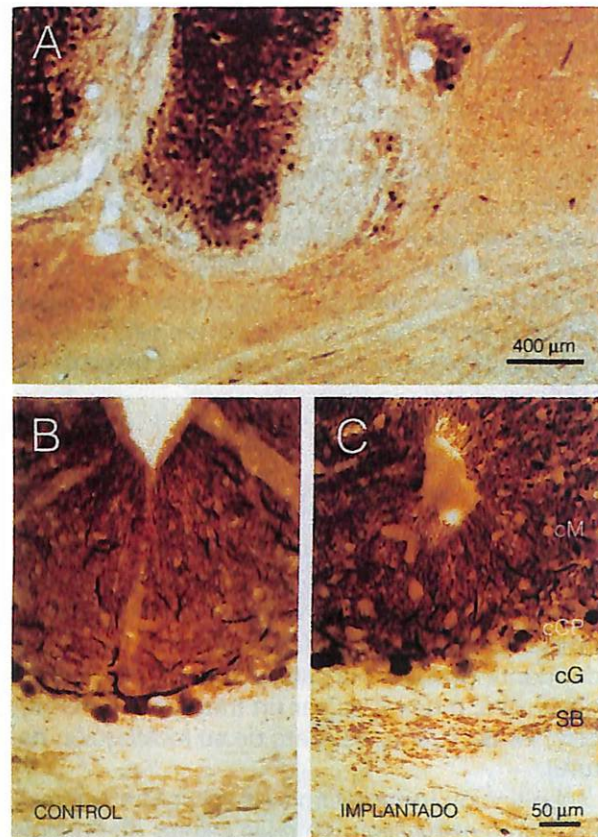
La sección de los axones de las neuronas internucleares del NMOE se comprobó de tres ma-

neras diferentes. En primer lugar, se observaron los déficits oculomotores típicos de la oftalmoplejía internuclear anterior, un síndrome que afecta principalmente a los movimientos horizontales conjugados provocando incapacidad de adducción (22, 23). En segundo lugar, la ausencia de activación antidrómica en los registros del NMOE tras la estimulación eléctrica desde el electrodo situado en el FLM próximo al NMOC fue una prueba electrofisiológica de la interrupción del fascículo. En tercer lugar, en los cortes sagitales de troncoencéfalo se observó la sección completa del FLM.

### Desarrollo del trasplante

El examen histológico mostró que el tejido embrionario se implantó con éxito en el lugar de la lesión, alcanzando un volumen de unos 6  $\mu$ l. El implante se distinguió fácilmente del tejido circundante gracias a la estructura cerebelosa que desarrolló, a pesar de ser un trasplante heterotópico, es decir, situado fuera de su localización natural.

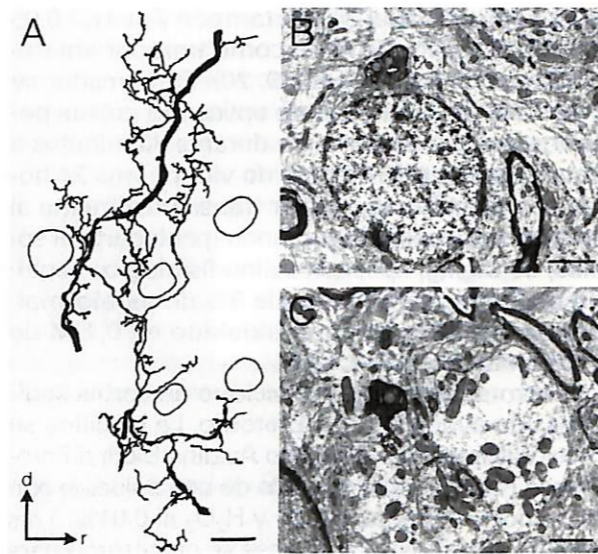
La tinción inmunocitoquímica contra calbindina marcó específicamente las células de Purkinje del cerebelo trasplantado, lo que permitió caracterizar la estructura intrínseca del trasplante. Así, se comprobó que el cerebelo trasplantado mostró una anatomía similar a la de un cerebelo adulto con la presencia de lóbulos (corteza cerebelosa) y una sustancia blanca profunda (Figura 2A). Las células de Purkinje mostraron la ordenación de sus somas en una única capa, y se distinguieron las tres capas características de un cerebelo adulto: capa molecular, capa de las células de Purkinje y capa de las células de los granos (Figura 2A, C). La Figura 2B ilustra el aspecto típico de un cerebelo control teñido inmunocitoquímicamente contra calbindina; así se observa el marcaje selectivo de las células de Purkinje, la ordenación de sus somas y la disposición planar de sus árboles dendríticos en la capa molecular. La Figura 2C muestra el mismo tipo de tinción realizada en el trasplante, comprobándose el alto grado de similitud con la situación control. Los axones de las células de Purkinje discurrieron por la sustancia blanca del trasplante (Figura 2C). Por último, se distinguieron células de gran tamaño calbindina-inmunequivocamente, rodeadas de terminales calbindina-inmunequivocamente (posiblemente procedentes de las células de Purkinje) y agrupadas en una determinada zona del implante. Dichas células se caracterizaron como neuronas de los núcleos profundos del cerebelo.



**Figura 2.** Fotomicrografías ilustrando secciones del cerebelo implantado e inmunoteñidas contra calbindina. El anticuerpo marca específicamente las células de Purkinje. Nótese en (A) la presencia de lóbulos y la delimitación de corteza y sustancia blanca, indicando que el cerebelo implantado desarrolló una citoarquitectura normal. Las fotomicrografías en (B) y (C) muestran dos imágenes de corteza cerebelosa obtenidas de un cerebelo control (B) y del implante (C). Puede observarse como el cerebelo implantado desarrolló las tres capas típicas de un cerebelo adulto: capa molecular (cM), capa de las células de Purkinje (cCP) y capa de las células de los granos (cG). SB indica sustancia blanca.

**Crecimiento axonal y reinervación del trasplante**

El marcaje anterógrado con biocitina se utilizó para evaluar el grado de inervación del trasplante. Los axones marcados con biocitina penetraron en el cerebelo trasplantado, donde se ramificaron profusamente emitiendo ramas colaterales. En la Figura 3A se ilustra una de estas ramificaciones terminales formada a partir del cabo distal de un axón seccionado; en este caso, el axón se ramificó en la capa molecular y en la capa de las células de Purkinje. Estos rebrotos axonales se caracterizaron por la presencia de engrosamientos a



**Figura 3.** Crecimiento axonal y reinervación del implante. (A) Reconstrucción a cámara lúcida de una rama axónica terminal procedente de una neurona internuclear del NMOE marcada anterógradamente con biocitina. Nótese como tras la axotomía, los cabos proximales de los axones crecieron y se ramificaron dentro del implante. Los perfiles de las células de Purkinje se indican en el dibujo. Dorsal y rostral se indican como d y r, respectivamente. (B, C) Micrografías electrónicas ilustrando dos botones marcados con biocitina y localizados en la capa de la célula de los granos (B) y en la capa molecular (C) del implante. Las barras de calibración corresponden a 30 μm (A), 3 μm (B) y 1 μm (C).

modo de botones sinápticos. Hubo ramificaciones axonales en las tres capas del cerebelo trasplantado, aunque mayoritariamente se distribuyeron en la capa de las células de los granos y en la molecular, con escasos terminales en la capa de las células de Purkinje. Se observó que los axones que penetraron en el trasplante cursaron, en general, por la sustancia blanca intrínseca al trasplante, desde donde invadieron la capa de las células de los granos. Desde aquí, algunos axones continuaron hacia la capa molecular. No se observó ningún axón que penetrara directamente en la capa molecular, o que tras atravesarla volviera a la capa de las células de los granos.

Mediante microscopía electrónica se comprobó que estos engrosamientos efectivamente correspondían a botones sinápticos. Se observaron botones marcados tanto en la capa de las células de los granos (Figura 3B) como en la capa molecular (Figura 3C). Estos botones establecieron sinapsis preferentemente del tipo axodendrítico con las neuronas del trasplante. En ningún caso los axones marcados formaron fibras musgosas (con

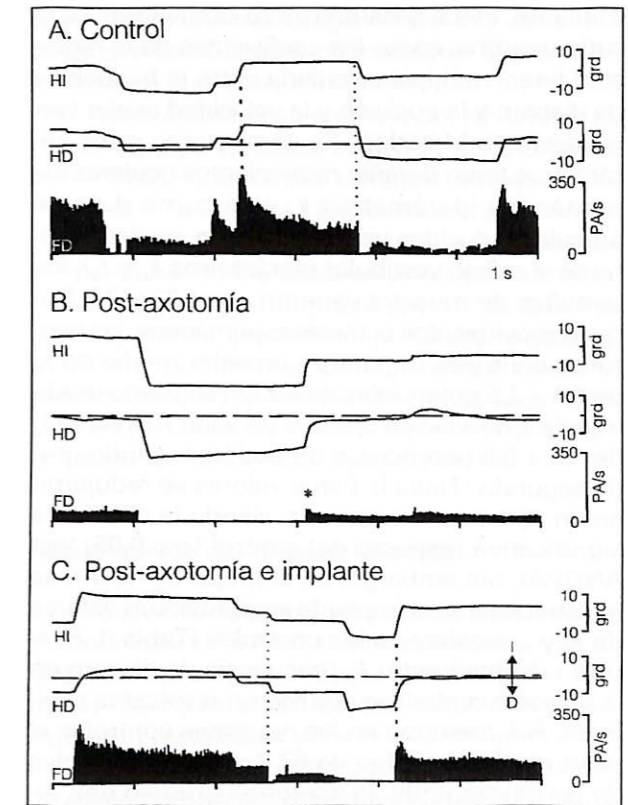
los característicos glomérulos) ni fibras trepadoras, que son las dos entradas típicas al cerebelo (24), sino que desarrollaron una morfología similar a la de la proyección original, es decir, sobre las motoneuronas del NMOE (25).

**Propiedades de disparo de las neuronas internucleares del NMOE tras el implante**

Los registros comenzaron dos semanas después de la cirugía (axotomía e implante) y se prolongaron durante tres meses. Se registró la actividad de disparo de las neuronas internucleares durante movimientos oculares espontáneos e inducidos vestibularmente.

En la situación control, las neuronas internucleares presentan una frecuencia de disparo que correlaciona estrechamente con los movimientos oculares en el plano horizontal (Figura 4A). Como se ha descrito previamente (10, 16), estas neuronas son tónico-fásicas. Así, presentan un descarga tónica proporcional a la posición, con una tasa de disparo que incrementa con sucesivas posiciones del ojo homolateral al sitio de registro en la dirección temporal, y decremента en la dirección opuesta. Igualmente, presentan una señal de velocidad: durante movimientos oculares rápidos (sacádicos) en la dirección de activación disparan un brote de potenciales de acción de alta frecuencia (Figura 4A; línea vertical a trazos), mientras que cesan el disparo durante sacádicos en la dirección de inactivación (Figura 4A; línea punteada).

La axotomía produce cambios notables en el patrón de disparo de estas neuronas (13). La tasa de disparo de una neurona axotomizada desciende por debajo de los niveles normales para cualquier posición y velocidad del ojo (Figura 4B). Además, hay una pérdida de las señales de posición y velocidad ocular, de modo que las neuronas modulan menos en relación al movimiento ocular. Por ejemplo, durante los sacádicos en la dirección de activación no aparecen brotes de potenciales de acción de alta frecuencia, sino tan sólo un pequeño incremento en la frecuencia de disparo (Figura 4B; asterisco). Sin embargo, el implante, que significa la provisión de una nueva diana, supuso la recuperación de las propiedades de disparo. Así, las neuronas internucleares registradas en los experimentos de axotomía e implante presentaron un patrón de disparo tónico-fásico similar al control, volviendo a mostrar una fuerte modulación del disparo en relación a los movimientos oculares (Figura 4C). Se recuperó claramente la señal fásica para el movimiento, con brotes abruptos (Figura 4C; línea vertical a trazos)



**Figura 4.** Actividad de disparo de tres neuronas internucleares registradas en el NMOE izquierdo en la situación control (A), 5 días tras la axotomía (B) y 11 días tras la axotomía más implante (C). Cada panel contiene, de arriba abajo, la posición horizontal del ojo izquierdo (HI), la del ojo derecho (HD) y la frecuencia de disparo de la neurona (FD). La FD de la neurona control creció proporcionalmente conforme el ojo se situó hacia la izquierda (l; dirección de activación) y decreció hacia la derecha (D). También mostró una señal fásica, en forma de brotes de potenciales de acción de alta frecuencia durante los movimientos sacádicos en la dirección de activación (línea vertical a trazos) y una pausa para aquéllos en la dirección de inactivación (línea punteada). Tras la axotomía (B) hubo una disminución general en la FD, desaparecieron los brotes y, en su lugar, sólo se observó un débil incremento en la FD (asterisco). Sin embargo, el patrón de disparo se restableció tras proveer a las neuronas axotomizadas de una nueva diana mediante el implante (C). Nótese el aumento general de la FD y el restablecimiento de los brotes (línea vertical a trazos) y las pausas (línea punteada) durante los movimientos sacádicos.

y pausas (Figura 4C; línea punteada) según la dirección del movimiento, así como la tasa de disparo tónica propia de cada posición.

Para cuantificar estos cambios, se calculó la sensibilidad neuronal a la posición (parámetro *k*) y a la velocidad ocular (parámetro *r*) en las distintas situaciones: control, axotomía y axotomía más

implante. Estos parámetros se obtuvieron, para cada neurona, como los coeficientes de la regresión lineal múltiple calculada entre la frecuencia de disparo y la posición y la velocidad ocular (ver ecuación en Métodos). Se computaron estos parámetros tanto durante movimientos oculares espontáneos (parámetros  $k_s$  y  $r_s$ ) como durante aquellos inducidos vestibularmente, es decir, durante el reflejo vestibular (parámetros  $k_v$  y  $r_v$ ); los tamaños de muestra variaron entre 23 y 28. Durante movimientos oculares espontáneos, las neuronas controles mostraron un valor medio de  $k_s$  de  $6,4 \pm 1,5$  potenciales de acción/segundo/grado (media  $\pm$  desviación típica) y un valor medio de  $r_s$  de  $1,5 \pm 0,5$  potenciales de acción/segundo/grado/segundo (Tabla I). Estos valores se redujeron en un 60% tras la axotomía, siendo la diferencia significativa respecto del control ( $p < 0,05$ ; test ANOVA). Sin embargo, en el grupo de neuronas registradas tras el implante se obtuvieron valores de  $k_s$  y  $r_s$  similares a los controles (Tabla I). Respecto del parámetro  $F_0$  (frecuencia de disparo en la posición central) se obtuvieron resultados similares. Así, mientras en las neuronas controles el valor medio de  $F_0$  fue de  $62,2 \pm 20,8$  potenciales de acción/segundo, la axotomía produjo una reducción significativa ( $p < 0,05$ ; test ANOVA) de este parámetro, que retornó a valores normales tras el implante. Durante el reflejo vestibulo-ocular, las neuronas axotomizadas mostraron alteraciones similares a las descritas durante movimientos oculares espontáneos. Dichas alteraciones también se recuperaron tras el implante (Tabla I).

## DISCUSIÓN

Los experimentos presentes demuestran que las propiedades de disparo de neuronas del sis-

tema nervioso central, alteradas como consecuencia de la axotomía, revierten cuando se promueve la reinervación de una nueva diana mediante implante de tejido nervioso embrionario. En particular, el trasplante de cerebelo embrionario utilizado mostró un alto grado de integración y desarrollo dentro del troncoencéfalo del huésped, siendo invadido por los axones seccionados del fascículo, que contactaron con las neuronas transplantadas. Por tanto, estos datos sugieren que el establecimiento de conexiones sinápticas con una nueva diana desempeña un papel fundamental en la recuperación de las propiedades de disparo de neuronas axotomizadas, aun cuando la diana es distinta a la original.

### Diferenciación del trasplante

Los implantes crecieron aproximadamente al doble de su volumen original, desarrollándose de forma similar a un cerebelo: lobulación de una corteza cerebelosa con sustancia blanca separando los lóbulos y un área al margen de estos lóbulos que contiene células de gran tamaño, que se identificaron como células de los núcleos profundos del cerebelo. Además, la corteza desarrolló la típica estructura trilaminar: capa de las células de los granos, capa de las células de Purkinje y capa molecular (24). Las células de Purkinje (identificadas por el marcaje inmunocitoquímico contra calbindina) se dispusieron en monocapa y con un árbol dendrítico planar. Todas estas observaciones demuestran el alto grado de crecimiento y desarrollo alcanzado por el primordio cerebeloso trasplantado incluso ectópicamente. Estos datos refuerzan la idea de que el sistema nervioso central lesionado tiene una alta capacidad de integrar elementos celulares atípicos, como han indicado trabajos previos (14, 26). Por

ejemplo, se ha demostrado que cuando se trasplanta cerebelo embrionario en el cerebelo del ratón mutante *pcd* (carente de sus células de Purkinje), se produce una migración selectiva de las células de Purkinje desde el trasplante hacia el dominio propio en la corteza cerebelosa del huésped, y además estas células de Purkinje reciben aferencias de las fibras trepadoras del huésped, estableciéndose sinapsis funcionales (27). Además del cerebelo, otras estructuras de tejido nervioso embrionario han sido también trasplantadas con éxito, como la médula espinal (28), el tálamo (29), el hipocampo (30) o el estriado (31).

### Crecimiento de los axones en el implante

A diferencia del sistema nervioso periférico, los axones seccionados en el sistema nervioso central no muestran regeneración espontánea. Se ha comprobado que, al menos en parte, esta respuesta diferencial se debe a la distinta influencia de las células gliales. Así, mientras que las células de Schwann del sistema nervioso periférico promueven el crecimiento axonal tras una lesión (32), las células gliales del sistema nervioso central (oligodendrocitos, astrocitos y microglía) constituyen un sustrato inhibitorio para la regeneración (33).

En el sistema oculomotor se ha observado que los axones de las neuronas internucleares del NMOE no atraviesan la cicatriz glial formada por astrocitos y microglía en el sitio de lesión (34). Sin embargo, en presencia del implante, estos axones fueron capaces de regenerar a través de la lesión, invadir el tejido trasplantado y crecer dentro ramificándose en forma de brotes axonales. Probablemente, factores tróficos liberados por el implante fueron capaces de reducir el efecto inhibitorio de la glía. De igual manera, en una amplia variedad de sistemas neuronales se ha comprobado que los implantes de tejido nervioso embrionario estimulan el crecimiento de los axones lesionados del huésped (28-31).

También se comprobó que los axones que penetraron el implante emitieron botones sinápticos que contactaron con neuronas del cerebelo trasplantado. Las sinapsis fueron mayoritariamente axodendríticas y se distribuyeron, en proporción similar, en la capa de las células de los granos y en la molecular. Ninguno de los botones marcados apareció formando un glomérulo, que es la forma típica en que acaban los terminales sinápticos aferentes a la capa de las células de los granos, y que se caracterizan por su gran tamaño y por contactar con múltiples elementos postsinápticos (24). Por el contrario, los botones marcados

presentaron una morfología similar a la de los botones que las neuronas internucleares forman normalmente sobre las motoneuronas del NMOE (25). Otros autores han encontrado, sin embargo, que la diana postsináptica influencia sustancialmente la forma de los botones aferentes, en experimentos en que se induce la formación de conexiones atípicas (35). Aun en estos casos, determinadas propiedades de los botones persisten como intrínsecas al elemento presináptico (35, 36). Por ello, sugerimos que el fenotipo sináptico está determinado por factores tanto presinápticos como postsinápticos, y que dependiendo de cada conexión en particular, la influencia pre- o postsináptica puede desempeñar un papel principal.

### Recuperación del disparo neuronal

El patrón de disparo, alterado en las neuronas internucleares del NMOE como consecuencia de la axotomía, volvió a mostrar características normales cuando estas células, tras su axotomía, consiguieron restablecer conexiones sinápticas con una nueva diana. Las alteraciones de la actividad de disparo descritas tras la axotomía reflejan, al menos en parte, la retirada de terminales sinápticos aferentes sobre las neuronas axotomizadas (34). Se ha mostrado previamente que esta retirada de terminales aferentes se debe a la falta de factores neurotróficos procedentes de la diana como consecuencia de la interrupción del axón. Así, la administración exógena de factor de crecimiento nervioso revierte la depresión en la transmisión sináptica y la pérdida de botones sinápticos que la axotomía produce en neuronas del ganglio cervical superior (37) y en motoneuronas espinales (38). Por tanto, la recuperación del patrón de disparo (y, por tanto, de las entradas sinápticas) observada en las neuronas del NMOE tras la reinervación del implante posiblemente se deba a la disponibilidad de factores neurotróficos procedentes de esta nueva diana.

Otro resultado interesante se refiere al hecho de que la recuperación del patrón de disparo se produjo incluso cuando las neuronas axotomizadas reinervaron una diana no natural, esto es, tejido cerebeloso en lugar de motoneuronas oculomotoras. Estos datos indican ausencia de reespecificación en las propiedades de disparo por la nueva diana. De forma similar, otros autores han encontrado que motoneuronas del hipogloso forzadas a reinervar el músculo orbicularis oculi en el modelo de anastomosis hipogloso-facial no readaptan su disparo tras la conexión con esta nueva diana (39). También se ha comprobado que las

TABLA I. Variaciones en la sensibilidad neuronal a los movimientos oculares tras la axotomía y recuperación tras la adición de una nueva diana

| Grupo experimental  | Movimientos espontáneos              |                                       | Reflejo vestibulo-ocular             |                                       |
|---------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
|                     | Sensibilidad a la posición ( $k_s$ ) | Sensibilidad a la velocidad ( $r_s$ ) | Sensibilidad a la posición ( $k_v$ ) | Sensibilidad a la velocidad ( $r_v$ ) |
| Control             | $6,4 \pm 1,5$                        | $1,5 \pm 0,5$                         | $9,4 \pm 2,7$                        | $1,9 \pm 1,0$                         |
| Axotomía            | $2,6 \pm 1,4^*$                      | $0,6 \pm 0,2^*$                       | $4,5 \pm 2,2^*$                      | $0,9 \pm 0,4^*$                       |
| Axotomía + implante | $6,7 \pm 0,9$                        | $1,7 \pm 0,5$                         | $11,1 \pm 5,6$                       | $2,5 \pm 2,2$                         |

Los números corresponden al valor medio  $\pm$  la desviación típica. El número de neuronas analizadas en cada caso varió entre 23 y 28. Los asteriscos indican diferencias significativas con respecto al grupo control ( $p < 0,05$ ; test ANOVA).

propiedades eléctricas de motoneuronas espinales se recuperan del estado de axotomía tras la regeneración de los axones motores en la piel (40). Sin embargo, otros autores han encontrado evidencias de reespecificación de las propiedades eléctricas dependiendo de la diana postsináptica. Así, experimentos de inervación cruzada de un músculo lento por un nervio motor fásico muestran cambios en las propiedades electrofisiológicas de la motoneurona (como velocidad de conducción axonal, resistencia de entrada y características de la posthiperpolarización) que indican influencia por el músculo inervado (41). En conjunto, todos estos datos hacen difícil generalizar acerca del papel regulador de la diana sobre las propiedades de disparo de las neuronas aferentes. De nuevo, parece que hay determinados sistemas en los que la nueva diana es capaz de modificar retrógradamente propiedades electrofisiológicas, mientras que en otros sistemas no ocurre tal reespecificación. Esta respuesta diferencial podría explicarse en función de si los factores neurotróficos (u otras señales moleculares) sintetizados por la nueva diana son similares o no a los de la diana original y, por tanto, tienen la capacidad o no de modificar la expresión normal de los canales iónicos en la membrana de la neurona inervante.

#### Agradecimientos

Este trabajo ha sido posible gracias a la financiación recibida por la Fundación MAPFRE Medicina. Los autores también desean agradecer al Servicio de Microscopía Electrónica de la Universidad de Sevilla por el uso de sus instalaciones.

#### BIBLIOGRAFÍA

- PURVES D. *Body and Brain. A trophic theory of neural connections*. Cambridge: Harvard University Press, 1990; 1.ª ed.
- CLARKE P G H. Neuron death in the developing avian isthmo-optic nucleus, and its relation to the establishment of functional circuitry. *J Neurobiol*, 1992; 23: 1140-1158.
- KUAN C-Y, ROTH K A, FLAVELL R A, RAKIC P. Mechanisms of programmed cell death in the developing brain. *Trends Neurosci*, 2000; 23: 291-297.
- OPPENHEIM R W. Cell death during development of the nervous system. *Annu Rev Neurosci*, 1991; 14: 453-501.
- BARDE Y-A. Trophic factors and neuronal survival. *Neuron*, 1989; 2: 1525-1534.
- LEVI-MONTALCINI R. Developmental neurobiology and the natural history of nerve growth factor. *Annu Rev Neurosci*, 1982; 5: 341-362.
- BOTHWELL M. Functional interactions of neurotrophins and neurotrophin receptors. *Annu Rev Neurosci*, 1995; 18: 223-253.
- CHAO M, CASACCIA-BONNEFIL P, CARTER B, CHITKA A, KONG H, YOON S O. Neurotrophin receptors: mediators of life and death. *Brain Res Rev*, 1998; 26: 295-301.
- DE LA CRUZ R R, PASTOR A M, DELGADO-GARCÍA J M. Effects of target depletion on adult mammalian central neurons: morphological correlates. *Neuroscience*, 1994; 58: 59-79.
- DE LA CRUZ R R, PASTOR A M, DELGADO-GARCÍA J M. Effects of target depletion on adult mammalian central neurons: functional correlates. *Neuroscience*, 1994; 58: 81-97.
- NOTHIAS F, WICTORIN K, ISACSON O, BJÖRKLUND A, PESCHANSKI M. Morphological alteration of thalamic afferents in the excitotoxically lesioned striatum. *Brain Res*, 1988; 461: 349-354.
- SOFRONIEW M V, COOPER J D, SVENDSEN C N, CROSSMAN P, IP N Y, LINDSAY R M, et al. Atrophy but not death of adult septal cholinergic neurons after ablation of target capacity to produce mRNAs for NGF, BDNF, and NT3. *J Neurosci*, 1993; 13: 5263-5276.
- DE LA CRUZ R R, DELGADO-GARCÍA J M, PASTOR A M. Discharge characteristics of axotomized abducens internuclear neurons in the adult cat. *J Comp Neurol*, 2000; 427: 391-404.
- SLADEK J R, GASH D M. *Neural transplants. Development and Function*. New York: Plenum Press, 1984; 1.ª ed.
- DELGADO-GARCÍA J M, DEL POZO F, BAKER R. Behavior of neurons in the abducens nucleus of the alert cat-I. Motoneurons. *Neuroscience*, 1986; 17: 929-952.
- DELGADO-GARCÍA J M, DEL POZO F, BAKER R. Behavior of neurons in the abducens nucleus of the alert cat-II. Internuclear neurons. *Neuroscience*, 1986; 17: 953-973.
- BÜTTNER-ENNEVER J A. *Neuroanatomy of the Oculomotor System*. Amsterdam: Elsevier, 1988; 1.ª ed.
- BERMAN A L. *The brain stem of the cat. A cytoarchitectonic atlas with stereotaxic coordinates*. Madison: The University of Wisconsin Press, 1968; 1.ª ed.
- FUCHS A F, ROBINSON D A. A method for measuring horizontal and vertical eye movement chronically in the monkey. *J Appl Physiol*, 1966; 21: 1068-1070.
- IZZO P N. A note on the use of biocytin in anterograde tracing studies in the central nervous system: application at both light and electron microscopic level. *J Neurosci Meth*, 1991; 36: 155-166.
- CELIO M R. Calbindin D-28k and parvalbumin in the rat nervous system. *Neuroscience*, 1990; 35: 375-475.
- CHRISTOFF N, ANDERSON P J, NATHANSON M, BENDER M B. Problems in anatomic analysis of lesions of the median longitudinal fasciculus. *Arch Neurol*, 1960; 2: 293-304.
- CARPENTER M B, MCMASTERS R E. Disturbances of conjugate horizontal eye movements in the monkey. II. Physiological effects and anatomical degeneration resulting from lesions in the medial longitudinal fasciculus. *Arch Neurol*, 1963; 8: 17-38.
- LLINÁS R R, WALTON K D. Cerebellum. En: G M Shepherd (ed), *The Synaptic Organization of the Brain*. New York: Oxford University Press; 1998; 4.ª ed, 255-288.
- NGUYEN L T, BAKER R, SPENCER R F. Abducens internuclear and ascending tract of Deiters inputs to medial rectus motoneurons in the cat oculomotor nucleus: synaptic organization. *J Comp Neurol*, 1999; 405: 141-159.
- ISACSON O, DEACON T. Neural transplantation studies reveal the brain's capacity for continuous reconstruction. *Trends Neurosci*, 1997; 20: 477-482.
- SOTELO C, ALVARADO-MALLART R M. The reconstruction of cerebellar circuits. *Trends Neurosci*, 1991; 14: 350-355.
- CLOWRY G, SIERADZAN K, VRBOVÁ G. Transplants of embryonic motoneurons to adult spinal cord: survival and innervation abilities. *Trends Neurosci*, 1991; 14: 355-357.
- PESCHANSKI M, ISACSON O. Fetal homotypic transplant in the excitotoxically neuron-depleted thalamus: light microscopy. *J Comp Neurol*, 1988; 274: 449-463.
- KROMER L F, BJÖRKLUND A, STENEVI U. Innervation of embryonic hippocampal implants by regenerating axons of cholinergic septal neurons in the adult rat. *Brain Res*, 1980; 210: 153-171.
- CLARKE D J, DUNNETT S B, ISACSON O, SIRINATHSINGHI D J S, BJÖRKLUND A. Striatal grafts in rats with unilateral neostriatal lesions-I. Ultrastructural evidence of afferent synaptic inputs from the host nigrostriatal pathway. *Neuroscience*, 1988; 24: 791-801.
- JOHNSON E M, TANIUCHI M, DISTEFANO P S. Expression and possible function of nerve growth factor receptors on Schwann cells. *Trends Neurosci*, 1988; 11: 299-304.
- SCHWAB M E. Myelin-associated inhibitors of neurite growth and regeneration in the CNS. *Trends Neurosci*, 1990; 13: 452-456.
- PASTOR A M, DELGADO-GARCÍA J M, MARTÍNEZ-GUIJARRO F J, LÓPEZ-GARCÍA C, DE LA CRUZ R R. Response of abducens internuclear neurons to axotomy in the adult cat. *J Comp Neurol*, 2000; 427: 370-390.
- CAMPBELL G, FROST D O. Target-controlled differentiation of axon terminals and synaptic organization. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987; 84: 6929-6933.
- BHIDE P G, FROST D O. Intrinsic determinants of retinal axon collateralization and arborization patterns. *J Comp Neurol*, 1999; 411: 119-129.
- NJÁ A, PURVES D. The effects of nerve growth factor and its antiserum on synapses in the superior cervical ganglion of the guinea pig. *J Physiol*, 1978; 277: 53-75.
- MIYATA Y, KASHIHARA Y, HOMMA S, KUNO M. Effects of nerve growth factor on the survival and synaptic function of the sensory neurons axotomized in neonatal rats. *J Neurosci*, 1986; 6: 2012-2018.
- GRUART A, GUNKEL A, NEISS W F, ANGELOV D N, STENNERT E, DELGADO-GARCÍA J M. Changes in eye blink responses following hypoglossal-facial anastomosis in the cat: evidence of adult mammal motoneuron unadaptability to new motor tasks. *Neuroscience*, 1996; 73: 233-247.
- NISHIMURA H, JOHNSON R D, MUNSON J B. Rescue of motoneurons from the axotomized state by regeneration into a sensory nerve in cats. *J Neurophysiol*, 1991; 66: 1462-1470.
- FOEHRING R C, SYPERT G W, MUNSON J B. Motor unit properties following cross-reinnervation of cat lateral gastrocnemius and soleus muscles with medial gastrocnemius nerve. II. Influence of muscle on motoneurons. *J Neurophysiol*, 1987; 57: 1227-1245.

#### CRÓNICA

### XXVII Sesión Científica Diez años de experiencia de una Unidad Neonatal de Screening Auditivo

El día 23 de noviembre de 2001, el Real Patronato sobre Discapacidad organizó en el Hospital Clínico San Carlos, de Madrid, una sesión científica en la que se expuso la experiencia de la Unidad Neonatal de Screening Auditivo que funciona en el Servicio de Neonatología de ese Hospital desde hace diez años. Por último, se trataron, entre otras, cuestiones relacionadas con el papel de las asociaciones (estuvieron presentes en la reunión la Presidenta y diversos integrantes del equipo directivo de FIAPAS), la importancia de consolidar el funcionamiento de unidades neonatales de screening auditivo universal en todo el país y la necesidad de que las autoridades sanitarias asuman esta competencia, la importancia de la buena coordinación entre los servicios de neonatología y otorrinolaringología, la importancia de la atención temprana y de los diferentes profesionales que intervienen en ella.

# Esguince lumbar por accidente de trabajo en trabajadores de la industria química y de otras actividades económicas

## *Lumbar sprains caused by work accidents in workers from the chemical industry and other economical activities*

<sup>1</sup> *Coordinación de Salud en el Trabajo*  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

<sup>2</sup> *Coordinación de Planeación e Infraestructura Médica*

<sup>3</sup> *Radiodiagnóstico. Centro Médico La Raza*  
Instituto Mexicano del Seguro Social

Salinas Tovar S. <sup>1</sup>

Lozada Montoya M. E. <sup>1</sup>

López Rojas P. <sup>1</sup>

Hernández Leyva B. <sup>2</sup>

López Marmolejo A. <sup>1</sup>

Marín Cotoñieto A. <sup>3</sup>

### RESUMEN

El objetivo es identificar y comparar el comportamiento del esguince lumbar por accidente de trabajo en los trabajadores de la industria química y el resto de actividades económicas. Revisándose 97.843 casos durante 1995-1997 se analizó: tipo de riesgo, edad, sexo, ocupación, antigüedad laboral, hora del accidente, actividad económica, tipo de jornada, incapacidad temporal e incapacidad permanente parcial (IPP), causa externa, acto inseguro. El tiempo de resolución promedio por caso fue de 21 a 24 días y la tasa de incapacidad permanente parcial disminuyó de 7,2 a 5,1/1.000 esguinces lumbares de trabajo, respectivamente. Hay diferencias significativas en la incidencia de casos de estas poblaciones ( $p < 0,001$ ), así como entre los días de incapacidad por caso en los años de 1995 ( $p < 0,001$ ), 1996 ( $p < 0,001$ ) y 1997 ( $p < 0,001$ ). Al analizar el puesto de ayudante general contra otros puestos de trabajo se encontraron diferencias con un RR de 2,1 ( $p < 0,001$ ). Los trabajadores que realizan esfuerzos físicos y movimientos vigorosos contra los que no lo realizan de las poblaciones estudiadas presentan un RR de 2,03 ( $p < 0,001$ ). Se concluye que las medidas preventivas y de manejo médico que se han establecido en ambas poblaciones en el período 1995-1997 no han generado disminución significativa de la incidencia, tiempo de evolución e incapacidad permanente parcial de este problema de salud.

**Palabras clave:** *Esguince lumbar, industria química, trabajo, trabajadores, accidentes de trabajo.*

Salinas Tovar S, Lozada Montoya M E, López Rojas P, Hernández Leyva B, López Marmolejo A  
Esguince lumbar por accidente de trabajo en trabajadores de la industria química y de otras actividades económicas  
*Mapfre Medicina*, 2002; 13: 30-35

### Correspondencia:

Santiago Salinas Tovar  
Leo, 56  
Col. Jardines de Satélite  
Naucalpan Edo. de México  
CP 53120

### ABSTRACT

**Objective:** Identifying and comparing the behaviour of lumbar sprain due to working accident observed within the chemical industry workers and the remaining economic activities. Being reviewed 97,843 cases during 1995-1997, there were analyzed: kind of risk, age, sex, occupation working seniority, moment of the accident, economical activity, journal kind, temporal and permanent incapacity (TPI), external causes, insecure facts. The resolution period by case was of 21 to 24 days and the partial permanent incapacity rate decreased from 7.2 to 5.1/1,000 working lumbar sprains, respectively. There are significant differences of incidence in cases of these populations ( $p < 0.001$ ); as well as between the incapacity periods by case in 1995 ( $p < 0.001$ ), 1996 ( $p < 0.001$ ) and 1997 ( $p < 0.001$ ). When analyzing the general assistant position against other working positions, there were found differences with an RR of 2.1 ( $p < 0.001$ ). The workers performing physical efforts and vigorous movements against the one without them, present an RR of 2.3 ( $p < 0.001$ ). It is concluded that preventive means and medical management stated for both populations within 1995-1997, have not generated significant decreasing of incidence, evolution period and partial permanent incapacity of this health problem.

**Key words:** *Lumbar sprain, chemical industry, work, workers, occupational accidents.*

Salinas Tovar S, Lozada Montoya M E, López Rojas P, Hernández Leyva B, López Marmolejo A  
Lumbar sprains caused by work accidents in workers from the chemical industry and other economical activities  
*Mapfre Medicina*, 2002; 13: 30-35

**Fecha de recepción:** 31 de julio de 2000

### INTRODUCCIÓN

El Instituto Mexicano del Seguro (IMSS) en 1997 afilió a 10.743.507 trabajadores, que laboraban en 689.368 empresas donde ocurrieron 423.513 riesgos de trabajo (341.551 accidentes de trabajo, 79.871 de trayecto y 2.091 enfermedades de trabajo). De los accidentes, el esguince lumbar ocupó el 8% con un total de 33.785 casos, cifra que lo ubica a nivel nacional dentro de los diez primeros diagnósticos de origen laboral.

Dentro de las actividades económicas en nuestro país, la industria química es una de las más relevantes por los procesos que desarrolla, su automatización, por el número de trabajadores y el nivel de capacitación, por sus medidas de seguridad e higiene y su participación en la economía. En 1997 esta rama industrial ocupaba a 200.402 trabajadores distribuidos en 3.847 empresas (1), razón por la cual se realizó el presente trabajo con el objetivo de identificar si existen diferencias significativas en el comportamiento del esguince lumbar por accidentes de trabajo en la población trabajadora de la industria química y otras actividades económicas en México durante los años 1995 a 1997.

El dolor lumbar es uno de los problemas más frecuentes al que se enfrenta el médico y una de las causas más importantes de absentismo. Esta manifestación clínica se puede originar tanto en las estructuras propias de la columna vertebral, como es el caso del esguince lumbar, o como reflejo de padecimientos de otros órganos no relacionados con el sistema musculoesquelético, tales como enfermedades congénitas, tumores, intoxicaciones, trastornos metabólicos, enfermedades inflamatorias, degenerativas, infecciones, trastornos circulatorios, problemas psiconeuróticos, sobreesfuerzo físico y movimientos vigorosos entre otros (2, 3). El dolor lumbar puede desencadenarse por un solo movimiento al cargar un objeto pesado, incrementarse por el peso del objeto o por esfuerzo inesperado realizado (4). Se ha reportado que el 50% de la población en edad productiva presentó dolor lumbar en algún momento de su vida laboral, con una prevalencia anual estimada del 15 al 20% de la población en general (5); así como el 1% de la población económicamente activa en Estados Unidos tiene incapacidad temporal para el trabajo por esta razón. Esta patología sigue siendo la causa más común de incapacidad física en menores de 45 años y es la segunda en mayores de 45 años (6).

El esguince lumbar de origen laboral se ha definido como la alteración de la región lumbar ca-

racterizada por dolor bajo de espalda o lumbalgia, contractura muscular paravertebral, incapacidad para la movilidad de la región lumbosacra, dolor a la deambulación y en algunos casos la presencia de parestias y parestesias (7). Se ha referido que el tiempo promedio de resolución del esguince lumbar es de tres semanas, sin embargo el 33% del total de los casos evoluciona hacia la cronicidad; por otra parte, destacan que la progresión del dolor está más relacionada con factores demográficos, psicosociales y ocupacionales que con las características médicas de la condición vertebral.

Como factores de riesgo para cronicidad indican edad avanzada, sexo masculino, síntomas funcionales múltiples, evidencia de enfermedad no orgánica, dolor en las piernas, incapacidad significativa al inicio del padecimiento, recurrencias múltiples, antecedente de lumbalgia y de tratamiento intrahospitalario. De los factores de riesgo ocupacionales, Valat (8) menciona el trabajo pesado, bajo nivel de satisfacción, malas condiciones de trabajo, ser nuevo en el trabajo así como ser mal valorado por sus superiores. Son predictivos de cronicidad los antecedentes de indemnización por padecimiento de columna, estar recibiendo indemnización por otro padecimiento relacionado con el trabajo o estar en demanda de indemnización.

Los factores socioeconómicos predictivos de curso crónico son bajo nivel de escolaridad, problemas del lenguaje, bajo ingreso y desfavorable situación familiar. Entre los factores psicológicos se identificó a la depresión y la sensación de estar siempre enfermo. Sin embargo, Wedell y cols. (9) describen que la recuperación de los trabajadores que sufren lumbalgia aguda es favorable en la mayoría de los casos y que entre el 80 y el 90% de estos pacientes regresan a trabajar en seis semanas. Después de las tres primeras semanas de evolución, el pronóstico para el regreso al trabajo se agrava conforme aumenta el tiempo transcurrido de la lesión, después de seis meses de ausencia del trabajo, el promedio de reincorporación laboral es sólo del 50%, después de un año es del 25% y por dos años o más es mínima esta posibilidad, por lo que es importante establecer el diagnóstico y el tratamiento oportuno (10). Se ha estimado que el costo anual de tratamientos por lumbalgia es de 85 mil millones de dólares en Estados Unidos de América, de los cuales 32,1 y 55,7 mil millones de dólares consume anualmente el manejo de la lumbalgia de origen laboral (11). Otros autores concluyen que los pacientes con lumbalgia crónica, quienes únicamente son el 10%, consumen del 50 al 80% de los costos generados por este padecimiento (12).

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, transversal y comparativo. Revisando un total de 97.843 casos de esguince lumbar en trabajadores asegurados al IMSS que sufrieron un accidente de trabajo a través de los registros médicos del subsistema de riesgo de trabajo registrados y terminados (sistema SUI-55/MT5), que son calificados y dictaminados por personal médico de los servicios de salud en el trabajo a nivel nacional, durante los años de 1995 a 1997. El personal médico de salud en el trabajo de cada unidad médica fue el encargado de recabar la información con los datos que vierten los empleadores en el formato para la calificación de los probables riesgos de trabajo que sufren los trabajadores, esta actividad se complementó con el interrogatorio directo al trabajador para integrar correctamente el mecanismo de la lesión y el diagnóstico final. Las variables analizadas fueron: edad, sexo, ocupación, fecha, hora del accidente, tipo de accidente, diagnóstico, causa externa, naturaleza de la lesión, riesgo físico, acto inseguro, días de incapacidad temporal, tipo de jornada, fecha de alta a laborar, nombre y clasificación de la actividad económica de la empresa, y en los casos en que se presentó alguna secuela se especificó el grado de incapacidad permanente. El personal médico que participó en el levantamiento de datos fue previamente adiestrado. Para el control de la confiabilidad de los registros se realizaron pruebas aleatorias para confrontar la información base entre el formato para la calificación del riesgo de trabajo y el de registro realizado por los médicos, con resul-

tados que variaron entre el 80 al 85%. Esta actividad se hizo semanalmente por los jefes de departamento clínico de salud en el trabajo (mandos medios), posteriormente personal de área de sistematización delegacional efectuó la captura de los casos en el sistema de información con la aplicación de filtros específicos para identificar, rechazar y corregir errores en el registro.

Para la codificación de las lesiones se utilizó la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE 9. La base de datos usada fue el programa Dbase IV. Se realizó el análisis de frecuencias absolutas, relativas y chi cuadrada para identificar diferencias entre las poblaciones de la industria química y de otras actividades económicas.

## RESULTADOS

La tasa de esguince lumbar tuvo un descenso al pasar de 3,8 a 3,1/1.000 accidentes de trabajo, tanto en la industria química como en otras actividades económicas, en el período de estudio. Al comparar la incidencia del esguince lumbar en los trabajadores de la industria química con la población trabajadora de las otras actividades, únicamente se observó diferencia significativa en el año 1995 ( $p < 0,00$ ) (Cuadro 1). El tiempo de resolución del esguince lumbar presentó una disminución en la población de la industria química al pasar de 24 a 23 días de incapacidad temporal; para las otras actividades económicas se observó un aumento de 21 a 22 días, al compararse el número de días de incapacidad por caso en el período 1995-1997 entre ambas poblaciones estudiadas sí se encon-

traron diferencias significativas, para 1995  $p < 0,0001$ , para 1996  $p < 0,0001$  y en 1997  $p < 0,0001$ . Por lo que los trabajadores de la industria química tienen más posibilidades de presentar mayor número de días de incapacidad que la población trabajadora de otras actividades económicas (Cuadro 1). El comportamiento de la incidencia y prevalencia de los casos de incapacidad permanente parcial de la industria química y otras actividades económicas en el período de 1995-1997 no presentaron diferencias significativas (Cuadro 1). De los casos de esguince lumbar en la industria química el 73,3% se presentaron en el sexo masculino. Por lo que respecta al tipo de accidente, el 81,6% correspondieron a accidente de trabajo y el 18,4% a los accidentes en trayecto, este comportamiento fue similar al observado en la población de otras actividades económicas. Los grupos de edad que presentaron mayor número de casos fueron el de 30 a 34 años (19,2%), de 20 a 24 años (18,7%) y de 25 a 29 años (18,6%). Los puestos de trabajo de la industria química que mayor número de casos presentaron en el período analizado fueron: ayudante general (23,6%), estibador (11,7%) y operador de máquina herramienta (5,7%); para las otras actividades económicas fueron ayudante general (19,5%), estibador (7,7%) y vendedor (4,5%), no existiendo diferencias. Al realizar el análisis entre obrero general y las ocupaciones de estibador y operador de máquina herramienta sí se encontraron diferencias significativas ( $p < 0,01$ ), con un riesgo relativo de 2:1 de sufrir un esguince lumbar de origen laboral contra otras

ocupaciones. La presentación del esguince lumbar en 1997 de acuerdo a la antigüedad laboral en la industria química fue para el grupo de uno a cinco años del 31,4%, de uno a once meses el 19,8%, de seis a diez años el 10,3% y de uno a 29 días el 7,5%; en las otras actividades económicas fueron de 29,6, 29,4, 9,1 y 9,7% respectivamente. No se observaron diferencias significativas entre las dos poblaciones; sin embargo, entre los diferentes grupos de edad sí se encontraron diferencias. Al analizar el promedio de días de incapacidad por puesto de trabajo en la industria química en el año 1997, los puestos que tuvieron el más alto promedio de días fueron operador de máquina herramienta  $28,8 \pm 42,6$  días, vendedor ambulante  $28 \pm 18,2$  días y empleado de servicios administrativos  $26,2 \pm 27,7$  días; el mayor número de días de incapacidad temporal para el trabajo se presentó en el puesto de ayudante general con un promedio de 20,9 días por caso (Cuadro 2). Cuando este puesto de trabajo se comparó con otros, como es de estibador, se encontró un valor de  $p < 0,001$ , apreciándose que el riesgo relativo de tener mayor número de días de incapacidad fue de 2,39 para el ayudante general contra otras ocupaciones. En cuanto a la causa externa de accidentes por vehículos no clasificables que genera el esguince lumbar en la industria química y el resto de actividades económicas no se encontraron diferencias significativas, sin embargo cuando se comparó esta causa y el esfuerzo físico en los trabajadores de la industria química, las diferencias sí fueron significativas ( $p < 0,01$ ). Lo mis-

CUADRO 1. Esguince lumbar en trabajadores de la industria química y otras actividades económicas (1995-1997)

| Concepto  | 1995                          |           | 1996                         |           | 1997                          |            |
|---|-------------------------------|-----------|------------------------------|-----------|-------------------------------|------------|
|   | Quim.                         | Gral.     | Quim.                        | Gral.     | Quim.                         | Gral.      |
| Población trabajadora   | 189.533                       | 8.771.320 | 183.183                      | 9.251.639 | 200.402                       | 10.743.507 |
| Número de casos   | 630                           | 33.701    | 561                          | 30.357    | 621                           | 33.785     |
| Casos de la industria química vs otras actividades económicas | $\chi^2 = 13,0$<br>$p < 0,00$ |           | $\chi^2 = 2,6$<br>$p < 0,10$ |           | $\chi^2 = 0,06$<br>$p < 0,80$ |            |
| Tasa esguince/1.000 trabajadores                              | 3,3                           | 3,8       | 3,0                          | 3,4       | 3,1                           | 3,14       |
| Promedio días incapacidad por caso                            | 24                            | 21        | 23                           | 21        | 23                            | 22         |
| Casos incapacidad permanente                                  | 5                             | 243       | 5                            | 187       | 4                             | 174        |
| Tasa incapacidad permanente/1.000 esguinces lumbares          | 7,9                           | 7,2       | 8,9                          | 6,1       | 6,4                           | 5,1        |

FUENTE: IMSS Subsistema SUI55/ST5, 1995-1997.

CUADRO 2. Tiempo promedio de resolución del esguince lumbar en las diez ocupaciones con mayor incidencia (1997)

| Ocupación                                      | Industria química |      |       | Otras actividades económicas |      |       |
|--|-------------------|------|-------|------------------------------|------|-------|
|  | X días            | DS   | Casos | X días                       | DS   | Casos |
| Ayudante general                               | 20,9              | 26,5 | 158   | 17,3                         | 29,6 | 5.552 |
| Estibador                                      | 18,9              | 13,8 | 73    | 19,3                         | 34,6 | 1.142 |
| Vendedor ambulante                             | 28,0              | 18,2 | 34    | 17,8                         | 29,4 | 76    |
| Empleado de servicios administrativos          | 26,2              | 27,7 | 33    | 19,9                         | 34,8 | 804   |
| Operador máquina herramienta                   | 28,8              | 42,6 | 30    | 18,0                         | 28,1 | 665   |
| Operador máquina fija                          | 15,8              | 28,3 | 30    | 17,9                         | 27,9 | 618   |
| Vendedor empleado de comercio                  | 22,1              | 16,8 | 29    | 16,4                         | 24,3 | 564   |
| Conductor de tranvía y vehículos de motor      | 17,9              | 13,4 | 22    | 20,0                         | 44,6 | 625   |
| Obrero de finca agrícola                       | 10,7              | 5,6  | 20    | 17,3                         | 26,0 | 1.016 |
| Ajustador, montador e instalador de maquinaria | 24,0              | 16,7 | 17    | 18,1                         | 28,2 | 630   |

FUENTE: IMSS Subsistema SUI55/ST5, 1997.

mo ocurrió en el resto de actividades económicas ( $p > 0,001$ ), con un riesgo relativo de sufrir esguince lumbar los trabajadores que realizan un esfuerzo físico y movimientos vigorosos de 2,03. Al analizar el acto inseguro que provocó el esguince lumbar en los trabajadores de la industria química en 1997 se encontraron como más frecuentes la falla al asegurar o prevenir 26,6%, falla o acto inseguro de terceros 21,1%, el adoptar posiciones o actitudes peligrosas 19,7%; en la población trabajadora de otras actividades el comportamiento fue de 31,1, 12 y 29,5%, respectivamente. Al comparar el acto inseguro, falla o acto inseguro de terceros se obtuvo un valor de  $p < 0,0001$ , al igual en el acto inseguro sobre el adoptar posiciones o actitudes peligrosas ( $p < 0,0002$ ), en el resto de actos inseguros no se observaron diferencias significativas entre las dos poblaciones estudiadas. Respecto al tipo de jornada laboral, el mayor número de casos se presentó en los trabajadores con jornadas continuas en ambas poblaciones estudiadas. De acuerdo al turno de trabajo en el que ocurrió el esguince lumbar, para la industria química, en el turno matutino se presentaron el 63,1%, en el turno vespertino 7,2% y nocturno 3,2%; para las otras actividades económicas fueron el 71, 8 y 2,9% respectivamente. No se encontraron diferencias significativas. Se analizó la antigüedad laboral en la que se presenta el mayor número de casos de esguince lumbar en las dos poblaciones estudiadas en donde el grupo de 1-5 años fue el más alto (Cuadro 3).

**CUADRO 3. Distribución del esguince lumbar de acuerdo a antigüedad laboral en trabajadores de la industria química y otras actividades económicas (1997)**

| Antigüedad laboral | Industria química |      | Otras actividades económicas |      |
|--------------------|-------------------|------|------------------------------|------|
|                    | ABS.              | %    | ABS.                         | %    |
| 1-29 días          | 47                | 7,5  | 3.295                        | 9,7  |
| 1 mes-11 meses     | 123               | 19,8 | 9.961                        | 29,4 |
| 1-5 años           | 195               | 31,4 | 10.028                       | 29,6 |
| 6-10 años          | 64                | 10,3 | 3.093                        | 9,1  |
| 11-15 años         | 21                | 3,3  | 1.254                        | 3,7  |
| 16 y más           | 33                | 5,3  | 2.079                        | 6,1  |
| Otros              | 138               | 22,2 | 4.075                        | 12,0 |
| Total              | 621               | 100  | 33.785                       | 100  |

FUENTE: IMSS Subsistema SUI55/ST5, 1997.

## DISCUSIÓN

La incidencia del esguince lumbar en la población trabajadora afiliada al IMSS de la industria química y de otras actividades económicas (3,3 a 3,8 por 1.000 trabajadores) se encuentra muy por debajo de lo reportado por otros autores como Sternbach (5) que refiere tasas de 15 a 20% trabajadores; Suadicani (13), en una empresa fabricante de acero en Estados Unidos en 1994, identificó que el 51% de los trabajadores habían presentado cuadro de lumbalgia en el transcurso de un año; Harreby (14), al estudiar una población con una edad promedio de 38 años, reporta en un año el 63%; Lau-Em (15) en un estudio de poblaciones trabajadoras de Gran Bretaña y de Hong Kong encontró que el 21% había presentado este padecimiento en los últimos 12 meses. Por lo que la baja incidencia encontrada en el presente estudio pudiera deberse a que la totalidad de los casos incluidos fueron ocasionados con motivo o en ejercicio del trabajo, aceptados por las empresas como probables riesgos de trabajo y confirmados como esguince lumbar por el personal médico del IMSS, situación que no se aclara en los estudios referidos. Se ha identificado que la aplicación de medidas preventivas para disminuir la presentación del esguince lumbar en la población trabajadora, como son la mejora de los procedimientos de trabajo, capacitación sobre el manejo de cargas y uso del equipo de protección, sin descuidar el mejorar las condiciones de trabajo en general, son útiles (16). En cuanto al uso del cinturón de seguridad en áreas con alto riesgo de lesión lumbar. El tiempo de evolución de esguince lumbar en ambos grupos estudiados (promedio 21 días) es superior al reportado por diferentes autores (17, 18), quienes señalan un promedio de 7 a 16 días (3-9). El presente estudio únicamente se recuperaron a los siete días el 23,4% de los trabajadores, por lo que es necesario identificar las causas que generan mayor tiempo para su resolución. En nuestro país se identificó que el haberse incrementado un día más de incapacidad temporal en la población general, ocasionó un incremento de 33,785 días por este padecimiento y de acuerdo al costo promedio de 7,78 dólares por día de incapacidad temporal por riesgo de trabajo que pagó el Seguro Social en 1997, se generó una erogación aproximada de 5.782.640 millones de dólares, cantidad menor a la reportada en Estados Unidos. Las pensiones por incapacidad parcial permanente en la población estudiada mostró una tendencia descendente a diferencia de lo reportado por Bergqvist (19) y Jenson (20). El esguince

lumbar se identificó primordialmente en población joven (30-34 años el 19,2%), situación similar se observa en diferentes países. Timothy (3) identificó en diversos grupos de trabajadores edades con promedio de 38 a 44 años. En este estudio, el sexo influyó de manera considerable en la ocurrencia del esguince lumbar (73,3% hombres), dado que el mayor número de trabajadores expuestos corresponde al sexo masculino, en otros países este comportamiento es similar; Kuwashima (21) en Japón encontró una incidencia de cuatro veces más en los hombres que en las mujeres.

Los puestos de trabajo, la causa externa, trabajo pesado y movimientos bruscos o vigorosos que presentaron mayor número de casos de esguince lumbar, como fueron ayudante general, estibador, operador de máquina herramienta y operador de máquina fija, es similar a lo observado por Xu-Y y otros autores (22-26). La tendencia de este padecimiento pone de manifiesto que las acciones de promoción y prevención realizadas han generado una discreta disminución en su tasa, por lo que es necesario realizar estudios que permitan identificar con mayor precisión los factores que generan este padecimiento para proponer intervenciones específicas, como es el grado de capacitación de los trabajadores sobre el manejo de cargas, los procedimientos de trabajo y el uso de equipo de protección personal, entre otros.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Memoria Estadística Institucional. México: Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), 1997.
2. DOUGLAS J R. The effect of corporate culture on worker's compensation costs. *Comp Management (USA)*. 1995; 35-41.
3. CAREY T S, GARRETT J, JACKMAN A, MCLAUGHLIN C, FRYER J, SMUCKER R D. The Outcomes and costs of Care for Acute Low Back pain among patients seen by Primary Care Practitioners, Chiropractors, and Orthopedic Surgeons. *N Eng J Med*. 1995; 333: 913-917.
4. FRYMOYER J W, POPE M H. Risk factors in low back pain. *J Bone Joint Surg*. 1983; 65: 213-217.
5. STERNBACH P, VIGOS S, MARTIN N Z. Back injuries industry, a: retrospective study. I Overview and cost analysis. *Spine*. 1986; 11: 241-245.
6. RAINVILLE J, SOBEL J R, BANCO R J, LEVINE H L, CHILDS L. Low back and cervical disorders. *Orthop Clin of North America*. 1996; 27 (4): 729-746.
7. SCHROEDER S A. Esguince Lumbar. En: *Diagnóstico y Tratamiento. Manual Moderno*. México, 1993; 652-655.
8. VALAT J P, GOUPILLE P, VEDERE V. Low back pain: The influence of occupational activities. *Occ Environ Med*. 1997; 64 (3): 189-194.
9. WADDELL G. A new Clinical Model for treatment of low back pain. *Spine*. 1987; 12: 632-644.
10. MCGILL C M. Industrial back problems: A control Program. *J Occup Med*. 1968; 10: 174-178.
11. CATS-BARIL W L, FRYMOYER J W. The Economics of Spinal Disorders. En: J M Frymoyer (ed), *Cats-Baril*. New York: Raven Press, 1991; 85-105.
12. SPENGLER D, BIGOS S J, MARTIN N Z, et al. Back injuries in Industry: A retrospective study. Overview and cost analysis. *Spine*. 1986; 11: 241-245.
13. SUADICANI P. Low back pain in Steelplant workers. *Occup Med Oxf*. 1994; 44 (4): 217-221.
14. HARREBY M, KJER J, HESSELOSOE G, NEERGAARD K. Epidemiological aspects and risk factors for low back pain in 38 year old men and women: a 25 year prospective cohort study of 640 school children. *Eur Spine J*. 1996; 5 (5): 312-318.
15. LAU E M, EGGR P, COGGON D, COOPER C, VALENTI L, O'CONNELL D. Low back pain in Hong Kong: prevalence and characteristics compared with Britain. *J Epidemiol Community Health*. 1995; 49 (5): 492-494.
16. MITCHELL L V, LAWLER F H, BOWEN D, MOTE W, ASUNDI P, PURSWELL J. Effectiveness and cost-effectiveness of employer-issued back belts. *J Occup Med*. 1994; 36 (1): 90-94.
17. COSTE J, DELECO C, EUILLERIE G, COHEN-DE LARA. Clinical course and prognostic factor in acute low back pain: and inception cohort study in primary care practices. *Br Med J*. 1997; 308: 577-588.
18. TOROPSOVA N V, BENEVOLENSKAYA L I, KARYAKIN A N, SERGEEV I L, ERDESZ S. Cross-sectional study of low back pain among workers at and industrial enterprise in Russia. *Spine*. 1995; 20 (3): 328-332.
19. BERGQVIST-ULLMAN M, LARSON N. Acute Low back pain in Industry. *Acta Orthop Scand*. 1977; 170 (suppl): 1-117.
20. JENSON R C. Epidemiology of work-related back pain. Topics in acute care. *Trauma and Rehabilitation*. 1988; 2: 1-15.
21. KUWASHIMA A, AIZAWA Y, NAKAMURA K, TANIGUCHI S, WATANABE M. National survey on accidental low back pain in workplace. *Ind Health*. 1997; 35 (2): 187-193.
22. XU Y, BACK E, ORHEDE E. Occupation and risk for the occurrence of low back pain in Danish employees. *Occup Med Oxf*. 1996; 46 (2): 131-136.
23. ROHER M H, SANTOS-EGGIMANN B, PACCAUD F, HALLER-MASLOV E. Epidemiologic study of low back pain in 1398 conscripts between 1985 and 1992. *Eur Spine J*. 1994; 3 (1): 2-7.
24. CHIOU W K, WONG M K, LEE Y H. Epidemiology of low back pain in Chinese nurses. *Int J Nurs Stud*. 1994; 31 (4): 361-368.
25. MASSET D, MALCHAIRE J. Low back pain. Epidemiologic aspects and work-related factors in the steel industry. *Spine*. 1994; 19 (2): 143-146.
26. ONO Y, SHIMAOKA M, HIRUTA S, TAKEUCHI Y. Low back among cooks in nurse schools. *Ind Health*. 1997; 35 (2): 194-201.

# Psicoterapia breve de grupo en el tratamiento de las víctimas de atentados terroristas

## Brief group psychotherapy in the treatment of victims of terrorism

<sup>1</sup> Psiquiatra. Práctica privada

<sup>2</sup> Psiquiatra. Hospital Puerta de Hierro

<sup>3</sup> Psiquiatra. Psicoanalista. C.S.M. de Majadahonda Madrid

Sánchez González A.<sup>1</sup>

González Díaz-Carralero P.<sup>2</sup>

Méndez Ruiz J. A.<sup>3</sup>

### RESUMEN

Consideramos que los grupos de psicoterapia ofrecen una forma segura y controlada de abordar la problemática interna de las víctimas de atentados terroristas. Utilizamos diversas escalas para valorar el estado mental y la evolución de los pacientes. Al finalizar el tratamiento observamos una mejoría en la actividad global, en la sintomatología del trastorno de estrés posttraumático y en la depresiva. Al analizar la evolución de las defensas vemos cómo se ha creado una estructura intrapsíquica que permite un mejor afrontamiento de la angustia y una mejoría en la capacidad de apaciguamiento de los afectos displacenteros; han cambiado las representaciones inconscientes que generan la angustia, tanto la propia imagen de impotencia del sujeto como la representación del otro en cuanto que agresivo; se ha generado un sentimiento de capacidad y se ha pasado de la inseguridad absoluta a crear un sentimiento de confianza.

**Palabras clave:** Víctimas, psicoterapia de grupo, terrorismo, trastorno de estrés posttraumático.

Sánchez González A, González Díaz-Carralero P, Méndez Ruiz J A

Psicoterapia breve de grupo en el tratamiento de las víctimas de atentados terroristas  
*Mapfre Medicina*, 2002; 13: 36-45

### Correspondencia:

A. Sánchez González  
C/ Andrés Mellado, 19, 1.º-D  
28015 Madrid

### ABSTRACT

We consider group psychotherapy a controlled and safe tool to manage internal difficulties of victims of terrorism. We use several scales to assess mental status and progress throughout treatment.

At the end of the treatment, we observe an improvement in global functioning and reduction of post-traumatic stress disorder and depressive symptomatology. When analyzing how the defenses evolve, an intrapsychic structure appeared. This structure seems to be working as a coping mechanism that reduces distress and anxiety, while it improves their capacity to ameliorate distressful feelings. It also seems that some of the unconscious mental representations that generate distress have been changed; the image of helplessness of the patient and the image of the others as aggressors are transformed by the presence of feelings of confidence and self-esteem.

**Key words:** Victims, group psychotherapy, terrorism, post-traumatic stress disorder.

Sánchez González A, González Díaz-Carralero P, Méndez Ruiz J A

Brief group psychotherapy in the treatment of victims of terrorism  
*Mapfre Medicina*, 2002; 13: 36-45

**Fecha de recepción:** 27 de noviembre de 2000

Trabajo realizado con una Ayuda a la Investigación 1998/99 de la Fundación MAPFRE Medicina

### INTRODUCCIÓN

La psicoterapia de grupo como técnica específica para el tratamiento de diferentes problemas psicológicos trata de inducir cambios en los pacientes mediante su inclusión en un grupo de personas que acuden con la misma finalidad. El grupo funciona como un todo, es decir, al modo de una unidad que resulta de la articulación de los aportes de cada uno de sus miembros, pero cuya resultante final no está en función de la suma de sus elementos particulares, sino que adquiere una entidad propia, diferente de cada uno de los miembros que lo forma e independiente y mayor que la suma de las partes que lo componen. No es que el cambio se produzca mediante la participación en el grupo, sino que el agente de cambio es el grupo mismo, es lo que Bion (1) denomina «mentalidad grupal».

Esto resulta particularmente importante en el tipo de pacientes sobre el que realizamos este trabajo debido a las dificultades que desarrollan, tanto en los vínculos con las personas que les rodean, siempre cargados de ambigüedad y de sentimientos de incompreensión, como en sus vínculos con ellos mismos, debido a la tendencia a disociar los sentimientos, percepciones y conductas, contraponiendo, en dos planos bien diferenciados, todo lo que tiene que ver con el atentado y las circunstancias que lo rodearon del resto.

Ante la irrupción inesperada y profundamente traumática del atentado se promueve un monto de angustia que el sujeto no puede tolerar y del que se defiende de modo casi automático. Los mecanismos defensivos que estos sujetos ponen en marcha para defenderse de este insoportable nivel de angustia son variados, pero, a nuestro parecer, tienen como eje de todos ellos el mecanismo disociativo de la escisión, esto es, la división activa de su representación del mundo y de sí mismos en elementos totalmente buenos o totalmente malos, siendo la línea divisoria la establecida por el atentado y sus efectos. El resto de mecanismos defensivos, a los que haremos mención en un apartado específico de este trabajo, creemos que son subsidiarios de éste.

La puesta en marcha de este conjunto de defensas va a tener un alto coste para estos pacientes por el paulatino aislamiento que acarrear. Por todo ello, pensamos que las características de la psicoterapia de grupo pueden proporcionar una de las vías más fructíferas a la hora de enfrentar estos problemas.

A lo largo del desarrollo de nuestro trabajo grupal siempre hemos tenido como referente el

marco psicoanalítico, aunque no exclusivamente (1-7), y como objetivo nos hemos planteado el tratar de romper con los modos disociados de funcionamiento psíquico de estos pacientes, favoreciendo la integración, tanto en el área de la vinculación con el mundo externo como también en la relación con su mundo afectivo interior. Trabajar estos problemas en el seno de un grupo permite romper con la sensación de aislamiento que presentan estas personas, con su creencia de que sus sentimientos son únicos y, de este modo, pueden integrar sus temores con los que presentan, casi siempre de modo semejante, el resto de los miembros. En muchos casos es en el seno del grupo donde por primera vez pueden contactar con sentimientos que les han sido ajenos y pueden hablar sobre ellos. No es la suma de unas historias semejantes, sino la creación del sentido de pertenencia a una misma estructura lo que promueve el cambio.

Pensamos que los grupos de psicoterapia ofrecen una forma segura y controlada de abordar la problemática interna de cada persona que los compone, permitiendo una exposición gradual al trauma y sus efectos dentro de un contexto que se considera seguro y en el que, al existir una experiencia traumática común, se desarrolla una sensación de comprensión por parte de los que participan. Sensación que no suelen percibir dentro del entorno social y familiar (8,9).

Cuando hablamos de ambiente seguro grupal nos referimos a aquel que proporciona aceptación emocional en un ambiente de tolerancia. El grupo debe fomentar la capacidad de recordar los detalles del trauma y, sobre todo, los efectos que haya podido tener sobre la vida cotidiana de cada uno. Esta posibilidad tiene un efecto organizativo, permite a los pacientes establecer una diferencia entre la impotencia y la incapacidad que sintieron en el pasado y las posibilidades que tienen en el momento actual, lo que permite empezar a estructurar su realidad desde una visión diferente.

Otro de los propósitos de la terapia de grupo en las víctimas de atentados es el de ayudar a estas personas a hacerse cargo de sus propias necesidades, que puedan enfrentarlas activamente sin la intrusión de las experiencias y percepciones del pasado. Se trata de aliviar la preocupación de que al expresar los recuerdos, al hablar del trauma, éste se reactive. Se busca, por lo tanto, aprender a controlar las consecuencias del trauma. Dentro del contexto seguro al que nos referimos esto resulta posible, ya que se promueve un sentimiento de mayor capacidad que se pone en marcha con la expresión verbal de todos esos sentimientos que van unidos al acontecimiento

traumático. La estructura de las interacciones grupales puede facilitar la oscilación entre la evitación-negación y la intrusión que se ha planteado (10-12) como la vía para la integración de la experiencia dentro de los esquemas del individuo.

Finalmente, resumiendo las opiniones de algunos de los autores que más han trabajado con este tipo de pacientes (13-20), podemos establecer una serie de objetivos grupales generales; así, en primer lugar, pensamos que es necesario estabilizar las reacciones psicológicas y fisiológicas relacionadas con el atentado; en segundo lugar, sería la exploración y la evaluación de las percepciones y de las emociones de los afectados; en tercer lugar, la recuperación de recuerdos relacionados con el trauma; en cuarto lugar, el entender los efectos que tienen las experiencias pasadas en los comportamientos y en la expresión de afectos actuales, y, por último, aprender nuevas formas de afrontar el estrés interpersonal. En definitiva, se trata de crear un clima de seguridad que permita ir recuperando los recuerdos y emociones escindidos para, en un segundo momento, conseguir que la experiencia de cohesión grupal permita integrar las vivencias y consecuencias del trauma en la vida intrapsíquica e interpersonal del sujeto.

## MATERIAL Y MÉTODO

El trabajo se realiza con personas que han sido víctimas directas de un atentado terrorista. La Asociación de Víctimas del Terrorismo contactó con algunos de sus miembros a los que ofreció la posibilidad de participar en este proyecto de investigación, basado en la psicoterapia grupal.

Las personas interesadas son valoradas individualmente por dos entrevistadores (los futuros psicoterapeutas) para determinar el cuadro clínico que presentan en la actualidad y la conveniencia de su inclusión en una terapia grupal, así como la posibilidad de beneficiarse de los objetivos terapéuticos propuestos.

Se seleccionaron ocho pacientes a los que se les solicita su aceptación del tratamiento y la realización de las escalas de evaluación, con el objetivo de poder cuantificar y cualificar su estado mental antes y después del tratamiento, y así determinar su evolución.

La mitad de los componentes son varones y la otra mitad mujeres, de edades comprendidas entre los 21 y 50 años (edad media de 37 años). En lo referente al estado civil cinco son casados, dos

solteros y un viudo. En cuanto a la actividad laboral hay tres en activo, uno con incapacidad laboral transitoria y cuatro con incapacidad laboral permanente. Desde el momento del atentado hasta la actualidad han transcurrido entre 4 y 21 años, con una media de 9 años.

Las escalas aplicadas son las siguientes:

1. Impact of Events Scale (IES) (21, 22) (Escala de Impacto de Acontecimientos) traducida por nosotros.

2. Escala de funcionamiento del yo de Bellack (23).

3. Escala de intensidad de la sintomatología del trastorno de estrés posttraumático (TEPT). Se valoran clínicamente de 0 (ausencia del síntoma) a 4 (síntoma incapacitante), cada uno de los 17 síntomas que se recogen en el DSM-IV (24) para el diagnóstico de este trastorno, y se agrupan en tres bloques que son reexperimentación, evitación y aumento de actividad.

4. Escala de frecuencia de la sintomatología del trastorno de estrés posttraumático (TEPT). Realizada de forma idéntica a la anterior, se valora la frecuencia de los síntomas desde 0 (ausencia del síntoma) a 4 (todos los días).

5. STAI (State Trait Anxiety Inventory (Cuestionario de Ansiedad como Estado y Rasgo) (25, 26). Se utiliza exclusivamente la valoración del rasgo.

6. Escala de Hamilton para la depresión (27).

7. Escala de evaluación de la actividad global (EEAG), del DSM-IV.

8. Escala visual analógica (EVA), en la que el paciente refleja su impresión subjetiva sobre su estado clínico.

9. Escala de impresión clínica global según el médico (ICGM). Se valora como: sin ningún trastorno (1), al límite de la enfermedad (2), levemente enfermo (3), moderadamente enfermo (4), marcadamente enfermo (5), gravemente enfermo (6) y extremadamente enfermo (7).

10. Escala de impresión clínica global según el paciente (ICGP). Se utiliza la misma valoración que en la escala anterior.

11. Cuestionario de funcionamiento social. Compuesto por siete preguntas que el paciente valora como nada (0), poco (1), algo (2), bastante (3) o mucho (4). Las preguntas que integran el cuestionario son: ¿se siente Ud. apoyado por su familia?, ¿se siente Ud. socialmente apoyado?, ¿mantiene Ud. relaciones satisfactorias con sus personas cercanas?, ¿se siente Ud. comprendido por su familia?, ¿se siente Ud. socialmente comprendido?, ¿le satisface su vida social?, ¿tiene Ud. amigos con los que pueda contar?

El tratamiento consiste, como ya se ha dicho, en una psicoterapia grupal de orientación dinámica con dos psicoterapeutas en la coordinación. El grupo es cerrado (tras su inicio no se admitirá la entrada de nuevos pacientes) y de una frecuencia semanal, excepto las dos últimas sesiones que son quincenales. La duración es de una hora y quince minutos. Se extiende a lo largo de treinta sesiones, lo que da un total de ocho meses.

Finalizada cada sesión, los dos terapeutas revisan el material surgido para después analizarlo con un supervisor externo. Esto permite esclarecer lo ocurrido en la dinámica de grupo y proponer las actuaciones terapéuticas a desarrollar en la siguiente sesión.

Para el análisis estadístico de los resultados, mediante el test de Shapiro-Wilk se contrasta la hipótesis de normalidad de las distribuciones. Para la comparación se usa la prueba paramétrica de la T de student en aquellos casos en que los datos proceden de distribuciones normales. Y para los que no, se usa la prueba no paramétrica de rangos de Wilcoxon.

## RESULTADOS

Tres de los pacientes que iniciaron el grupo abandonaron la psicoterapia tras haber asistido, cada uno de ellos, a dos sesiones.

La evaluación inicial de las escalas aplicadas se realizó a los ocho pacientes que aceptaron comenzar el grupo; la evaluación final se llevó a cabo con los cinco pacientes que realizaron la psicoterapia de grupo y con dos de los que no habían continuado la terapia; uno de los participantes iniciales no aceptó realizar la evaluación final.

Los resultados estadísticos iniciales y finales de los cinco pacientes que realizaron la psicoterapia se reflejan en la Tabla I; las diferencias entre los resultados iniciales y finales junto con la significación estadística se expresa en la Tabla II.

Es destacable la significativa mejoría en la escala de evaluación de la actividad global (EEAG) y en la escala de Hamilton. La impresión clínica global por parte del paciente (ICGP) sufre un empeoramiento, esta misma impresión evaluada por los terapeutas (ICGT) aporta una mejoría significativa. En la apreciación de su estado, que realizan los pacientes en una escala visual analógica (EVA), observamos una mejoría en la valoración que no resulta significativa. El apoyo social es vivido de una forma levemente más negativa al final del grupo que a su inicio. En la evaluación de la sintomatología del trastorno de estrés posttrau-

TABLA I. Puntuaciones iniciales y finales de los pacientes que completaron el grupo (n = 5)

|                          | INICIO |              | FINAL |              |
|--------------------------|--------|--------------|-------|--------------|
|                          | Media  | Desv. típica | Media | Desv. típica |
| STAI                     | 33,0   | 12,39        | 32,0  | 13,0         |
| EEAG                     | 54,0   | 5,48         | 60,0  | 5,0          |
| Intensidad TEPT          |        |              |       |              |
| Reexperimentación        | 8,4    | 4,56         | 6,4   | 5,13         |
| Evitación                | 11,6   | 3,78         | 7,8   | 3,27         |
| Aumento de la actividad  | 8,2    | 4,32         | 6,0   | 3,32         |
| Frecuencia TEPT          |        |              |       |              |
| Reexperimentación        | 10,8   | 4,32         | 9,2   | 5,21         |
| Evitación                | 17,8   | 6,06         | 13,6  | 5,03         |
| Aumento de la actividad  | 13,6   | 5,37         | 10,6  | 5,03         |
| Hamilton                 | 15,0   | 8,0          | 11,6  | 6,27         |
| IES                      |        |              |       |              |
| Intrusión                | 19,4   | 12,03        | 19,2  | 9,28         |
| Evitación                | 26,2   | 8,26         | 20,4  | 5,27         |
| Apoyo social             | 11,0   | 5,74         | 12,0  | 5,96         |
| ICGP                     | 2,6    | 1,67         | 3,8   | 1,30         |
| ICGT                     | 5,0    | 1,0          | 3,8   | 0,45         |
| EVA                      | 3,1    | 1,78         | 4,3   | 2,93         |
| BELLACK                  |        |              |       |              |
| Prueba de realidad       | 4,8    | 1,04         | 5,0   | 0,94         |
| Juicio                   | 4,0    | 0,87         | 4,3   | 0,57         |
| Sentido de realidad      | 4,2    | 0,57         | 4,6   | 0,65         |
| Control de impulsos      | 4,3    | 0,67         | 4,7   | 0,67         |
| Relación objetal         | 4,0    | 0,35         | 4,4   | 0,65         |
| Proceso del pensamiento  | 3,9    | 0,42         | 4,5   | 0,50         |
| Rasy                     | 3,8    | 0,91         | 4,5   | 0,79         |
| Barrera de estímulos     | 3,7    | 0,45         | 4,4   | 0,66         |
| Funcionamiento autónomo  | 3,7    | 0,67         | 4,2   | 0,57         |
| Funcionamiento defensivo | 4,2    | 0,45         | 4,7   | 0,57         |
| F. sintético integrativo | 4,3    | 0,57         | 4,8   | 0,57         |
| Dominio y competencia    | 4,0    | 0,611        | 4,5   | 0,50         |

mático (TEPT) observamos una disminución en la intensidad de la reexperimentación, de la evitación y del aumento de actividad; la frecuencia de esta sintomatología se reduce igualmente. En el Impact of Events Scale (IES) se produce una importante disminución, no significativa, en la evitación y una muy leve mejoría en la intrusión. En la

**TABLA II. Diferencia entre las puntuaciones iniciales y finales. Pacientes que realizaron el grupo terapéutico (n = 5)**

|                          | Media | Desviación típica | Intervalo de confianza para la diferencia |          | Sigma bilateral |
|--------------------------|-------|-------------------|---|----------|-----------------|
|                          |       |                   | Inferior                                  | Superior |                 |
| STAI                     | 1,0   | 8,22              | -9,20                                     | 11,20    | 0,79            |
| EEAG                     | -6,0  | 4,18              | -11,19                                    | -0,81    | 0,03            |
| Intensidad TEPT          |       |                   |   |          |                 |
| Reexperimentación        | 2,0   | 1,0               | 0,76                                      | 3,24     | 0,01            |
| Evitación                | 3,8   | 1,64              | 1,76                                      | 5,84     | 0,01            |
| Aumento de la actividad  | 2,2   | 1,30              | 0,58                                      | 3,82     | 0,02            |
| Frecuencia TEPT          |       |                   |   |          |                 |
| Reexperimentación        | 1,6   | 1,34              | -0,07                                     | 3,27     | 0,06            |
| Evitación                | 4,2   | 3,35              | 0,04                                      | 8,36     | 0,05            |
| Aumento de la actividad  | 3,0   | 2,12              | 0,37                                      | 5,63     | 0,03            |
| Hamilton                 | 3,4   | 2,07              | 0,83                                      | 5,97     | 0,02            |
| IES                      |       |                   |   |          |                 |
| Intrusión                | 0,2   | 3,03              | -3,57                                     | 3,97     | 0,89            |
| Evitación                | 5,8   | 5,26              | -0,74                                     | 12,34    | 0,07            |
| Apoyo social             | -1,0  | 3,24              | -5,02                                     | 3,02     | 0,52            |
| EVA                      | -1,2  | 1,68              | -3,29                                     | 0,89     | 0,19            |
| ICGT                     | 1,2   | 0,84              | 0,16                                      | 2,24     | 0,03            |
| ICGP                     | -1,2  | 0,84              | -2,24                                     | -0,16    | 0,03            |
| BELLACK                  |       |                   |   |          |                 |
| Prueba de realidad       | -0,2  | 0,27              | -0,54                                     | 0,14     | 0,17            |
| Juicio                   | -0,3  | 0,57              | -1,01                                     | 0,41     | 0,30            |
| Sentido de realidad      | -0,4  | 0,42              | -0,92                                     | 0,12     | 0,09            |
| Control de impulsos      | -0,4  | 0,65              | -1,21                                     | 0,41     | 0,24            |
| Relación objetal         | -0,4  | 0,42              | -1,92                                     | 0,12     | 0,09            |
| Proceso del pensamiento  | -0,6  | 0,22              | -0,88                                     | -0,32    | 0,01            |
| Rasy                     | -0,7  | 0,67              | -1,53                                     | 0,13     | 0,08            |
| Barrera de estímulos     | -0,7  | 0,45              | -1,26                                     | -0,14    | 0,02            |
| Funcionamiento autónomo  | -0,5  | 0,35              | -0,94                                     | -0,06    | 0,03            |
| Funcionamiento defensivo | -0,5  | 0,35              | -0,94                                     | -0,06    | 0,03            |
| F. sintético integrativo | -0,5  | 0,35              | -0,94                                     | -0,06    | 0,03            |
| Dominio y competencia    | -0,5  | 0,35              | -0,94                                     | -0,06    | 0,03            |

escala de funcionamiento del yo de Bellack apreciamos una mejoría en todas las variables resultando significativa esta diferencia en seis de ellas: proceso del pensamiento, barreras a estímulos, funcionamiento autónomo, funcionamiento defensivo, funcionamiento sintético-integrativo y dominio-competencia.

En las Tablas III y IV se observan los mismos datos que hemos señalado previamente, en este caso referidos a los siete pacientes a los que hemos realizado la evaluación.

Al valorar estos resultados y compararlos con los de los cinco pacientes que realizaron el tratamiento no encontramos diferencias apreciables en las significaciones estadísticas en el STAI y en

el apoyo social. Si observamos diferencias remarquables en la impresión clínica global del terapeuta y de los pacientes, la valoración en la escala visual analógica adquiere una significación estadística pese a que la media de la mejoría disminuye al considerar a los siete pacientes. Observamos una mejoría más leve en el EEAG pero que obtiene una significación estadística algo más significativa. En el test de Hamilton vemos una gran diferencia cuando valoramos a todos los pacientes: la mejoría en las puntuaciones que hemos relatado previamente disminuye al incluir a los dos pacientes que no realizaron el tratamiento. En lo referente a la sintomatología del TEPT, podemos ver cómo tanto en la frecuencia como en la intensidad

**TABLA III. Puntuaciones iniciales y finales en todos los pacientes evaluados (n = 7)**

|                          | INICIO |              | FINAL |              |
|--------------------------|--------|--------------|-------|--------------|
|                          | Media  | Desv. típica | Media | Desv. típica |
| STAI                     | 36,71  | 11,95        | 35,29 | 12,09        |
| EEAG                     | 53,57  | 4,76         | 58,57 | 4,76         |
| Intensidad TEPT          |        |              |       |              |
| Reexperimentación        | 8,43   | 3,74         | 7,86  | 4,86         |
| Evitación                | 11,71  | 3,15         | 9,29  | 3,73         |
| Aumento de la actividad  | 9,43   | 4,20         | 7,86  | 4,26         |
| Frecuencia TEPT          |        |              |       |              |
| Reexperimentación        | 11,0   | 3,90         | 9,67  | 4,80         |
| Evitación                | 18,0   | 5,44         | 15,0  | 5,66         |
| Aumento de la actividad  | 14,5   | 5,2820       | 12,0  | 5,66         |
| Hamilton                 | 14,43  | 6,83         | 12,71 | 5,65         |
| IES                      |        |              |       |              |
| Intrusión                | 22,71  | 11,40        | 22,0  | 9,61         |
| Evitación                | 23,14  | 8,57         | 20,71 | 4,57         |
| Apoyo social             | 14,0   | 7,89         | 14,14 | 6,41         |
| ICGP                     | 3,29   | 1,80         | 4,0   | 1,15         |
| ICGT                     | 5,0    | 0,82         | 4,14  | 0,69         |
| EVA                      | 2,57   | 1,86         | 4,07  | 2,68         |
| BELLACK                  |        |              |       |              |
| Prueba de realidad       | 4,71   | 1,04         | 4,86  | 0,99         |
| Juicio                   | 4,14   | 0,80         | 4,36  | 0,56         |
| Sentido de realidad      | 4,29   | 0,57         | 4,57  | 0,60         |
| Control de impulsos      | 4,36   | 0,63         | 4,64  | 0,63         |
| Relación objetal         | 4,07   | 0,35         | 4,36  | 0,56         |
| Proceso del pensamiento  | 3,93   | 0,45         | 4,36  | 0,56         |
| Rasy                     | 3,79   | 0,86         | 4,29  | 0,86         |
| Barrera de estímulos     | 3,57   | 0,45         | 4,07  | 0,79         |
| Funcionamiento autónomo  | 3,57   | 0,73         | 3,93  | 0,79         |
| Funcionamiento defensivo | 4,07   | 0,45         | 4,43  | 0,67         |
| F. sintético integrativo | 4,14   | 0,56         | 4,5   | 0,71         |
| Dominio y competencia    | 3,79   | 0,76         | 4,14  | 0,85         |

se pierde la significación estadística que hemos reseñado en el análisis de los datos de los cinco pacientes. En el IES observamos una clara dilución de la disminución que se produce en la escala de evitación cuando consideramos únicamente las puntuaciones de los cinco pacientes que completaron el tratamiento. En la escala de funcionamiento del yo de Bellack apreciamos una

mejoría en todas las variables, si bien comprobamos cómo la significación se reduce de forma clara en todas las variables al comparar los resultados con los de los pacientes que completaron el grupo.

## DISCUSIÓN

La estructura de una terapia de grupo determina, necesariamente, una muestra reducida; por otra parte es necesario destacar la dificultad que observamos para que las personas que han sido víctimas de un atentado realicen cualquier tratamiento de una forma regular y prolongada en el tiempo. Esta dificultad para iniciar y continuar una terapia tiene una clara inserción en uno de los problemas esenciales que presentan estos pacientes, que es la evitación de múltiples circunstancias que de una u otra forma les acercan al acontecimiento traumático; así, la terapia es vivida en un gran número de casos como una forma de mantener vivo un recuerdo que quiere ser olvidado.

El reducido tamaño de la muestra conlleva una dificultad en la evaluación global al tener una gran relevancia los datos discordantes que se producen en algún caso en un solo paciente; algunos de los resultados que se producen al incluir a los siete pacientes que realizaron la evaluación pueden venir determinados por el incremento de la muestra.

## Resultados de las escalas

La sintomatología depresiva, como nos refleja el test de Hamilton, ha sufrido una clara disminución, que es más patente en los pacientes que completaron el tratamiento. Tal y como era esperable, la puntuación en el STAI no ha sufrido modificaciones apreciables al utilizar la parte de este test que valora la ansiedad como rasgo.

En la sintomatología propia del TEPT podemos observar la más clara y mayor de las mejorías en los resultados referidos a la sintomatología evitativa. Esta mejoría se hace patente tanto en la frecuencia como en la intensidad de la sintomatología; de la misma forma, los síntomas agrupados en el concepto de aumento de activación mejoran tanto en su frecuencia como en su intensidad. El conjunto de las experiencias intrusivas y la reexperimentación mejora de forma clara en la evaluación de los síntomas pero no en la valoración que realizan los pacientes a través de la escala de

**TABLA IV. Diferencia entre las puntuaciones iniciales y finales. Pacientes que iniciaron el grupo terapéutico (n = 7)**

|                          | Media | Desviación típica | Intervalo de confianza para la diferencia |          | Sigma bilateral |
|--------------------------|-------|-------------------|---|----------|-----------------|
|                          |       |                   | Inferior                                  | Superior |                 |
| STAI                     | 1,43  | 70,4              | -5,09                                     | 7,94     | 0,61            |
| EEAG                     | -5,0  | 4,08              | -8,78                                     | -1,22    | 0,01            |
| Intensidad TEPT          |       |                   |   |          |                 |
| Reexperimentación        | 0,57  | 2,64              | -1,87                                     | 3,01     | 0,58            |
| Evitación                | 2,43  | 2,70              | -0,07                                     | 4,92     | 0,05            |
| Aumento de la actividad  | 1,57  | 1,51              | 0,17                                      | 2,97     | 0,03            |
| Frecuencia TEPT          |       |                   |   |          |                 |
| Reexperimentación        | 1,33  | 1,37              | -0,10                                     | 2,77     | 0,06            |
| Evitación                | 3,0   | 4,20              | -1,40                                     | 7,40     | 0,14            |
| Aumento de la actividad  | 2,5   | 2,26              | 0,13                                      | 4,87     | 0,04            |
| Hamilton                 | 1,71  | 3,35              | -1,39                                     | 4,81     | 0,23            |
| IES                      |       |                   |   |          |                 |
| Intrusión                | 0,71  | 3,50              | -2,52                                     | 3,95     | 0,60            |
| Evitación                | 2,43  | 7,55              | -4,55                                     | 9,41     | 0,42            |
| Apoyo social             | -0,14 | 3,48              | -3,37                                     | 3,08     | 0,91            |
| EVA                      | -1,5  | 1,53              | -2,91                                     | -0,08    | 0,04            |
| ICGT                     | 0,86  | 0,90              | 0,02                                      | 1,6893   | 0,04            |
| ICGP                     | -0,71 | 1,11              | -1,74                                     | 0,31     | 0,14            |
| BELLACK                  |       |                   |   |          |                 |
| Prueba de realidad       | -0,14 | 0,24              | -0,37                                     | 0,08     | 0,17            |
| Juicio                   | -0,21 | 0,49              | -0,67                                     | 0,24     | 0,28            |
| Sentido de realidad      | -0,29 | 0,39              | -0,65                                     | 0,07     | 0,10            |
| Control de impulsos      | -0,29 | 0,57              | -0,81                                     | 0,24     | 0,23            |
| Relación objetal         | -0,29 | 0,39              | -0,65                                     | 0,07     | 0,10            |
| Proceso del pensamiento  | -0,43 | 0,35              | -0,75                                     | -0,11    | 0,01            |
| Rasy                     | -0,50 | 0,65              | -1,10                                     | 0,09     | 0,08            |
| Barrera de estímulos     | -0,50 | 0,50              | -0,96                                     | -0,04    | 0,03            |
| Funcionamiento autónomo  | -0,36 | 0,38              | -0,71                                     | -0,07    | 0,04            |
| Funcionamiento defensivo | -0,36 | 0,38              | -0,71                                     | -0,07    | 0,04            |
| F. sintético integrativo | -0,36 | 0,38              | -0,71                                     | -0,07    | 0,04            |
| Dominio y competencia    | -0,36 | 0,38              | -0,71                                     | -0,07    | 0,04            |

intrusión del IES; la diferencia entre estos resultados puede ser debida a problemas en la traducción de esta última escala o, más probablemente, a una modificación en la percepción que los pacientes tienen de su sintomatología al haber aumentado su *insight* y producirse una mayor conciencia de su situación. En conjunto, se observa cómo la mejoría en los diversos aspectos sintomatológicos evaluados es más patente en los pacientes que completaron el grupo.

La percepción del apoyo social empeora, aunque de forma muy leve; consideramos que este resultado se enmarca dentro de un equilibrio entre el aumento de las expectativas que se ha pro-

ducido al reducirse algunos de los mecanismos defensivos, y una mayor toma de conciencia de la situación real de su entorno.

La impresión clínica percibida por los pacientes sufre un leve empeoramiento que de forma aparentemente paradójica es menor al incluir a todos los evaluados. Observamos cómo las puntuaciones que se otorgan los pacientes se acercan más a las dadas por los terapeutas después del tratamiento que antes del mismo. Este dato, al igual que otros reflejados previamente, nos sugiere que el tratamiento permitió aumentar la capacidad de introspección de los miembros del grupo; de la misma forma interpretaríamos el he-

cho de que en la escala visual analógica seis pacientes consideraran que habían mejorado tras el tratamiento y uno que había empeorado: las mejorías son mayores en los que no habían completado el tratamiento, apuntando al menor *insight* de estos pacientes.

Se produce una mejoría en la actividad global de los pacientes y la impresión clínica global percibida por los terapeutas es más satisfactoria al final del grupo para los pacientes que lo completaron y no se ha modificado para los que no lo completaron. Es necesario destacar en este punto que pensamos que se ha producido un cambio mayor en la estructura psíquica que en las manifestaciones clínicas; este cambio, en nuestra opinión, permitirá una mayor adaptación basada en un sentimiento de capacidad y de seguridad.

De la evaluación de las Funciones del Yo antes y después de realizado el grupo de psicoterapia, mediante la aplicación de la escala de Bellack, hemos obtenido una significación estadística en algunas de las escalas; así observamos una mejora en: proceso del pensamiento, con la mejora de las capacidades cognitivas, específicamente ante el afrontamiento de situaciones emocionalmente complejas; en el funcionamiento defensivo, gracias a un manejo más flexible y adaptativo de sus emociones internas y sus relaciones interpersonales, con mejor control de la ansiedad; en la barrera a los estímulos, aumentando el umbral de respuesta ante los estímulos, ya sean externos o internos; en el funcionamiento autónomo al disminuir la interferencia de lo emocional/afectivo sobre los procesos que conforman la autonomía primaria o secundaria del sujeto (habilidades complejas aprendidas y hábitos en general); en el funcionamiento sintético-integrativo, gracias a la mayor capacidad para poder conciliar las demandas de las diversas estructuras que conforman el aparato psíquico y de éste con la realidad exterior y, finalmente, en el dominio-competencia, aumentando la competencia para interactuar y dominar activamente el medio y el sentimiento de ser competente.

#### Evolución de las defensas

Cuando nos planteamos los objetivos que se debían cubrir en este grupo, siempre tuvimos presente que los síntomas psicopatológicos que observamos en los pacientes no pueden ser explicados sin una comprensión de los modos defensivos que se ponen en marcha ante la irrupción del trauma. Sin olvidar, por supuesto, que estas defensas, que consideramos comunes a to-

dos estos pacientes, deben ser articuladas con aquellas propias de cada uno de los sujetos y propiciadas por su particular estructura psíquica.

Ya hemos mencionado que lo prioritario en estos pacientes, tras la violenta irrupción del trauma externo, es protegerse de la angustia que aquél ocasiona. Creemos que esta circunstancia es la que propicia la puesta en marcha de los fenómenos defensivos de tipo disociativo a los que hemos hecho mención anteriormente. Contrarrestar estos mecanismos profundamente desadaptativos ha sido una de nuestras tareas prioritarias en el desarrollo del trabajo y por ello queremos explicar algunos aspectos de esta evolución a lo largo del proceso grupal.

Hemos trabajado con el esquema desarrollado por Bleichmar (28), que propone una visión amplia del concepto de defensa. Así, afirma que habría que distinguir tres tipos defensivos fundamentales: las defensas de ocultamiento, que corresponderían, sólo en parte, a los tradicionales mecanismos de defensa y que son aquellas que se ponen en marcha ante conflictos entre consciente/inconsciente, pretendiendo mantener apartados de la conciencia pensamientos, deseos o estados afectivos displacenteros y que pueden referirse a un determinado contenido mental o a actividades globales del psiquismo (por ejemplo, en este tipo de pacientes es frecuente observar desactivaciones cognitivas para evitar pensar en los hechos relacionados con el atentado). Las defensas de transformación, es decir, aquellas que el psiquismo pone en marcha con el fin de producir o fabricar a nivel inconsciente fantasías o estados emocionales que contrarresten a los displacenteros. Finalmente, las defensas interpersonales, mediante las que se intenta hacer desempeñar al otro determinadas funciones o identidades para poder, de este modo, mantener el equilibrio propio, que pueden ser de tipo aloplástico si el esfuerzo es para cambiar el mundo externo, o bien, de tipo autoplástico si lo que se transforma es el propio sujeto, ya sea en lo cognitivo, en lo emocional o en ambas áreas a la vez (este tipo de defensas son frecuentes en aquellas personas, como es nuestro caso, que deben adaptarse a medios externos muy traumatizantes).

Aplicando este modelo a la evolución del grupo, hemos podido comprobar cómo de una forma progresiva, a pesar de diversos momentos en los cuales se ha regresado a modos de expresión defensiva anteriores, se ha producido un paulatino reemplazo de las formas en las que los pacientes venían afrontado su angustia.

Al iniciarse el grupo nos encontramos con el predominio de los fenómenos defensivos diso-

ciativos, responsables de una visión escindida de la representación del mundo y del sí-mismo, con sucesivas idealizaciones, desvalorizaciones o negaciones, siempre según la línea divisoria del atentado y sus efectos. Este modo escindido de ver las cosas es regulador de la angustia tanto en una vertiente defensiva de ocultación, como de transformación. Así, al negar, racionalizar, y en definitiva reprimir, aspectos concretos de la realidad, especialmente de los vínculos interpersonales, estas personas evitan la angustia de asumir aspectos inconscientes no deseados de su situación. En ocasiones el ocultamiento les puede llevar a una represión global de todo lo relacionado con el atentado y sus consecuencias, utilizando para ello desactivaciones cognitivas globales, como enormes lagunas de memoria, disminución de la capacidad de atención o concentración, etc. Sin embargo, la escisión también se defiende de la angustia transformando contenidos inconscientes en otros más fácilmente asumibles. En esta vertiente hay que situar fenómenos como la idealización de ideas, personas o situaciones, y la desvalorización de las contrarias, o la asunción de determinadas identidades que hacen más soportable la situación. En definitiva, al hablar de escisión estamos considerando una categoría conceptual compleja, fruto de la articulación de diferentes elementos defensivos.

Unas y otras se han ido modificando a medida que el grupo evolucionaba, lo que ha permitido poder integrar un mayor número de sentimientos y un mejor acercamiento a las situaciones y las personas. En las últimas sesiones del grupo se pudo verbalizar que el mundo era más complejo que la división entre «ellos y nosotros» y, de modo especial, se pudo romper con la identidad de víctima, lo que ha permitido aumentar el repertorio de actuaciones y modos de sentir ante los conflictos cotidianos.

Mención especial merece el modo en que han ido evolucionando las defensas interpersonales, tanto en la vertiente aloplástica como en la autoplástica; en ambos casos se ha producido una sensible disminución de los intentos de modificación global del mundo exterior y de ellos mismos, en su afán de adaptarlo y adaptarse a su particular necesidad de manejo afectivo del otro, ya que son los vínculos interpersonales el factor fundamental que necesitan manejar estas personas. De este modo, se ha propiciado una mejor aceptación e integración de los requerimientos y demandas de ese mundo externo, donde, no lo olvidemos, se mantienen en muchos casos circunstancias sociopolíticas que son claramente displacenteras para estos sujetos.

Se han adquirido a lo largo del grupo, sin ningún género de dudas, nuevos recursos con los cuales afrontar la angustia. Se ha creado una estructura intrapsíquica que permite un mejor afrontamiento de la angustia, una mejoría en la capacidad de apaciguamiento de los afectos displacenteros. Consideramos también que ha habido un cambio en las representaciones inconscientes que generan la angustia, tanto en lo que respecta a la propia imagen de impotencia del sujeto, como la representación del otro en cuanto que agresivo. Se ha podido ir generando un sentimiento de capacidad y se ha pasado de la inseguridad absoluta a crear un sentimiento de confianza.

#### Agradecimientos

A la Asociación de Víctimas del Terrorismo por su inestimable colaboración para la realización de este proyecto.

A M.<sup>a</sup> Luisa Cabanas Arrate, directora del gabinete psicológico de la Asociación de Víctimas del Terrorismo, por el esfuerzo realizado para poner en marcha este trabajo y por su continuo apoyo.

A la Dra. Isabel Millán, de la sección de Estadística del Hospital Puerta de Hierro, por su colaboración en el manejo estadístico.

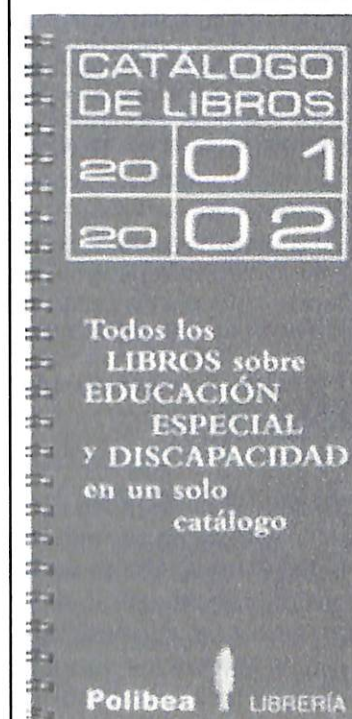
A la Fundación MAPFRE Medicina por concedernos una Ayuda a la Investigación que ha permitido llevar a cabo este trabajo.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. BION W R. *Experiencia en grupos*. Buenos Aires: Paidós, 1979.
2. ANZIEU D. *El grupo y el inconsciente*. Madrid: Biblioteca Nueva, 1986.
3. FOULKES S H. *Psicoterapia Grupo-Analítica*. Barcelona: Gedisa, 1981.
4. GRINBERG L, LANGER M, RODRIGUÉ E. *Psicoterapia del grupo*. Buenos Aires: Paidós, 1974.
5. KAES R. *L'appareil psychique groupal*. París: Dunod, 1976.
6. PICHON-RIVIÈRE E. *El proceso grupal. Del psicoanálisis a la psicología social*. Buenos Aires: Nueva Visión, 1980.
7. VINOGRADOV S, YALOM I. *Guía breve de psicoterapia de grupo*. Barcelona: Paidós, 1996.
8. CASSEL J C. The contribution of the social environment to host resistance. *American J Epidemiol*. 1976; 95: 431-441.
9. MCFARLANE A, VAN DER KOLK B A. Trauma and its challenge to society. En: B A Van der Kolk, A McFarlane, E Weisaeth (eds), *Traumatic Stress*. New York: Guilford Press, 1996.

10. HOROWITZ M J. Psychological response to serious life events En: Y Hamilton, D M Warburton (eds), *Human stress and cognition: an information processing approach*. New York: John Wiley, 1979.
11. HOROWITZ M J, KALTREIDER N. Brief therapy of stress response syndromes. *Psychiatr Clin North Am*. 1979; 2: 365-378.
12. HOROWITZ M J. Stress-response syndromes: a review of posttraumatic and adjustment disorders. *Hosp Com Psychiatry*. 1986; 37: 241-249.
13. ROSENHEIM E, ELIZUR A. Group therapy for traumatic neuroses. *Curr Psychiatr Ther*. 1977; 17: 143-148.
14. BRENDEN J O, MCCANN I L. Combined individual and group therapy for Vietnam veterans. *Int J Group Psychother*. 1981; 31: 367-378.
15. WALKER J I, NASH J L. Group therapy in the treatment of vietnam combat veterans. *International Journal of Psychotherapy*. 1981; 31 (3), 379-389.
16. BROCKWAY S S. Group treatment of combat nightmares in posttraumatic stress disorder. *J Contemp Psychotherapy*. 1987; 17: 270-284.
17. ROZYNKO V, DONDERSHINE H E. Trauma focus group therapy for Vietnam veterans with PTSD. *Psychotherapy*. 1991; 28: 157-161.
18. KOLLER P, MARMAR C R, KANAS N. Psychodynamic group treatment of posttraumatic stress disorder in Vietnam veterans. *Int J Group Psychother*. 1992; 42: 225-246.
19. VAN DER KOLK B A. Terapia de grupo en los trastornos por estrés postraumático. En: H I Kaplan, B J Sadock (eds), *Terapia de grupo*. Panamericana, 1996; 3.<sup>a</sup> ed.
20. KANAS N. Trauma-focused group therapy for patients with post-traumatic stress. *Int J Group Psychother*. 1999; 49: 540-543.
21. HOROWITZ M, WILNER N, ÁLVAREZ W. Impact of Event Scale a measure of subjective stress. *Psychosom Med*. 1979; 41: 209-218.
22. ZILBERG N J, WEISS D S, HOROWITZ M J. Impact of Events Scale: A cross-validation study and some empirical evidence supporting a conceptual model of stress response syndromes. *J Consult Clinical Psychol*. 1982; 50: 407.
23. BELLACK L, GOLDSMITH L. *Metas amplias para la evaluación de las funciones del Yo*. México. Manual Moderno, 1984.
24. DSM-IV. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Masson, 1995.
25. SPIELBERG C D, GORSUCH R L, LUSHENE R E. *STAI Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Self-Evaluation Questionnaire)*. California: Consulting Psychologists Press, 1970.
26. TEA. *STAI Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo. Manual. Adaptación española*. Madrid: TEA, 1988.
27. HAMILTON M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psych*. 1960; 23: 56-62.
28. BLEICHMAR H. *Avances en psicoterapia psicoanalítica. Hacia una técnica de intervenciones específicas*. Paidós, 1997.

#### CATÁLOGO DE LIBROS SOBRE EDUCACIÓN ESPECIAL Y DISCAPACIDAD (2001-2002)



Polibea ha distribuido recientemente entre sus suscriptores el Catálogo de Libros que elabora cada año, como una más de sus publicaciones periódicas (*Revista Polibea, Guía Polibea, Agenda*), con el objeto de proporcionar la más completa y actualizada información sobre el ámbito de las discapacidades y la educación especial.

Este Catálogo es el resultado de una exhaustiva labor de recopilación, selección, clasificación y actualización de todas las publicaciones que, sobre estos temas, van apareciendo en las distintas editoriales de nuestro país. Todas estas tareas, además del diseño y maquetación, son realizadas por personas con deficiencias físicas del Centro Especial de Empleo Polibea.

Afortunadamente se va registrando en nuestro país un creciente interés por aspectos relacionados con el mundo de la discapacidad, que se refleja en un aumento de publicaciones que aparecen sobre estos temas. Polibea ha sido testigo privilegiado de este fenómeno, ya que desde 1990 empezó a confeccionar anualmente un Catálogo de

Libros con el que ofrecer a sus suscriptores (profesionales especializados o personas relacionadas con la discapacidad, centros de educación especial, asociaciones, organismos públicos, etc.) una recopilación de material bibliográfico que pudiera resultarles de utilidad. En la edición de este año se recogen más de 1.200 títulos, seleccionados de entre los fondos de sesenta y cinco editoriales españolas.

Los libros contenidos en el catálogo pueden adquirirse mediante el servicio de librería que Polibea pone a disposición de sus suscriptores y del público en general, solicitándolos por correo ordinario, teléfono, fax o correo electrónico.

Más información en:

LIBRERÍA POLIBEA  
Ronda de la Avutarda, 3  
28043 MADRID  
Tel.: 91 388 93 37  
Fax: 91 759 53 72  
libreria@polibea.com  
www.polibea.com

# Estudio sobre la relación entre morbilidad psiquiátrica y absentismo por incapacidad temporal en una gran empresa

## Analysis on the relationship between psychiatric morbidity and time-off work in a large company in Spain

<sup>1</sup> Grupo de Evaluación en Medicina Psicosocial, Dep. de Neurociencias Universidad de Cádiz  
<sup>2</sup> Psicología Social, Universidad de Cádiz  
<sup>3</sup> Servicios de Medicina de Empresa de Astilleros Españoles S.A. Factoría Puerto Real, Cádiz

Velázquez Martínez R.<sup>1</sup>  
 Guillén Gestoso C.<sup>2</sup>  
 Almorza Daza J. M.<sup>3</sup>  
 Salvador-Carulla L.<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** El objetivo del estudio es evaluar la relación de «caso» psiquiátrico y número de procesos y días de absentismo en la población laboral de trabajadores en situación de Incapacidad Temporal en una empresa de la provincia de Cádiz.

**Métodos:** Se realizó un estudio observacional de prevalencia semestre de «casos» mediante el GHQ-28 y una entrevista psiquiátrica semiestructurada (*Clinical Interview Schedule*), con la inclusión de una variable longitudinal de seguimiento de la muestra durante los dos años posteriores al inicio del estudio.

**Resultados:** De los 114 sujetos en situación de IT (5,4%), 88 aceptaron participar en el estudio. Treinta y tres sujetos (37,5%) presentaron un diagnóstico psiquiátrico, en su mayoría trastornos afectivos (30,68%). Los días totales de absentismo por IT durante los dos años de seguimiento fueron significativamente superiores en el grupo de «casos».

**Conclusiones:** La prevalencia de morbilidad psiquiátrica en el grupo es superior a la referida en la población general y en unidades de asistencia primaria, y resulta similar a la de poblaciones médicas con enfermedades graves. Existe una relación entre «caso» y la duración del absentismo por enfermedad común, lo que pone de relieve la importancia de realización de estudios de detección de patologías psiquiátricas en población laboral junto con el resto de exploraciones físicas habituales.

**Palabras clave:** GHQ-28, salud laboral, trastorno mental, prevalencia.

Velázquez Martínez R, Guillén Gestoso C, Almorza Daza J M, Salvador-Carulla L  
 Estudio sobre la relación entre morbilidad psiquiátrica y absentismo por incapacidad temporal en una gran empresa  
*Mapfre Medicina*, 2002; 13: 46-52

### Correspondencia:

Reyes Velázquez Martínez  
 Área de Psiquiatría y Psicología Médica  
 Departamento de Neurociencias  
 Universidad de Cádiz  
 Plaza Fragela, s/n  
 11003 Cádiz  
 e-mail: reyes.velazquez@uca.es

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to assess the relationship between psychiatric «caseness» and both the largest number of sick-leave spells and sick-leave days in a working population in a company in Cádiz (Spain).

**Methods:** We performed an observational study and explored the six-month prevalence of psychiatric disorders. Assessment instrument included General Health Questionnaire (GHQ-28) and Clinical Interview Schedule (CIS).

**Results:** During the six month period, 114 employees were under sick-leave (5,4%). 88 subjects accepted to participate in the study. Thirty three (37,5%) had a psychiatric diagnosis, mostly affective disorders (anxiety and depression). Psychiatric «cases» showed more sick-leave days during the two years before and the two years after the assessment.

**Conclusions:** The psychiatric morbidity in this sick leave population is higher than in general population and primary care studies; being similar to that found in severe and chronic medical conditions. The high rate of psychiatric problems found in this study and the relationship to days lost of work in a four year period highlights the importance of psychiatric screening in this population.

**Key words:** GHQ-28, occupational-health, mental disorder, prevalence.

Velázquez Martínez R, Guillén Gestoso C, Almorza Daza J M, Salvador-Carulla L  
 Analysis on the relationship between psychiatric morbidity and time-off work in a large company in Spain  
*Mapfre Medicina*, 2002; 13: 46-52

**Fecha de recepción:** 3 de octubre de 2000

### INTRODUCCIÓN

Los problemas relacionados con la salud mental representan hoy en día una de las principales causas de morbilidad en la población general (1). Por otro lado, se ha producido un incremento de los problemas que desde el punto de vista físico (enfermedades cardiovasculares, digestivas, déficits inmunológicos) y psicológico (depresión, ansiedad, insomnio) se relacionan con situaciones de estrés (2, 3). Según un estudio realizado por Hurrell y cols. (4), durante la pasada década, los problemas relacionados con estrés laboral aumentaron considerablemente la demanda de consulta en las unidades de atención primaria de salud. Así, el estrés en general y la patología psiquiátrica en particular, son considerados factores de comorbilidad y de agravamiento de los problemas somáticos que se presentan en el medio laboral (5) y que son abordados de forma prioritaria por los médicos de familia en las unidades de atención primaria.

Por otra parte, la mayoría de los estudios llevados a cabo en medios específicos refieren altas tasas de prevalencia de trastornos psiquiátricos en los trabajadores (6-8). Todo ello da origen a problemas laborales que se prolongan en el tiempo y de difícil estimación en cuanto al impacto económico y social que genera tanto a los trabajadores, a las empresas afectadas (días de trabajo perdidos, descensos en la productividad, alteraciones en la calidad de los servicios, etc.) como al propio sistema de salud (aumento del número de demandas de consulta, utilización de servicios, pruebas complementarias).

En este sentido, el presente estudio pretende contribuir al conocimiento del impacto de la patología psiquiátrica tanto como factor generador de situaciones de incapacidad temporal o como factor de agravamiento o mantenimiento de otras patologías médicas y que son atendidas en las unidades de atención primaria de salud.

### MATERIAL Y MÉTODO

El estudio fue llevado a cabo en la población de sujetos trabajadores en una gran empresa del sector del metal en la bahía de Cádiz. La empresa, dedicada desde comienzos de siglo a la construcción naval, ha sufrido continuos procesos de mejora y reconversión para alcanzar criterios de competitividad en el mercado internacional. En el momento del estudio la plantilla estaba formada

por cerca de 2.100 trabajadores distribuidos entre empleados, operarios, cuadros medios y titulados.

Para la realización del estudio se ha utilizado un diseño híbrido. Se trata de un estudio descriptivo observacional transversal de prevalencia semestral de presencia de diagnóstico psiquiátrico formal («casos») en la población laboral analizada, con la inclusión de una variable longitudinal de recogida del número de procesos por enfermedad común y el número de días de baja acontecidas durante los dos años posteriores al inicio del estudio.

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos: la muestra estuvo compuesta por todos aquellos sujetos que se encontraban en situación de baja por enfermedad común el primer día del estudio, más aquellos sujetos incidentes que en los seis meses siguientes cursaron al menos un parte de baja o confirmación por una situación de Incapacidad Temporal (IT) y que se encontraban bajo el ámbito de aplicación del convenio colectivo vigente en la empresa. En total, 114 sujetos (5,4%) cumplían criterios de inclusión, de los que 26 (22,8%) rechazaron explícitamente participar en el estudio.

En todos los casos se contó con el consentimiento informado del sujeto previo a la realización del estudio.

### Instrumentos de medida

#### Cuestionario de Salud General (GHQ-28)

El cuestionario GHQ-28 fue desarrollado por Goldberg y Blackwell (9) en 1970 como método de identificación de «caso» psiquiátrico no psicótico en la comunidad y en medicina general (10). La forma empleada en nuestro estudio es la versión de 28 ítems, aparecida en 1979 (11) y traducida y validada al castellano por Lobo y cols. (12, 13). Actualmente es el instrumento de *screening* psiquiátrico más ampliamente utilizado en población laboral en sus diferentes versiones (GHQ-60 [14], el GHQ-30 [15, 16], el GHQ-28 [17] y el GHQ-12 [18]).

El uso del GHQ como instrumento de *screening* requiere el estudio de validez predictiva y el establecimiento de un punto de corte para cada población estudiada (19). Para la utilización de este sistema de evaluación se efectuó un estudio previo de adaptación y validación del cuestionario para la población laboral de nuestro análisis que mostró unos índices de Valor Predictivo Positivo (VPP) y Valor Predictivo Negativo (VPN) de 0,85 y 0,86, respectivamente, para un punto de

corte 3/4; es decir, una puntuación igual o inferior a 3 equivaldría a una baja probabilidad de tratarse de caso psiquiátrico, mientras que una puntuación igual o superior a 4 nos alertaría de la posibilidad de disfunción psíquica suficiente para establecer un diagnóstico psiquiátrico formal\*.

**Clinical Interview Schedule (CIS)**

Diseñada por Goldberg y cols. (20) en 1970, el CIS es una entrevista semiestructurada de carácter general que exige su administración por parte de un entrevistador cualificado. En la entrevista se recoge información psicopatológica detallada referida a lo acontecido en las últimas semanas sobre una lista de síntomas concretos puntuados según escalas tipo Likert. Esta primera parte se denomina «trastornos subjetivos» (*reported symptoms*) y constituye la sección I del instrumento. En la sección II el entrevistador toma una parte mucho más activa. Esta parte se denomina «trastornos objetivos» (*manifest abnormalities*) y en ella el entrevistador evalúa, según impresión clínica, elementos psicopatológicos. Esta entrevista ha sido utilizada en estudios epidemiológicos (21) y en el estudio de evaluación de psicopatología concomitante en pacientes con patologías médicas (22). Asimismo el CIS ha sido empleado previamente para la evaluación psiquiátrica en población laboral (23).

**Procedimiento**

Todos los sujetos fueron citados por los servicios médicos de la empresa con un intervalo máximo de 15 días con posterioridad a la entrega del parte de baja o confirmación por una situación de enfermedad común.

Cuando el sujeto rechazaba participar en el estudio se anotaban sus datos sociodemográficos y laborales así como las características incluidas en la ficha médica. En el resto de sujetos, un evaluador experimentado cumplimentó una entrevista psiquiátrica de 30 a 60 minutos de duración, se le asignaba un código de diagnóstico psiquiátrico y se le daba una explicación estandarizada para la cumplimentación del GHQ-28. En el caso de tres sujetos con problemas de lecto-escritura, el GHQ-28 fue administrado por un evaluador independiente al entrevistador anterior. Posteriormente,

\* VELÁZQUEZ R. *Morbilidad psiquiátrica e incapacidad laboral transitoria en la industria naval* (tesis doctoral). Cádiz: Universidad de Cádiz, 1993.

un auxiliar consignaba en la historia de cada sujeto, las características sociodemográficas y laborales, así como el diagnóstico médico y el código de diagnóstico psiquiátrico.

**Análisis estadístico**

La relación entre las diferentes variables del estudio se ha realizado mediante pruebas estadísticas no paramétricas. Para comprobar la asociación entre las variables del estudio y la presencia de un diagnóstico psiquiátrico («caso», «no caso») se ha realizado un análisis de regresión logística y cálculo de las *odds ratio*.

Para el tratamiento de las variables del estudio, éstas se agruparon en cuatro familias: variables sociodemográficas (edad, estado civil, número de hijos, estudios realizados), variables laborales (profesión, antigüedad, categoría), variables relacionadas con la enfermedad (diagnóstico médico, días de ILT, procesos ILT) y variables psiquiátricas (puntuación GHQ total y por escalas, puntuación en el CIS total y por sección, criterios de «caso»). Se consideró como variable dependiente la presencia de «caso» psiquiátrico.

**RESULTADOS**

La muestra del estudio consta de 88 sujetos, exclusivamente varones, con una edad media de 42,17 ± 6,86 años, la mayoría de los cuales estaban casados (84,82%). La media de antigüedad en la empresa fue superior a 15 años para 51 sujetos (57,95%), mientras que tan sólo el 10,23% llevaban vinculados laboralmente a la empresa un tiempo inferior. Con respecto a la categoría profesional, el grupo más representativo fue el de oficiales de primera (35,23%), mientras que, a excepción de tres sujetos, el resto desempeñaban puestos de trabajo con categoría profesional inferior. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a variables sociodemográficas y laborales con respecto al grupo de sujetos que rechazaron participar en el estudio (casos perdidos).

Las causas médicas que constaban como motivo de la situación de IT se describen en la Figura 1. Fueron las enfermedades infecciosas (34,09%) seguidas de las osteoarticulares (31,82%) las más frecuentes en la muestra del estudio. La patología psiquiátrica, como diagnóstico primario, fue motivo de incapacitación temporal para el 4,55% de la muestra del estudio.

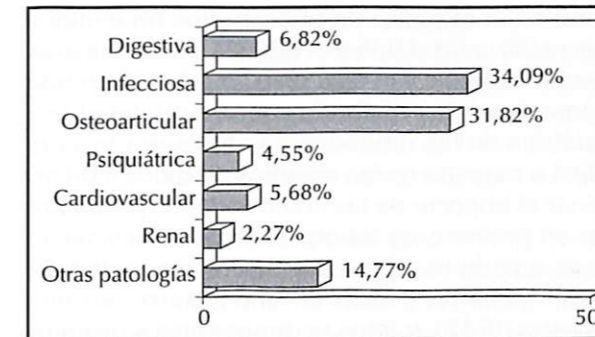


Figura 1. Distribución de los diagnósticos médicos en la muestra.

En cuanto a características psiquiátricas, 33 sujetos (37,5%) cumplían criterios DSM-IV para ser considerados «casos psiquiátricos», 27 de los cuales (30,68%) fueron trastornos afectivos. Con referencia al diagnóstico principal, 14 sujetos fueron diagnosticados de trastorno del estado de ánimo,

nueve de los cuales cumplían criterios para el diagnóstico de depresión mayor. Doce sujetos recibieron un diagnóstico de trastorno de ansiedad. Otros diagnósticos psiquiátricos fueron realizados en seis sujetos (6,82%) del estudio. La descripción de los diagnósticos principales y de los diagnósticos asociados se refleja en la Tabla I.

Los resultados del análisis de regresión logística y cálculo de las *odds ratio* se muestran en la Tabla II, en la que se observa como las variables «estado civil», «diagnóstico médico» y «puntuación total en el GHQ-28» formarían un modelo que se asociaría a una mayor probabilidad de diagnóstico psiquiátrico.

**Relación entre absentismo por incapacidad transitoria y morbilidad psiquiátrica**

Desde el primer día de inicio del estudio hasta transcurridos los dos años de seguimiento se re-

Tabla I. Descripción de los diagnósticos psiquiátricos principales y asociados en la muestra

| Diagnóstico principal                       | Diagnóstico asociado |  |
|---|----------------------|--|
| TRASTORNOS AFECTIVOS (30,68%)               |                      |  |
| TRASTORNOS DEL ESTADO DE ÁNIMO              |                      |  |
| <b>Depresión mayor</b>                      | 9 (10,23%)           | No diagnóstico asociado 4 (4,55%)              |
| Episodio único                              | 5                    | Trastorno por ansiedad generalizada 3 (3,41%)  |
| Episodio recurrente                         | 4                    | Fobia simple 1 (1,14%)                         |
|   |                      | Trastorno de personalidad (obsesivo) 1 (1,14%) |
| <b>Distimia</b>                             | 5 (5,68%)            | No diagnóstico asociado 3 (3,41%)              |
|   |                      | Trastorno por ansiedad generalizada 1 (1,14%)  |
|   |                      | Fobia simple 1 (1,14%)                         |
| TRASTORNOS POR ANSIEDAD                     |                      |  |
| <b>Trastornos por ansiedad generalizada</b> | 11 (12,5%)           | No diagnóstico asociado 6 (6,82%)              |
|   |                      | Trastorno depresivo 2 (2,27%)                  |
|   |                      | Insomnio primario 1 (1,14%)                    |
|   |                      | Trastorno de personalidad (obsesivo) 2 (2,27%) |
| <b>Fobia simple</b>                         | 1 (1,14%)            | No diagnóstico asociado 1 (1,14%)              |
| TRASTORNOS ADAPTATIVOS                      |                      |  |
| <b>Con síntomas de ansiedad</b>             | 1 (1,4%)             | No diagnóstico asociado 1 (1,14%)              |
| OTROS TRASTORNOS (6,82%)                    |                      |  |
| TRASTORNOS SOMATOFORMES                     |                      |  |
| <b>Hipocondría</b>                          | 3 (3,40%)            | No diagnóstico asociado 2 (2,27%)              |
|   |                      | Trastorno de personalidad (obsesivo) 1 (1,14%) |
| TRASTORNOS POR ABUSO DE SUSTANCIAS          |                      |  |
| <b>Abuso de alcohol</b>                     | 1 (1,14%)            | No diagnóstico asociado 1 (1,14%)              |
| TRASTORNOS DEL SUEÑO                        |                      |  |
| <b>Insomnio primario</b>                    | 1 (1,14%)            | No diagnóstico asociado 1 (1,14%)              |
| TRASTORNOS PSICÓTICOS                       |                      |  |
| <b>Esquizofrenia indiferenciada</b>         | 1 (1,14%)            | No diagnóstico asociado 1 (1,14%)              |

**Tabla II. Análisis de regresión logística de las distintas variables del estudio en función de la presencia de «caso»**

| Variable predictora         | 95% I.C.*       |                 | Odds ratio | 95% I.C.        |                 |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|------------|-----------------|-----------------|
|                             | Límite inferior | Límite superior |            | Límite inferior | Límite superior |
| Soltero-separado/divorciado | 1,08            | 4,74            | 20,77      |                 |                 |
| Enfermedad cardiovascular   | 2,62            | 31,92           | 385,68     |                 |                 |
| Enfermedad osteoarticular   | 1,43            | 7,15            | 35,74      |                 |                 |
| Enfermedad infecciosa       | 1,69            | 8,64            | 44,21      |                 |                 |
| P.T.** GHQ-28               | 1,57            | 2,00            | 2,55       |                 |                 |

\* I.C.: intervalo de confianza

\*\* P.T.: puntuación total

gistraron en el grupo del estudio un total de 131 procesos de baja por enfermedad común con un total de 6.376 días de trabajo perdidos.

Del total de los 131 procesos de enfermedad común registrados, 58 (44,48%) de ellos correspondían al grupo de «no casos» ( $N = 55$ ) mientras que los 59 procesos restantes (45,52%) habían sido registrados por los 33 sujetos incluidos dentro del grupo de «casos». No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas para ambos grupos aunque se observa una tendencia a un mayor número de procesos de enfermedad para los «casos» ( $X = 1,78$ ) que para los «no casos» ( $X = 1,05$ ).

En cuanto a los 6.376 días de trabajo perdido por enfermedad común, 3.449 (54,1%) correspondían a los 33 sujetos que habían recibido algún tipo de diagnóstico psiquiátrico, mientras que los 2.927 días restantes (45,9%) se agrupaban entre los 55 sujetos incluidos en el grupo de «no casos». Las diferencias encontradas para ambos grupos («casos» y «no casos») fueron estadísticamente significativas ( $p = 0,0001$ ). Así, la media de ausencia por enfermedad común en el grupo de «no casos» fue de 53,2 días de ausencia durante el período de observación, mientras que para el grupo de sujetos que habían recibido un diagnóstico psiquiátrico la media es de 104,5 días de ausencia.

## DISCUSIÓN

La prevalencia de trastornos psiquiátricos en la muestra del estudio resultó ser del 0,37. Esta tasa es superior a la referida para la población ge-

neral en la mayoría de los estudios recientes y que oscila entre el 0,15 y el 0,19 (24, 25). Asimismo, resulta superior a la tasa de 0,25 referida en una extensa revisión realizada sobre morbilidad psiquiátrica en las unidades de atención primaria (26). La mayoría de los estudios dirigidos a determinar el impacto de las enfermedades psiquiátricas en poblaciones laborales específicas señalan tasas superiores a las referidas en comunidad general. McGrath y cols. (8) encontraron en una muestra de 171 sujetos pertenecientes a distintas familias profesionales, tasas de prevalencia superiores al 0,31. Otros estudios han tratado de demostrar que durante períodos de conflictividad en la empresa (sobrecarga de trabajo, falta de expectativas, negociaciones de convenios), los índices de prevalencia pueden ser superiores al 0,5 (6). Así una menor satisfacción con las condiciones de trabajo sería un indicador de alerta ante problemas psicológicos en los trabajadores (27). Por otro lado, Jenkins y cols. (7), en un estudio de doble fase en el que se empleó el cuestionario GHQ-28 y la entrevista CIS y realizado entre periodistas británicos, encontraron una tasa de prevalencia de patología psiquiátrica del 0,38.

En cuanto a la relación entre las distintas variables del estudio y la presencia de «caso», el modelo resultante tras la realización del análisis de regresión logística sugiere, en primer lugar, una asociación entre el diagnóstico médico y la variable dependiente. Así, la probabilidad de encontrar patologías cardiovasculares en el grupo de «casos» es 32 veces superior que en el grupo de «no casos». Con respecto a las patologías osteoarticulares e infecciosas la probabilidad es 6,64 y siete veces superior respectivamente. Estos datos concuerdan con una revisión efectuada en pacientes con enfermedades médicas crónicas con una prevalencia media de trastornos psiquiátricos (enfermedades respiratorias) (26), y con los que señalan una tasa alta de prevalencia de «casos psiquiátricos» entre los enfermos cardiovasculares y una tasa moderada entre los pacientes con patología osteoarticular (28). Otra variable que integra el modelo es el estado civil. Las categorías «soltero» y «separado/divorciado» se asocian a la variable dependiente de forma que la probabilidad de ser «caso» es casi cinco veces superior que para el grupo de «casados». Por último, integra el modelo la puntuación total del GHQ-28 que se asocia con la variable con una *odds ratio* igual a dos, es decir, por cada punto superior en la escala, la probabilidad de ser «caso» será casi dos veces superior. Con estos resultados parece existir indicios de la adecuación en nuestra muestra del estudio del GHQ-28 como instrumento de

*screening* lo que plantea la posibilidad de nuevos estudios que confirmen este resultado en esta población. Esto concuerda, por otro lado, con los estudios que han puesto de manifiesto la idoneidad de este instrumento de *screening* como método de identificación de estrés en poblaciones diversas (29)\*\*.

No obstante, los resultados encontrados en este análisis deben ser valorados con cautela al tratarse de un estudio de prevalencia semestre en el que no se ha realizado un seguimiento de los pacientes entrevistados, lo que limita la extrapolación de estos resultados a poblaciones afines.

En cuanto al período de baja temporal por enfermedad común, se aprecia un mayor número de días de ausencia en los sujetos con un diagnóstico formal psiquiátrico que en los «no casos». Estos resultados concuerdan con un reciente estudio que pone de manifiesto la relación entre trastornos psiquiátricos y altos niveles de estrés psíquico con respecto al número de días de trabajo perdidos (30). Asimismo, la patología psiquiátrica oculta o no diagnosticada se ha revelado en otra como determinante de días de trabajo perdidos (31). Con respecto al número total de bajas registradas no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos. La diferencia encontrada con respecto al aumento de días de baja pero no con respecto al número de procesos resulta similar a los hallazgos de Jenkins (23).

Estos resultados ponen de manifiesto la importancia de la inclusión de variables psicopatológicas junto con el resto de exploraciones físicas que se realizan habitualmente a los trabajadores (32, 33). En la población laboral, la falta de valoración de estas variables tiene una múltiple causalidad. Por un lado, las ideas restrictivas respecto a la salud laboral en la que no se tiene en cuenta una visión integral del individuo que incluya factores psicosociales como potencialmente nocivos para la salud. Por otro lado, la escasez de expertos en los servicios de medicina de empresa cuya formación les permita aplicar adecuadamente programas de prevención y diagnóstico en medicina psicosocial. A esta situación cabe añadir la escasez de métodos objetivos para la detección y seguimiento de problemas psiquiátricos. Para ello, el GHQ-28 resulta ser un instrumento de detección adecuado tanto por sus condiciones de aplicación como por la alta sensibilidad de la prue-

\*\* SALVADOR L. *Morbilidad psiquiátrica en pacientes oncológicos* (tesis doctoral). Zaragoza: Universidad de Zaragoza, 1987.

# *Ibid.* nota pág. 48.

ba, lo que nos facilita la detección de «casos probables»#. El empleo de entrevistas semiestructuradas aporta información útil para el establecimiento de diagnósticos psiquiátricos formales. Así la entrevista CIS y su versión revisada (CIS-R) (34) son ampliamente utilizadas en poblaciones laborales. Por otro lado resulta igualmente idóneo el empleo, junto con las técnicas de *screening*, de una historia clínica laboral y ocupacional realizada por especialistas en salud laboral con amplios conocimientos acerca del funcionamiento y organización de las empresas (35). Todo ello debe estar dirigido a la reducción de los índices de absentismo empresarial, a la mejora de la calidad de los productos y servicios y a la elaboración de programas de salud laboral integral en los que se incluyan la valoración de aspectos psicosociales como paso imprescindible de cara a conseguir una mejora de la calidad de vida de los trabajadores.

## BIBLIOGRAFÍA

1. BOURBONNAIS R, VEZINA M. La sante mentale des cols blancs et l'environnement psychosocial du travail. *Sante Ment Que.* 1995; 20 (2): 163-184.
2. BOYCE W T, CHESNEY M, ALKON A, TSCHANN J M, ADAMS S, CHESTERMAN C, cols. Psychobiologic reactivity to stress and childhood respiratory illnesses: results of two prospective studies. *Psychosom Med.* 1995; 57: 411-422.
3. WILDER R L. Neuroendocrine-Immune system interactions and autoimmunity. *Ann Rev Immunol.* 1995; 13: 170-175.
4. HURRELL J J, MURPHY L R. Occupational stress intervention. *Am J Ind Med.* 1996; 29 (4): 338-341.
5. SPERRY L. *Psychiatry consultation in the workplace.* Washington: American Psychiatry Press Inc, 1994.
6. MCBRIDE A, LANCEE W, FREEMAN S. The psychosocial impact of a labour dispute. *Journal of Occupational Psychology.* 1981; 54: 125-133.
7. JENKINS R, MACDONAL A, MURRAY J, STRATHDEE G. Minor psychiatric morbidity and the treat of redundancy in a professional group. *Psychological Medicine.* 1982; 10: 751-757.
8. MCGRATH A, REID N, BOORE J. Occupational stress in nursing. *International Journal of Nursing Studies.* 1989; 26: 343-358.
9. GOLDBERG D P, BLACKWELL B. Psychiatric illness in general practice: a detailed study using a new method of case identification. *British Medical Journal.* 1970; 2: 439-443.
10. GOLDBERG D P. *The detection of psychiatric illness by questionnaire.* London: Oxford University Press, 1972.
11. GOLDBERG D P, HILLER V F. A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychological Medical.* 1979; 9: 135-145.

12. LOBO A, PÉREZ-ECHEVARRÍA M J, ARTAL J, MIRANDA M, RUBIO M, BUENO J. Sensibilidad, especificidad y utilidad del GHQ de 28 ítems en escalas: estudio experimental en nuestro medio. *Actas del Congreso de la Sociedad Nacional de Psiquiatría*. Jaca (Huesca): Sociedad Nacional de Psiquiatría, 1983; 65-70.
13. LOBO A, PÉREZ-ECHEVARRÍA M J, ARTAL J. Validity of the scaled version of the General Health Questionnaire (GHQ-28) in spanish population. *Psychological Medicine*. 1986; 16: 135-140.
14. MORI T, KAGEYAMA T. A cross-sectional survey on mental health and working environment of hospital nurses. *Sangyo Eiseigaku Zasshi*. 1995; 37 (2): 135-142.
15. SHIGEMI J, MINO Y, TSUDA T, BABAZONO A, AOYAMA H. The relationship between job stress and mental health at work. *Ind Health*. 1997; 35 (1): 29-35.
16. STANSFELD S A, FUHRER R, HEAD J, FERRIE J, SHIPLEY M. Work and psychiatry disorder in the Whitehall II Study. *J Psychosom Res*. 1997; 43 (1): 73-81.
17. GARRIDO-RODRÍGUEZ P, CASTILLO I, BENAVIDES F G, RUIZ-PÉREZ I. Situación laboral y salud mental. Resultados de un estudio transversal. *Gaceta Sanitaria*. 1994; 8 (42): 128-132.
18. IRIE M, MIYATA M, NAGATA S, MISHIMA N, IKEDA M, HIRAYAMA S. Psychosocial evaluation on the correct recollection of periodic medical checkups of workers. The ratio of correctly recalled results of medical checkups. *Sangyo Eiseigaku Zasshi*. 1997; 39 (6): 193-202.
19. GOLDBERG D P. Identifying psychiatric illness among general medical patients. *British Medical Journal*. 1985; 291: 161-162.
20. GOLDBERG D P, COOPER B, EASTWOOD M R, KEDWARD H B, SHEPHERD M. A standardized psychiatric interview for use in community survey. *Br J Prev Soc Med*. 1970; 24: 18-23.
21. MUÑOZ P E, CRESPO M D. Estudio de la prevalencia de trastornos psiquiátricos en un departamento hospitalario de medicina interna. *Revista de Psiquiatría y Psicología Médica*. 1978; 8: 481-502.
22. ARIAS BAL M A, VÁZQUEZ-BARQUERO J L, PEÑA C, MIRO J, BERCIANO J A. Psychiatric aspects of multiple sclerosis. *Acta Psychiatrica Scand*. 1991; 83: 292-296.
23. JENKINS R. Sex differences in minor psychiatric morbidity. *Psychological Medicine Monograph n.º 7*. Cambridge University Press, 1985.
24. WELLS K B, STEWARD A, YAYS R D. The functioning and well-being of depressed patients: results from the medical outcomes study. *JAMA*. 1989; 272 (7): 914-918.
25. RAJMIL L, GISPERT R, ROSET M, MUÑOZ P E, SEGURA A. Prevalencia de trastornos mentales en la población general de Catalunya. *Gaceta Sanitaria*. 1998; 12: 153-159.
26. SALVADOR L, LEONSEGUI I. Diagnóstico y tratamiento psiquiátrico del paciente crónico en unidades de asistencia primaria. En: *El paciente crónico y la Medicina Primaria*. Madrid: Ed. Fundación Valgrande, 1992; 114-138.
27. STANSFELD S A, NORTH F M, WHITE I, MARMOT M G. Work characteristics and psychiatric disorder in civil servants in London. *J Epidemiol Community Health*. 1995; 49 (1): 48-53.
28. WELLS K B, GOLDING J M, BURNAM M A. Psychiatric disorder in a sample of the general population with and without chronic medical condition. *Am J Psychiatry*. 1988; 145: 976-981.
29. FRANK R G, KAMLET M S. Economic aspects of patients of mental health care: cost variation by setting. *General Hospital Psychiatry*. 1990; 12: 11-18.
30. KOUZIS A C, EATON W W. Psychopathology and the development of disability. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1997; 32: 379-386.
31. HENSING G, SPAK F. Psychiatric disorders as a factor in sick-leave due to other diagnoses. A general population-based study. *Br J Psychiatry*. 1998; 172: 250-256.
32. EZOE S, MORIMOTO K. Quantitative assessment of stressors and stress reaction: a review. *Sangyo-Igaku*. 1994; 36 (6): 397-405.
33. VENTURA I. Valoración psicopatológica de una población laboral activa. *MAPFRE MEDICINA*. 1998; 9 (2): 105-114.
34. LEWIS G, PELOSI A J, ARAYA R, DUNN G. Measuring psychiatric disorder in the community: a standardized assessment for use by lay interviewers. *Psychological Medicine*. 1992; 22: 465-486.
35. SPERRY L, JEFFREY K, STEPHEN H. Workplace mental health consultation: a primer of organizational and occupational psychiatry. *General Hospital Psychiatry*. 1994; 16: 103-111.

## Trombofilias y trombosis venosa profunda

### *Thrombophilia and deep vein thrombosis*

Departamento de Cirugía  
Facultad de Medicina  
Universidad de Salamanca

Gómez Castro S.  
Lozano Sánchez F. S.  
Alberca Silva I.  
López Sánchez M. L.  
Gómez Alonso A.

#### RESUMEN

En esta publicación los autores presentan: primero, una actualización del tema. Después de una introducción, se expone el concepto y las características de las trombofilias, una clasificación de las mismas y se pormenoriza el estudio de la antitrombina III y del sistema de la proteína C, de los factores V y II, la hiperhomocitemia y del síndrome antifosfolípido. Asimismo se presentan las asociaciones posibles de diversas situaciones trombofílicas. El segundo apartado destacado son las consideraciones prácticas del tema expuesto. Y finalmente, se expone la experiencia de los autores.

**Palabras clave:** Trombosis venosa profunda, enfermedad tromboembólica venosa, trombofilias.

Gómez Castro S, Lozano Sánchez F S, Alberca Silva I, López Sánchez M L, Gómez Alonso A  
Trombofilias y trombosis venosa profunda  
*Mapfre Medicina*, 2002; 13: 53-62

#### Correspondencia:

Francisco S. Lozano Sánchez  
Departamento de Cirugía  
Facultad de Medicina  
Universidad de Salamanca  
Avda. Alfonso X Sabio, s/n  
37007 Salamanca  
E-mail: lozano@gugu.usal.es

#### ABSTRACT

This paper first includes an update on the subject. After an introduction, the authors discuss the concept and characteristics of thrombophilias and their classification, and make a detailed study of antithrombin III and the protein C system, factors V and II, hyperhomocysteinemia and the antiphospholipid syndrome. The potential associations of various thrombophilic conditions are also discussed, as well as practical considerations about the subject. Finally, the experience of the authors is discussed.

**Key words:** Deep vein thrombosis, venous thromboembolic disease, thrombophilia.

Gómez Castro S, Lozano Sánchez F S, Alberca Silva I, López Sánchez M L, Gómez Alonso A  
Thrombophilia and deep vein thrombosis  
*Mapfre Medicina*, 2002; 13: 53-62

Fecha de recepción: 20 de agosto de 2000

#### NOTA DE PRENSA

### Premios Reina Sofía 2001, de Rehabilitación y de Integración

El jueves 20 de diciembre de 2001 se produjo el fallo de los Premios Reina Sofía 2001, de Rehabilitación y de Integración. El galardón para las candidaturas españolas ha sido otorgado a Disminuidos Físicos de Aragón y, en el apartado de candidaturas iberoamericanas, el Premio fue concedido a la Corporación Alberto Arango Restrepo —CEDER—, de Manizales, Colombia.

**INTRODUCCIÓN**

Entendemos por enfermedad tromboembólica venosa (ETV) al proceso caracterizado por la coagulación de la sangre en el interior de las venas (trombosis) junto a la posible consecuencia del desprendimiento, desplazamiento y fijación en el pulmón de la totalidad o de un fragmento del coágulo (embolia). Así ponemos en evidencia el importante carácter evolutivo de la trombosis de las venas profundas (TVP), llamando la atención sobre el hecho, a veces fatal, de la embolia pulmonar (EP). Dicho de otro modo, la ETV une conceptualmente la TVP con su más peligrosa eventualidad clínica, la EP.

La ETV es la tercera causa de mortalidad cardiovascular tras la cardiopatía isquémica y los accidentes cerebrovasculares. Su permanente actualidad radica en: 1) su frecuencia, 2) la citada gravedad (EP fatales), 3) secuelas (síndrome post-trombótico y/o restricción del árbol pulmonar), y 4) sus implicaciones socioeconómicas.

Desde el año 1856 se consideran situaciones favorecedoras de TVP los factores descritos por Virchow: parietal, hemodinámico y sanguíneo. Sin embargo, los actuales conocimientos los enfocan de una forma muy distinta. En principio hay que destacar la gran interrelación entre todos ellos (etiología multifactorial). El presente trabajo revisa el factor sanguíneo a través del estudio de las trombofilias.

**ESTADO ACTUAL DEL TEMA: TROMBOFILIAS**

En un libro publicado por nosotros sobre la ETV (año 1991) (1) decíamos: «existe un listado de raros trastornos hereditarios que a través de la hipercoagulabilidad predisponen a la ETV». En el momento actual las cosas han cambiado tanto que los factores genéticos pueden estar implicados en la patogenia, de al menos, el 30% de las TVP (2).

En la década de los ochenta, el 55% de nuestras TVP eran catalogadas como idiopáticas. Hoy sabemos que muchas de esas se relacionan con situaciones de trombofilia. Estos nuevos conocimientos están obligando a modificar nuestra conducta profiláctica (primaria o secundaria) ante la ETV.

El concepto de trombofilia es una especial tendencia a la trombosis. Puede ser congénita o adquirida.

Las trombofilias congénitas, las de mayor interés actual, se definen como una especial tendencia genética a la trombosis. Pueden existir formas hereditarias/familiares. Una definición más exacta de trombofilia congénita sería aquella que contempla la mutación específica de genes que codifican diferentes proteínas implicadas en el sistema hemostático.

Las características de las trombofilias congénitas son:

- Trombosis venosa (> 90% de los casos). Es posible la trombosis arterial.
- Frecuente aparición a edades tempranas (< 45 años).
- Episodios de repetición (> 50%).
- Historia familiar de trombosis.
- Localizaciones inusuales de las trombosis (por ejemplo, mesentérica).
- Intensidad desproporcionada al estímulo.

Otras condiciones asociadas con trombofilias familiares son:

- Necrosis cutáneas asociadas a anticoagulantes orales.
- *Púrpura fulminans* (neonatos).
- Pérdidas fetales recurrentes (por trombosis de la placenta).

La clasificación de las trombofilias es:

a) Genotípicas/fenotípicas: déficit antitrombina III (descrito en 1965); déficit de proteína C (1980); déficit de proteína S (1981); resistencia a la proteína C activada (fenotipo) (1993); hiperhomocisteinemia (1994); factor V Leiden (1994); factor II 20210 A (1996); factor V Cambridge (1998); factor V Hong-Kong (1998).

b) Fenotipo dudoso (alteraciones del): fibrinógeno, plasminógeno, cofactor de la heparina, PAI y tPA, EPI.

c) Adquirido: síndrome antifosfolípido.

**Antitrombina III y sistema de la proteína C**

La formación de la trombina (proteína que forma el coágulo) está modulada por la acción de diversas proteínas naturales, que actúan como inhibidores fisiológicos de la coagulación: antitrombina III o cofactor de la heparina, proteína C y su cofactor la proteína S. También el sistema reticuloendotelial y la trombosmodulina contribuyen a reducir la trombina circulante.

Las denominadas antitrombinas (AT) son glicoproteínas que inhiben la coagulación sanguínea. Se han descrito al menos seis, siendo la prin-

cipal la AT-III con idéntica actividad al cofactor de la heparina y que actúa a distintos niveles por unión con la heparina. Un déficit de AT-III (ausencia por error innato del metabolismo o falta de su función aunque esté presente en el plasma como proteína aberrante) puede dar lugar a cuadros de trombosis. El déficit de AT-III en homocigotos es incompatible con la vida.

Al igual que la AT-III, el sistema de la proteína C (y su cofactor la proteína S) también son inhibidores fisiológicos de la coagulación (Figura 1). Su déficit ocasiona trombosis. También se relacionan con las necrosis cutáneas inducidas por anticoagulantes orales. En neonatos homocigotos, su déficit ocasiona la temida *Púrpura fulminans*.

De forma muy resumida se puede decir que existen varios tipos de alteraciones: AT-III (I-clásica, II-RS, II-HBS y II-EP), proteína C (I-clásica y II-variantes) y para la proteína S (tipos I-clásica, II y III).

Una revisión de la literatura (31 estudios), efectuada por Van den Belt y cols (1997), presenta los siguientes resultados: 1) baja prevalencia de estas trombofilias; 2) alta relación con la aparición de TVP (media del 47,2%), y 3) elevada recurrencia de TVP (media del 64%) (Tabla I).

En este mismo orden de ideas, la trombosmodulina (proteína de membrana, expresada sobre las células del endotelio vascular) actúa como cofactor de la trombina en la activación de la proteína C y cuyo papel es importante en el proceso de la coagulación (Figura 1). Es evidente que la función anticoagulante del sistema de la proteína C es básico en la prevención de la ETV, por ello una supuesta alteración de este cofactor con déficit en su función o una expresión genética reducida o

inadecuada podría constituir una anomalía favorecedora de TVP. Aunque raros, existen portadores homocigotos con mutaciones del gen de la trombosmodulina (4).

**Factor V**

El factor V (Figura 1) es una cadena glicoproteica de 2.196 aminoácidos, que presenta una organización en varios dominios (A1-A2-B-A3-C1-C2). La trombina activa el factor V (factor Va) al actuar en tres posiciones: 709, 1018 y 1545. La proteína C activa actúa sobre el factor Va sobre las posiciones 306, 506 y 679, para inducir inactivación del mismo (factor Vi) (Figura 2).

En el año 1993 se describe la resistencia a la proteína C activa —RPCa— (fenotipo) y un año más tarde se conoce la alteración genética más frecuente relacionada con dicha resistencia (factor V Leiden). En la actualidad, la RPCa es considerada como el factor trombofílico con mayor implicación en la ETV (5) (Tabla II).

**TABLA I. Déficit de antitrombina III, proteína C o S y episodios de TVP\***

| Déficit | N.º estudios | Frecuencia de TVP | Recurrencia |
|---------|--------------|-------------------|-------------|
| AT-III  | 17           | 39,3%             | 66,7%       |
| PC      | 8            | 58,0%             | 72,4%       |
| PS      | 6            | 53,8%             | 56,0%       |

\* Modificado de Van den Belt y cols (1997).

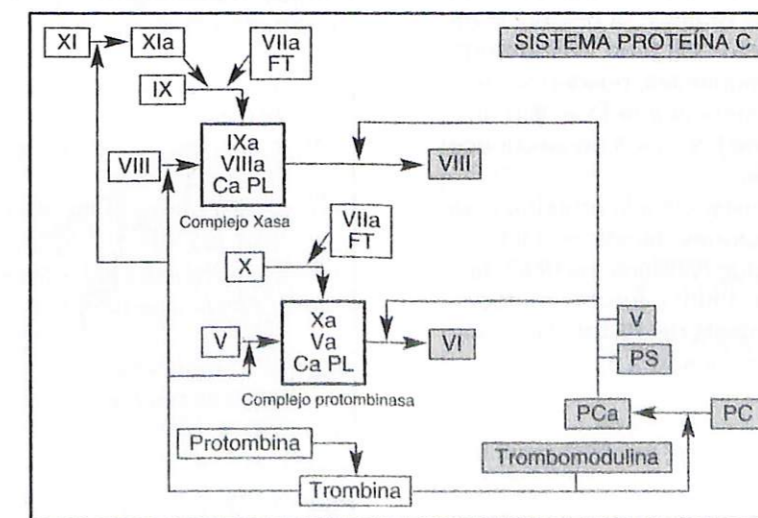


Figura 1. Esquema de la coagulación y del sistema de la proteína C.

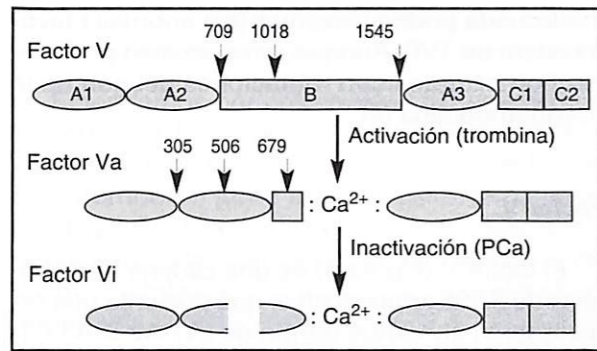


Figura 2. Activación e inactivación del factor V (modificado de Dahlbäck y cols, 1996).

TABLA II. Frecuencia de diferentes estados tromboticos\*

| Defecto                         | Población sana (%) | Población con TVP (%) |
|---------------------------------|--------------------|-----------------------|
| Resistencia PCa/factor V Leiden | 3-6                | 20                    |
| Protrombina 20210 A             | 1-2                | 6                     |
| Déficit proteína C              | 0,2                | 3                     |
| Déficit proteína S              | 0,1                | 1-2                   |
| Déficit antitrombina III        | 0,02               | 1                     |
| Disfibrinogenemia               | < 0,01             | < 0,1                 |
| Mutaciones trombomodulina       | < 0,01             | < 0,1                 |

\* Makris y cols, 1997.

Si bien la mayoría de las veces, el responsable de la RPCa es una anomalía genética, un 15% de todos los casos no se deben a mutaciones. Otras circunstancias como el embarazo, el puerperio, la toma de anticonceptivos orales o la presencia de valores elevados del factor VIII (von Willebrand), que actúan como procoagulantes, pueden ser responsables de esta resistencia a la PCa. Sin embargo, sólo en un 16% de los casos no se conoce el factor responsable (6).

Generalmente, la resistencia a la proteína C se asocia a diversas mutaciones genéticas: factor V Leiden, factor V Cambridge (Williamson, 1998), factor V Hong Kong (Chan, 1999) y futuras mutaciones por describir. La síntesis del factor V es codificada por un gen del cromosoma 1.

Factor V Leiden

En la mayoría de los casos en que se detecta una RPCa, ésta es debido a una mutación puntual

en el gen del factor V, debido a una transición de G por A en el nucleótido 1691 (G1691A) en el exón 10, que ocasiona una sustitución del aminoácido arginina por glutamina en la posición 506 (Arg 506 --- > Gln). Es lo que conocemos como factor V Leiden y que constituye la alteración genética que más frecuentemente contribuye a un estado de trombofilia.

Se produce así una síntesis anómala del factor V resistente a la degradación por la proteína C y se genera un estado de hipercoagulabilidad. Ello supone un riesgo entre 5-10 veces para sufrir una TVP en pacientes heterocigotos, aun en ausencia de otros factores. Como luego ampliaremos, la presencia de otros factores predisponentes a ETV (adquiridos o congénitos) aumenta aún más el riesgo. El tipo de herencia de esta alteración es autosómico dominante, habiéndose identificado individuos homocigotos (una de cada 5.000 personas) cuyo riesgo de TVP es 91 veces superior a la población normal (7, 8) (Figura 3).

También es necesario conocer como existen diferencias raciales en la incidencia de la RPCa (factor V Leiden). Esta alteración es más prevalente en la raza caucasiana (5,27%), respecto de la hispana (2,21%), nativa americana (1,25%), afroamericana (1,23%) o asiática (0,45%). Por otro lado, no existen diferencias entre ambos sexos entre caucásianos (9). Indudablemente ello comporta implicaciones prácticas para decidir la detección de esta anomalía.

Factores Cambridge y Hong Kong

Son dos nuevas mutaciones del factor V, recientemente descritas en pacientes con TVP. La primera (Cambridge) consiste en una transición G

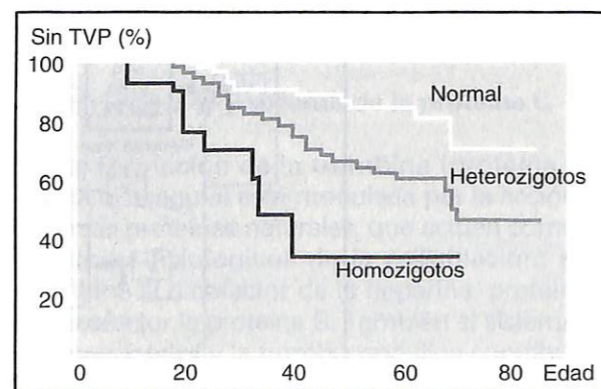


Figura 3. Pacientes libres de TVP (%) según la edad, portadores/no portadores del factor V Leiden (Dahlbäck et al., 1996).

por C en el nucleótido en posición 1091 y es responsable del cambio del aminoácido arginina por treonina en la posición 306 (Arg 306 ---> Tre). La segunda (Hong Kong) en la transición A por G en el nucleótido en posición 1090, en el exón 7 del gen del factor V, produciéndose esta vez el cambio del aminoácido arginina por glicina en la posición 306 (Arg ---> Gli).

Los hallazgos del estudio de Franco y cols (10) no apoyan el hecho de que estas mutaciones del gen del factor V constituyan factores de riesgo para presentar ETV.

Factor II

La protombina (factor II) es codificada por un gen localizado en el cromosoma 11.

La mutación del gen de la protombina (extremo 3', no traducido) consiste en el cambio de la guanina por adenosina en el nucleótido 20210 (G20210A). Ello conlleva aumentos de hasta un 30% de protombina circulante, la cual como sabemos es precursora de la trombina o proteína encargada de la formación del coágulo. Su incidencia es del 2% en sanos, del 6% en trombosis no seleccionadas y del 18% en trombosis familiares.

La presencia de esta mutación incrementa por tres el riesgo tromboembólico. Este incremento es superior a cinco en los pacientes con ETV recurrente (11).

Respecto a las diferencias demográficas se ha sugerido que la prevalencia de la protombina 20210A es casi el doble en el sur de Europa respecto a los países nórdicos. Al igual que sucede con el factor V Leiden, existen datos contradictorios del papel de la mutación 20210A de la protombina como factor de riesgo de trombosis arterial (8).

Hiperhomocistinemia (HHC)

La frecuencia de HHC en la población normal es del 5% y en la población con TVP del 10%. Después del factor V Leiden y las altas concentraciones de factor VIII sería la alteración más prevalente.

Al parecer, los pacientes con valores elevados de homocisteína en ayuno (con valores superiores a dos derivaciones estándar respecto de la población normal) tienen una probabilidad tres veces mayor de presentar un episodio tromboembólico. Un metaanálisis realizado por Ray (12) en seis estudios en que relacionan HHC y TVP puso de ma-

nifiesto que la asociación está presente entre el 5,7-34,8% de los casos.

En otro orden de cosas, recordar que la relación entre arteriosclerosis precoz y HHC parece probada.

Existen situaciones congénitas de HHC. La mutación C677T del gen de la metileno-tetrahidrofolato-reductasa (MTHFR) ocasiona una modificación del aminoácido citosina por timina en el nucleótido 677. Los portadores de esta anomalía suelen desarrollar hiperhomocisteinemia (Figura 4). La prevalencia de homocigotos para MTHFR demostró un aumento de 2-3 veces el riesgo de TVP. En heterocigotos la presencia de esta mutación no aumenta el riesgo de TVP, ni tan siquiera en los pacientes con factor V Leiden o mutación del gen de la protombina (13).

Desde un punto de vista profiláctico-terapéutico es importante saber cómo la administración de suplementos de ácido fólico y de vitamina B12 contribuye a la disminución de los valores de homocisteína en sangre (14).

Síndrome antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido primario (origen desconocido) o secundario a enfermedad sistémica o autoinmune, especialmente lupus eritematoso sistémico, se caracteriza por inducir trombosis arteriales y/o venosas, trombopenia y pérdidas fetales, junto a la detección de anticuerpos antifosfolípidos.

Los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) son inmunoglobulinas preferentemente de tipo IgG, que se dirigen frente a los fosfolípidos de carga negativa (cardiolopina, fosfatidilserina, etc.). Los aPL

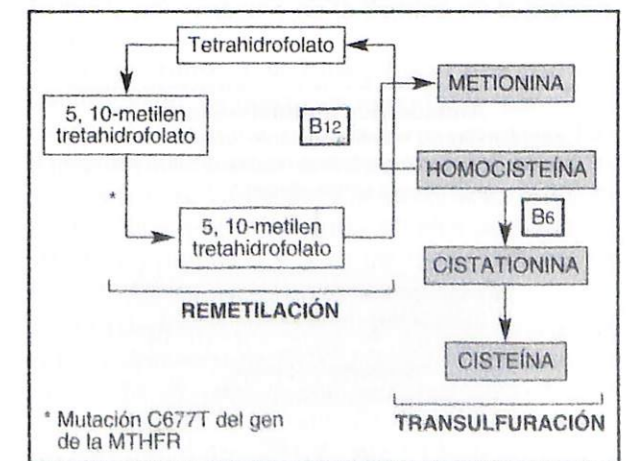


Figura 4. Homocisteinemia. Metabolismo de homocisteína.

pueden ser detectados por métodos coagulométricos, de floculación o ELISA, y para reaccionar contra los citados fosfolípidos precisan de un cofactor (soporte proteico). El primero de estos cofactores (descubierto en el año 1990) fue la beta-2-glicoproteína (Figura 5). Posteriormente, otras estructuras proteicas como la protombina, o incluso las proteínas C y S, han sido descritas como posibles cofactores fosfolípidos; incluso, el factor XII quiere incorporarse a este grupo de cofactores (15). Estos últimos hallazgos han desencadenado un nuevo debate: ¿el déficit de factor XII constituye otro factor de riesgo trombótico?

La presencia de aPL no sólo incrementa el riesgo de trombosis; la presencia de anticuerpos anticardiolipina a los seis meses de un episodio tromboembólico venoso predice un elevado riesgo de recurrencia y de muerte (16). El riesgo de recurrencia aumenta progresivamente con el título de anticuerpos.

El síndrome aPL generalmente es una situación de trombofilia adquirida, pero también pueden existir implicaciones genéticas (Figura 5), donde existe una mutación del gen de la GPI (presente en los portadores del alelo APOH\*3w), en donde se produce la sustitución de un aminoácido (Trp316 → Ser) que podría modificar este punto de unión a los fosfolípidos, lo cual sólo sucede en los homocigotos, ya que en los heterocigotos hay suficiente concentración de GPI no mutada para permitir la unión a los fosfolípidos y permitir la aparición de anticuerpos anti-B 2-glicoproteína (17).

**Asociaciones**

1. **Interacción gen-gen (homocigotos):** ya hemos mencionado, a propósito del factor V Leiden,

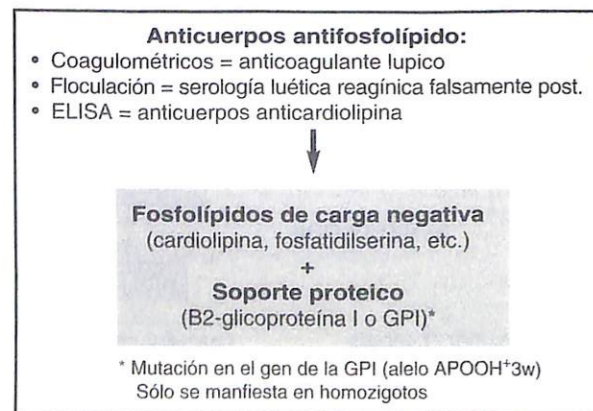


Figura 5. Actuación de los anticuerpos antifosfolípidos.

como la interacción gen-gen propio de los individuos homocigotos incrementa el riesgo de trombosis (x 80) frente a los heterocigotos (x 7). Algunas situaciones en homocigotos son incluso más graves: incompatible con la vida (déficit de AT-III) o *purpura fulminans* en neonatos (déficit proteína C o S).

2. **Combinaciones genéticas:** si cada trombofilia genética presenta un determinado riesgo de trombosis, es lógico pensar que la asociación de varias de ellas incrementa aún más el riesgo.

La Figura 6 representa este hecho (7). La asociación factor V Leiden y la deficiencia de proteína S hace que pocos portadores de ambas alteraciones queden libres de episodios trombóticos a lo largo de su vida.

Es posible cualquier tipo de asociación (18). Su conocimiento es importante para realizar un correcto diagnóstico y así poder tomar las mejores decisiones profilácticas. Veamos algunos ejemplos:

— Como no todos los pacientes portadores del factor V Leiden presentan complicaciones tromboembólicas, se sugiere que existen otros factores de riesgo genético adicionales en los portadores sintomáticos, como la mutación de la protombina o del gen de la MTHFR (hiperhomocisteinemia). El estudio de Toretto y cols (19) es concluyente en este sentido.

— En igual dirección, Souto y cols (11) observan como el 55% de sus pacientes con mutación del gen de la protombina presentan otras alteraciones asociadas, principalmente el factor V Leiden y los anticuerpos anticardiolipina.

— La presencia conjunta de la mutación del factor V y del gen de la protombina aparece en el 1% de la población en general y en el 1-5% de los pacientes con TVP. Los pacientes con un primer

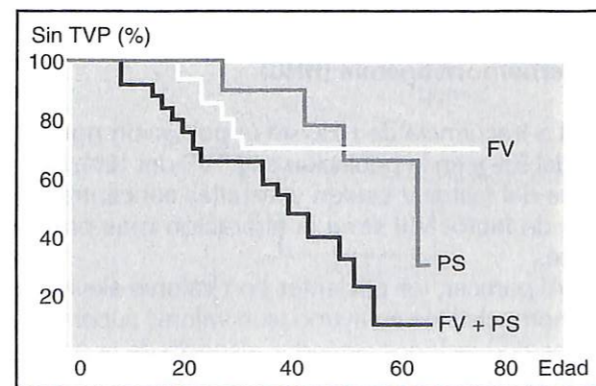


Figura 6. Pacientes libres de TVP (%) según la edad, en presencia de factor V Leiden más/menos déficit de proteína S (Dahlbäck et al., 1996).

episodio de TVP heterocigotos con ambas alteraciones presentan un elevado riesgo de recurrencia de la TVP y son candidatas a tratamiento anticoagulante de por vida (20).

3. **Interacción gen-factor ambiental:** una tercera asociación serían factores genéticos y ambientales. Son ejemplos típicos la asociación trombofilia y embarazo/puerperio o con la ingesta de anticonceptivos orales.

La ETV representa la principal causa de mortalidad en la mujer embarazada. El riesgo de ETV durante el embarazo en las mujeres con trombofilia varía entre el 32-44% en las portadoras de un déficit de ATIII, entre 3-10% en el déficit de proteína C y entre 0-6% en la proteína S. Un 78% de las mujeres embarazadas que presentan una TVP es resistente a la proteína C activada, y en un 46% el estudio del genotipo corresponde a un factor V anómalo (Leiden). Sin embargo, no se recomienda de forma rutinaria el cribado de trombofilia en las mujeres embarazadas, estando únicamente justificado en caso de historia familiar o personal de trombosis (21).

Igualmente la ingesta de anticonceptivos orales ante la presencia de factor V Leiden supone un elevado riesgo de TVP (Tabla III) (22).

Son posibles otras asociaciones: genéticas (por ejemplo, factor V Leiden) y ambientales (edad avanzada, cirugía, traumatismos, etc.) (18).

En conclusión, individualmente cada factor posee una diferente intensidad desencadenante de trombosis, que en ocasiones puede ser muy moderada. La asociación con otros factores, bien sean genéticos o ambientales, muchas veces será transcendental.

**CONSIDERACIONES PRÁCTICAS**

Dada la magnitud del problema (consecuencias de la ETV) y conocida la distribución de la en-

TABLA III. Riesgo de TVP, anticonceptivos orales y factor V Leiden\*

| Grupo                       | Riesgo relativo de TVP |
|-----------------------------|------------------------|
| Contraceptivos orales       | 4-8                    |
| FV Leiden heterocigoto      | 7                      |
| FV Leiden heterocigoto + CO | 30-50                  |
| FV Leiden homocigoto        | 80                     |
| FV Leiden homocigoto + CO   | 100                    |

\* Weiss, 1999.

fermedad (prevalencia de diferentes trombofilias) se plantean dos problemas: 1) identificación de los grupos de riesgo y, en caso positivo y 2) medidas preventivas a adoptar: primarias y secundarias.

En este sentido, la mayoría de autores consultados están más de acuerdo en primar una adecuada tromboprofilaxis en situaciones de riesgo, que un cribado sistemático de la población. En principio parece un problema del coste: las determinaciones trombofílicas (genéticas) son más caras que las heparinas de bajo peso molecular. Por ello, es preciso diseñar estrategias con un aceptable coste-beneficio.

1.ª pregunta: ¿Cuándo investigar la existencia de trombofilias? En nuestra opinión, creemos muy recomendable la investigación en las siguientes situaciones:

a) Pacientes: 1) primer episodio supuestamente idiopático, 2) TVP recurrente, 3) edad < 45 años, 4) historia familiar de trombosis. En todas estas situaciones la rentabilidad es muy alta.

b) Población general/sana: sólo si existen antecedentes familiares documentados de trombofilia.

No se recomienda de forma rutinaria la búsqueda de trombofilias en las mujeres embarazadas. Durante el embarazo sólo está justificada la búsqueda de trombofilias en caso de historia familiar o personal de trombosis o tras un episodio trombótico durante un embarazo previo. En estas situaciones hasta un 50% de las mujeres presentan algún defecto trombofílico.

2.ª pregunta: ¿Qué trombofilias investigar? Dado que la RPCa es la anomalía más frecuente, parece lógico que el primer paso en la investigación de una trombofilia sería determinar ésta mediante métodos coagulométricos, más económica que la detección genética de la anomalía del factor V por reacción de la cadena de la polimerasa.

No obstante, si se desea hacer una correcta identificación del riesgo, es importante recordar la asociación RPCa con otros factores genéticos. Nosotros en las situaciones anteriormente indicadas solicitamos: RPCa (factor V Leiden), factor II 20210, anticuerpos antifosfolípidos, niveles de AT-III, niveles de proteína C y S y más recientemente de homocisteína.

3.ª pregunta: ¿Profilaxis primaria = evitar un primer episodio de TVP? Los pacientes con conocida trombofilia deben recibir profilaxis anti-trombótica en situaciones de riesgo sobreañadido (cirugía, traumatismo, etc.). Contraindicar la ingesta de anticonceptivos orales en mujeres con alteraciones trombofílicas.

**4.ª pregunta: ¿Profilaxis secundaria = evitar recidivas?** Después del episodio agudo (TVP) y ante la presencia de un factor de riesgo trombótico constante, como son las anomalías en los sistemas fisiológicos del control de la hemostasia, parece de sentido común prolongar la anticoagulación, incluso de forma indefinida. La decisión sobre la duración del tratamiento anticoagulante se sustenta siempre en la tasa de complicaciones (hemorrágicas) y de recurrencia.

Las recomendaciones respecto a la intensidad y duración de la anticoagulación, después de una TVP, en los pacientes portadores de factor V Leiden (la alteración más frecuente) no son claras. En general ante una trombofilia conocida debemos prolongar más de seis meses la anticoagulación oral. Más difícil de precisar son las situaciones de tratamiento indefinido («de por vida»); éstas pudieran ser:

— Pacientes con trombofilia conocida y más de dos episodios de TVP.

— Pacientes con trombofilia conocida (homocigoto) y sólo un primer episodio de TVP.

— Pacientes con un primer episodio de TVP con dos alteraciones genéticas (heterocigotos) y que, por tanto, presentan un elevado riesgo de recurrencia de la TVP.

#### EXPERIENCIA PERSONAL

En 1981 (23), comenzamos a ocuparnos de la ETV. Con respecto a las trombofilias, la primera comunicación de nuestro grupo se realizó en 1991. A continuación, exponemos de forma resumida las distintas investigaciones realizadas al respecto.

#### Antes del conocimiento de la RPCa

En la década de los ochenta (24) estudiamos la incidencia de trombofilias en 204 pacientes diagnosticados de TVP. Sólo nueve (4,4%) presentaban alguna alteración hemostática. En concreto el déficit de proteína C en tres pacientes (1,5%), el déficit de proteína S en otros tres (1,5%), la alteración del plasminógeno en dos (1%) y la deficiencia de antitrombina III en uno (0,5%).

En resumen, antes del conocimiento de la RPCa (1993), las trombofilias tenían poca relevancia.

#### Impacto de la aparición de la RPCa

Entre 1993 (conocimiento de la RPCa) y 1995 estudiamos el impacto de una nueva trombofilia: RPCa (25).

Sobre 73 TVP de causa inexplicable (idiopáticas), encontramos 14 pacientes con RPCa (19,2%). Pasar del referido 4,4% al 19,2%, motivo nuestro interés por el estudio de las trombofilias.

En resumen: relevancia clínica de la RPCa. Se inicia la carrera investigadora sobre las trombofilias.

#### Se incrementa el listado de trombofilias.

##### Alteraciones genéticas

Conjuntamente con el Servicio de Hematología de nuestro hospital continuamos atentos a la bibliografía y observamos cómo se incrementaba el listado de trombofilias (aparición del factor V Leiden en 1994 y del factor II 20210 en 1996). A partir de 1996 realizamos varios estudios, comunicados en nuestro Congreso Nacional de la especialidad (XLIV Jornadas Angiológicas Españolas, 1998) y otra publicación (26).

a) Objetivo: analizar la incidencia de alteraciones genéticas en pacientes con ETV: en 96 pacientes consecutivos con ETV estudiamos la variación del gen de la protombina (G/A en posición 20210) y su asociación con el factor V Leiden. En este grupo de pacientes, la prevalencia del FV Leiden (la forma más frecuente de RPCa) y del FII20210 fue del 15,6% y 11,5%, respectivamente, superior a la observada en los controles (3%). Observamos una asociación en el 2,1% de los pacientes. También se realizó un estudio a familiares, que expondremos posteriormente.

Conclusión: importancia de la genética en las trombofilias, llamando la atención a la herencia de estas alteraciones (formas familiares).

b) Objetivo: analizar la incidencia de diversas causas de trombofilia en pacientes con ETV: 167 pacientes diagnosticados de ETV de forma consecutiva (menores de 50 años). Se excluyeron aquellos pacientes con patología de base (neoplasias, hepatopatías, infecciones y enfermedades autoinmunes). Se examinan muestras citradas de paciente con al menos un episodio de ETV (en período libre de anticoagulación). Determinaciones fenotípicas (déficit ATIII, déficit de PC, déficit PS, RPCa, presencia de aPL) y genotípicas (existencia del FV Leiden y búsqueda de la mutación FII.20210).

Resultados (Tabla IV).

**TABLA II. Situaciones de trombofilia en pacientes con TVP**

| Trombofilia      | N.º | %                 |
|------------------|-----|-------------------|
| aPL              | 11  | 6,6%              |
| Déficit ATIII    | 3   | 1,8%              |
| Déficit PC       | 3   | 1,8%              |
| Déficit PS       | 3   | 1,8%              |
| RPCa             | 56  | 33,5%             |
| RPCa (FV Leiden) | 22  | — (39,3% de RPCa) |
| FII-20210        | 16  | 9,6%              |
| Negativos        | 75  | 44,9%             |

Conclusión: en grupos seleccionados, la incidencia de alteraciones de la coagulación conocidas que justifiquen episodios de TVP es superior al 50% (en nuestro estudio el 55,1%). La causa más frecuente fue la RPCa (33,5%), si bien el FV Leiden sólo se demostró en el 39,3%. En segundo lugar, el FII-20210, seguido de cerca por la presencia de aPL. Las deficiencias de ATIII, PC y S presentaron valores marginales. Todo ello conlleva consecuencias profiláctica y terapéuticas.

#### Impacto de las trombofilias en la actual etiología de las trombosis

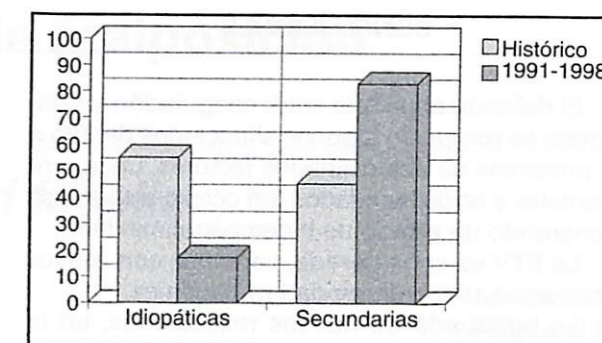
En 1998, estábamos convencidos del cambio del patrón etiológico, del dinamismo de las trombofilias y del impacto de la genética.

Realizamos el estudio que a continuación presentamos, comunicado en dos congresos nacionales de la especialidad (XI Reunión Nacional de Invierno de Cirugía Vasculat, 1999; Congreso del ICS, 1999).

Objetivo: valorar el impacto de las trombofilias en la etiología de la ETV.

Entre 1987-1998 incluimos 636 pacientes, divididos en dos grupos: a) control prospectivo en 200 casos (1987-1990), y b) estudio en 436 casos (1991-1998), de los que 167 ETV eran de etiología clínica «idiopática». Determinaciones: anticoagulante lúpico (ACO lúpico); déficit ATIII; déficit PC y PS; RPCa y existencia de FV Leiden; y búsqueda de la mutación FII 20210. Los resultados se presentan en la Figura 7 y Tabla V.

Conclusión: patrón etiológico cambiante. Los casos idiopáticos pasan del 55% al 17,2%.



**Figura 7.** Evolución de la etiología de la TVP con el conocimiento y desarrollo de las trombofilias.

**TABLA V. Evolución de la etiología de la TVP**

| Grupo      | N.º | Idiopáticos | Secundarios | Alteraciones sanguíneas |
|------------|-----|-------------|-------------|-------------------------|
| Histórico* | 200 | 110 (55,0%) | 90 (45,0%)  | 6 (3,0%)                |
| Estudio**  | 436 | 75 (17,2%)  | 361 (82,8%) | 92 (21,1%)              |

\* 1987-1990; \*\* 1991-1998.

#### Nuestra última serie. Incorporación de la homocisteinemia

Alta presencia de alteraciones (FV Leiden y FII 20210) en los familiares estudiados. Aparición de casos homocigotos (1,4 y 0,6% respectivamente). Asociación de ambas alteraciones en el 1,1%, ninguno en asintomáticos (familiares o controles) (Tabla VI).

En 1999 hemos incorporado el estudio de la homocisteinemia, los datos son muy preliminares y sólo un caso sobre 25 pacientes ha dado positivo (4%).

**TABLA VI. Estudio genérico de tres poblaciones en relación con dos trombofilias (pacientes con TVP, sanos y familiares de pacientes con trombofilia)\***

|                 | FV Leiden |      | FII 20210 |      | FV + FII |
|-----------------|-----------|------|-----------|------|----------|
|                 | +/-       | +/+  | +/-       | +/+  | +/-      |
| Pacientes (175) | 12%       | 1,4% | 8,6%      | 0,6% | 1,1%     |
| Controles (100) | 4%        | 0%   | 3%        | 0%   | 0%       |
| Familiares (47) | 53%       | 4%   | 48%       | 0%   | 0%       |

\* Años 1994-1999.

## CONCLUSIONES

El delicado equilibrio entre coagulación y fibrinólisis se rompe en algunas situaciones debido a la presencia de determinados factores, unos ambientales y otros heredados (en ocasiones juntos), generando un estado de hipercoagulabilidad.

La ETV es considerada, cada vez con mayor frecuencia, una enfermedad multigénica.

La búsqueda de nuevas mutaciones, en la práctica totalidad de proteínas implicadas en el sistema hemostático, está siendo muy activa y a buen seguro modificarán nuestro actual conocimiento.

El conocimiento y manejo de las trombofilias presenta serias implicaciones diagnósticas, profilácticas, terapéuticas e incluso médico-legales.

## BIBLIOGRAFÍA

- LOZANO F, GÓMEZ ALONSO A. *Enfermedad tromboembólica venosa*. Madrid: Egraf Ed, 1991; 2 vols.
- CATTO A J, KOHLER H P, COORE J, MANSFIELD M W, STICKLAND M H, GRANT P J. Association of a common polymorphism in the factor XIII gene with venous thrombosis. *Blood*. 1999; 93: 906-908.
- VAN DEN BELT A G M, SANSON B J, SIMIONI P, PRANDONI P, BÜLLER H R, GIROLANI A, PRINS M H. Recurrence of venous thromboembolism in patients with familiar thrombophilia. *Arch Intern Med*. 1997; 157: 2227-2232.
- OHLIN A K, MARLAR R A. Thrombomodulin gene defects in families with thromboembolic disease. A report on four families. *Thromb Haemost*. 1999; 81: 338-344.
- MAKRIS M, ROSENDAAL F R, PRESTON F E. Familiar thrombophilia: genetic risk factors and management. *J Intern Med*. 1997; 242 (suppl 740): 9-15.
- RODEGHIERO F, TOSETTO A. Activated protein C resistance and factor V Leiden mutation are independent risk factors for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 1999; 130: 643-650.
- DAHLBÄCK B, HILLARP A, ROSEN S, ZÖLLER B. Resistance to activated protein C, the FV: Q506 allele, and venous thrombosis. *Ann Hematol*. 1996; 72: 166-176.
- VICENTE V, LOZANO M C, RIVERA J. Estados de hipercoagulabilidad. *Clinicas Médicas de España*. 1996; 3: 27-52.
- RIDKER P M, MILETICH J P, HENNEKENS C H, BURRING J E. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. *JAMA*. 1997; 277: 1305-1307.
- FRANCO R F, MAFFEI F H, LOURENÇO D, MORELLI V, THOMAZINI I A, PICCINATO C E, et al. Factor V Arg306 -->Thr (factor V Cambridge) and factor V Arg306 -->Gly mutations in venous thrombotic disease. *Br J Haematol*. 1998; 103: 888-890.
- SOUTO J C, COLL I, LLOBET D, DEL RÍO E, OLIVER A, MATEO J, et al. The prothombin 20210A allele is the most prevalent genetic risk factor for venous thromboembolism in the Spanish population. *Thromb Haemost*. 1998; 80: 366-369.
- RAY J G. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 2101-2106.
- BROWM K, LUDDINGTON R, BAGLIN T. Effect of the MTHFR C677T variant on the risk of venous thromboembolism: interaction with factor V Leiden and prothrombin (F2G20210A) mutations. *Br J Haematol*. 1998; 103: 42-44.
- EICHINGER S, STÜMPFLEN A, HIRSCHL M, BIALONCZYK C, HERKNER K, STAIN M, et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 1998; 80: 566-569.
- JONES D W, GALLIMORE M J, HARRIS S L, WINTER M. Antibodies to factor XII associated with lupus anticoagulant. *Thromb Haemost*. 1999; 81: 387-390.
- SCHULMAN S, SVENUNGSSON E, GRANQVIST S, THE DURATION OF ANTICOAGULATION STUDY GROUP. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients venous thromboembolism following anticoagulant therapy. *Am J Med*. 1998; 104: 332-338.
- HORBACH D A, VAN OORT E, TEMPELMAN M J, DERKSEN R H, DE GROOT P G. The prevalence of a non-phospholipid binding form of B2-glycoprotein I human plasma. Consequences for the development of anti B2-glycoprotein I antibodies. *Thromb Haemost*. 1998; 80: 791-797.
- PRICE D T, RIDKER P M. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective. *Ann Intern Med*. 1997; 127: 895-903.
- TOSETTO A, RODEGHIERO F, MARTINELLI I, DE STEFANO V, MISSIAGLIA E, CHIUSOLO P, et al. Additional genetic risk factors for venous thromboembolism in carriers of the factor V Leiden mutation. *Br J Haematol*. 1998; 103: 871-876.
- DE STEFANO V. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G201210A prothrombin mutation. *N Engl J Med*. 1999; 341: 801-806.
- GREER I A. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet*. 1999; 353: 1258-1265.
- WEISS G. Risk of venous thromboembolism with third generation oral contraceptives: a review. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 180: S295-301.
- LOZANO F, ALMAZÁN A, RAMOS M, VILLAR J L, GÓMEZ ALONSO A. Heparinoterapia continua en la trombosis venosa profunda y su control con los tiempos de Howel y de trombina. Estudio prospectivo. *Angiología*. 1981; 33: 272-282.
- TABERNERO M D, TOMÁS J F, ALBERCA I, ORFAO A, LÓPEZ-BORRASCAS A, VICENTE V. Incidence and clinical characteristics of hereditary disorders associated with venous thrombosis. *Am J Hematol*. 1991; 36: 249-254.
- ALMAZAN A, LOZANO F, ALBERCA I, et al. Activated protein C resistance as a cause of thrombophilia. *Int Angiol*. 1995; 14: 260.
- LOZANO F, ALBERCA I, BALANZATEGUI A, ALMAZÁN A, GÓMEZ-ALONSO A. Nuevas trombofilias (RPCa y FII 20210). Análisis de 167 pacientes. *Cir Esp*. 1998; 64: 361.

## A propósito de un caso de malposición de fabela

## A case report malpositioned fabella

Servicio de Radiodiagnóstico  
Hospital Santos Reyes (Insalud)  
Aranda de Duero (Burgos)

Morán L. M.  
Folgueral M.  
González E.

## RESUMEN

La fabela es un hueso sesamoideo situado en el compartimento femorotibial posteroexterno de la rodilla. Se presenta la radiografía simple de una fabela que fue interpretada como un cuerpo libre intraarticular. En la resonancia magnética (RM) se demostró que era la fabela, no en su localización habitual, hipertrofiada y con cambios osteoartrosicos.

**Palabras clave:** Fabela, ligamento fabeloperoneal, resonancia magnética.

Morán L M, Folgueral M, González E  
A propósito de un caso de malposición de fabela  
*Mapfre Medicina*, 2002; 13: 63-67

## Correspondencia:

Luz María Morán  
C/ Ganapanes, 27, 5.º A  
28035 Madrid

## ABSTRACT

The fabella is a sesamoid bone found in the posterolateral aspect of the knee. We present a fabella mistaken radiographically for an intraarticular ossified fragment. Magnetic resonance was performed and demonstrated that the ossified fragment was the fabella. This fabella was enlarged, malpositioned and with osteoarthrosis changes.

**Key words:** Fabella, fabellofibular ligament, magnetic resonance.

Morán L M, Folgueral M, González E  
A case report malpositioned fabella  
*Mapfre Medicina*, 2002; 13: 63-67

Fecha de recepción: 3 de septiembre de 1999

**INTRODUCCIÓN**

La fabela es un hueso sesamoideo localizado en la porción posteroexterna de la cápsula articular de la rodilla, en la unión de los ligamentos poplíteo oblicuo y fabeloperoneal con la cabeza lateral del gastrocnemio (1).

De forma ocasional, la fabela es confundida radiográficamente con un fragmento óseo intraarticular (2). Sin embargo, los cuerpos libres intraarticulares suelen ser redondos, mientras que la fabela tiene una superficie anterior plana ligeramente cóncava de cartílago hialino para articularse con la región posterior del cóndilo femoral externo (3).

**PRESENTACIÓN DEL CASO**

Hombre de 48 años que consulta por dolor en la rodilla izquierda. Como antecedente de interés destaca un traumatismo en dicha rodilla tres años antes con rotura del ligamento cruzado anterior, que no fue reparada quirúrgicamente.

En el examen físico, se observa un ligamento cruzado anterior aparentemente roto, sin signos de líquido intraarticular.

En la radiografía simple se ven cambios osteoartrosicos, con pinzamiento del compartimento femorotibial interno, ligera esclerosis subcondral y osteofitos, además de un fragmento óseo de 15 x 11 x 10 mm de localización intraarticular (Figuras 1A y 1B).

Se le realiza estudio de RM con un equipo de 1,5 Teslas y una antena de rodilla. El campo de visión es de 15-16 cm y la matriz de 192-256 x 256. El protocolo estándar consiste en secuencias gradiente eco en axial y coronal y espín eco potenciado en densidad protónica y T<sub>2</sub> en sagital y se añade un T<sub>2</sub> con supresión grasa en sagital (Figura 2).

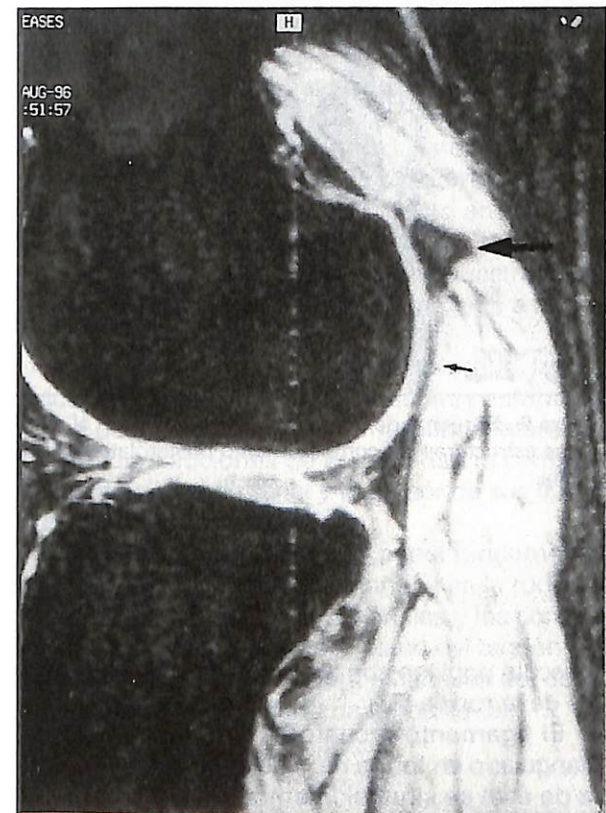
En la resonancia magnética se identifican los cambios osteoartrosicos y el fragmento óseo, sin ver ningún cuerpo libre más. El fragmento óseo es la fabela no en su localización habitual, en el compartimento femorotibial externo justo posterior al cóndilo externo del fémur, sino ligeramente lateralizada con respecto al cóndilo (Figuras 3A y 3B).

Esta fabela está hipertrofiada y presenta cambios osteoartrosicos con adelgazamiento del cartílago articular y esclerosis subcondral (Figura 4).

Puesto que se trata de la fabela pero no en su situación habitual, se analizan el resto de las es-



**Figura 1.** Radiografía anteroposterior (A) y lateral (B) de rodilla izquierda con un fragmento óseo (flecha) en el compartimento femorotibial externo. En la RM se demostró que se trataba de fabela.

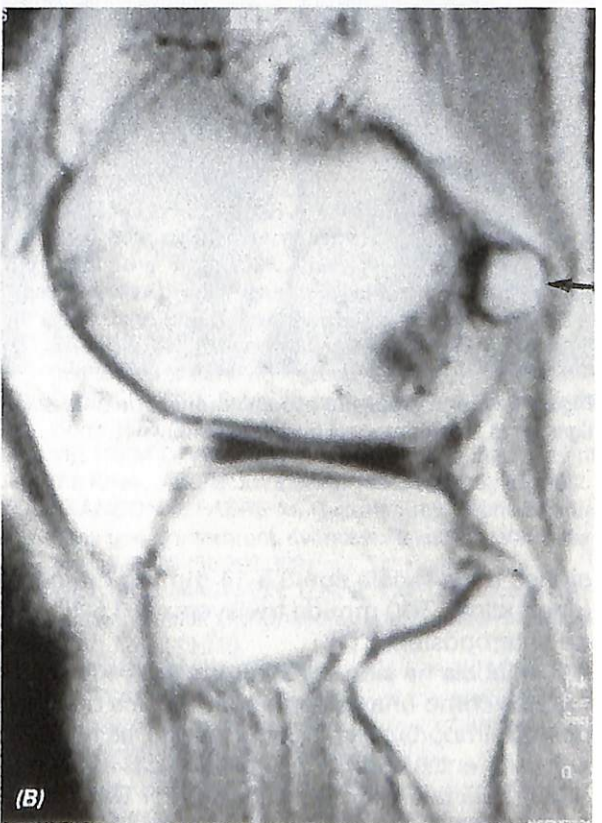
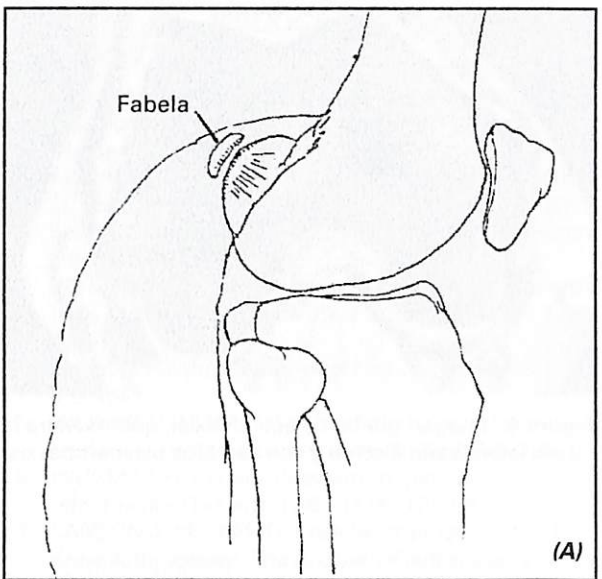


**Figura 2.** Imagen spin-eco potenciada en T<sub>2</sub> con supresión grasa que muestra como el cuerpo libre (flecha gruesa) está situado en la cápsula (flecha fina) y corresponde a la fabela.

estructuras del compartimento femorotibial posteroexterno. Para ello, se estudian los cortes coronales de RM, que son los mejores para visualizar las lesiones ligamentosas y musculotendinosas de este compartimento. Sin embargo, no se ven cambios en la intensidad de señal o en el grosor de las fibras del ligamento fabeloperoneal, colateral lateral y de los músculos de la zona, que sugieran rotura de los mismos que justifique una dislocación de fabela (Figura 5). Por tanto, el cuerpo libre visto en la radiografía de rodilla se interpreta en la RM como una fabela lateralizada y no una fabela dislocada como cabría pensar por el antecedente traumático.

**DISCUSIÓN**

La fabela cuando está presente aparece en torno a los diez años como un islote de cartílago y no se osifica hasta los 12-15 años (4). Este osículo está en el 11,5% de la población según la serie de Sutro y en el 12,9% en la de Falk (5).

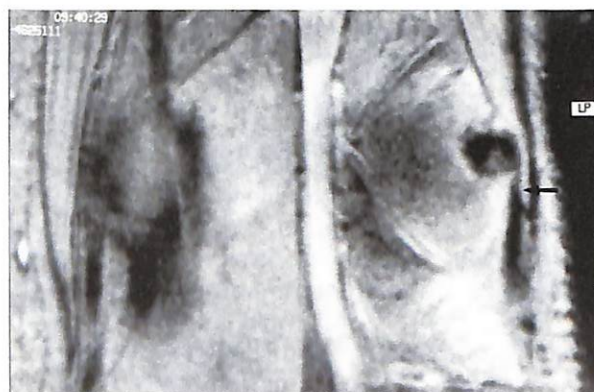


**Figura 3.** Esquema que muestra la relación entre la fabela y el cóndilo femoral externo (A) y corte sagital spin-eco potenciado en densidad protónica donde se ve la cara convexa-posterior de la fabela (flecha) y no su cara lateral (B).

La fabela es bilateral en el 73% de los casos, sin diferencia en la incidencia entre ambas rodillas ni entre hombres y mujeres (6). Las dimen-



**Figura 4.** Imagen gradiente eco en axial, que muestra la fabela lateralizada (flecha) y con cambios osteoartrosicos.

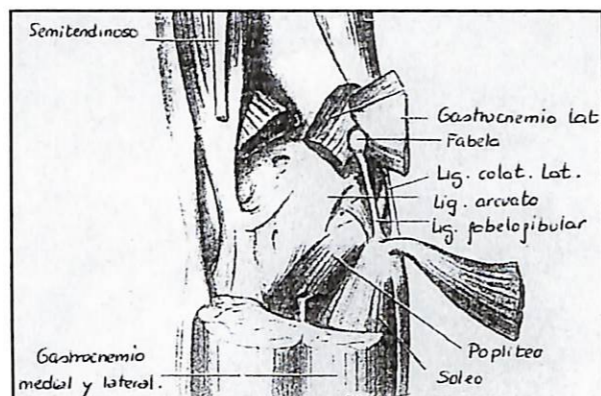


**Figura 5.** Corte gradiente eco en coronal que muestra el ligamento fabeloperoneal íntegro (flecha).

siones de la fabela son 3,5-14 mm de diámetro longitudinal, 2-10 mm de transversal y 1,5-10 mm de anteroposterior (1).

La fabela ha sido considerada por muchos cirujanos como una estructura anatómica de relativa poca importancia (7). Sin embargo, se han descrito diferentes condiciones patológicas afectando a la fabela tales como fracturas (por Dashefsky, 1977), condromalacia (por Zimny, 1972), osteoartritis (por Fanconi, 1972), hipertrofia condicionando parálisis del nervio peroneal (por Mangieri, 1973), síndrome de la fabela dolorosa (por Weiner, 1982) y un caso descrito de dislocación de fabela (por Frey, 1982).

La fabela está situada en la porción posterolateral de la cápsula junto a los ligamentos arcuato, fabeloperoneal, coronario, poplíteo oblicuo, colateral externo y el músculo poplíteo (Figura 6). De todos estos, los dos primeros ligamentos y el



**Figura 6.** Esquema de la relación de la fabela con el resto de las estructuras del compartimento posterolateral de la rodilla.

músculo poplíteo son los principales estabilizadores de la rodilla (8).

El ligamento arcuato es un engrosamiento triangular o en forma de Y de la cápsula y por fuera de éste se sitúa el ligamento fabeloperoneal que se extiende desde el peroné a la fabela. Este ligamento fabeloperoneal sólo está presente cuando hay fabela y como ésta es una estructura atávica y más grande en animales que saltan como el canguro (9).

Cuando la fabela es grande no hay ligamento arcuato y sí un fuerte ligamento fabeloperoneal que falta cuando la fabela o su remanente cartilaginoso están ausentes (10).

El ligamento arcuato y el fabeloperoneal pueden estar presentes juntos y se extienden desde el peroné ascendiendo verticalmente hasta la cabeza lateral del gastrocnemio, donde se unen con el ligamento poplíteo oblicuo. La lesión de estas estructuras produce luxación posterior y rotación externa del platillo tibial lateral.

El músculo poplíteo, otra de las estructuras fundamentales para la estabilidad del compartimento posteroexterno de la rodilla, tiene dos vientres musculares, uno que se origina en el condilo femoral lateral y se extiende a la porción medial de la tibia y otro que se forma en el peroné y se extiende a las fibras posteriores del tendón poplíteo próximo a su unión musculotendinosa (Figura 6).

La resonancia magnética es el mejor método de imagen para el estudio de las estructuras ligamentosas del compartimento posterolateral de la rodilla. En nuestro caso, la radiografía simple apuntó a la existencia de un fragmento óseo in-

traarticular, mientras que la RM demostró que no se trataba de un cuerpo libre dentro de la articulación sino que era el hueso sesamoideo situado en la cápsula articular conocido como fabela, que sencillamente estaba desplazada lateralmente.

Por tanto, no debemos de olvidarnos de la fabela y tener presente que puede no encontrarse en su situación habitual, bien porque se trate de una fabela mal colocada (como es nuestro caso) o porque esté dislocada secundariamente a un antecedente traumático.

En el caso de una fabela mal colocada, las estructuras ligamentosas y musculares estabilizadoras del compartimento femorotibial lateral no presentan soluciones de continuidad ni cambios en la intensidad de señal y el grosor de sus fibras, que sugieran rotura.

La RM ha demostrado un papel fundamental en el estudio de los tejidos blandos en la rodilla y son sobre todo los cortes coronales y los coronales oblicuos orientados en el plano del tendón poplíteo los más eficaces para el estudio del compartimento posterolateral de la rodilla (8).

## CONCLUSIÓN

La resonancia magnética es una exploración eficaz en el estudio del sistema musculoesquelético y ha sido ampliamente utilizada en la valoración de la rodilla.

Además, la RM tiene la ventaja frente a la radiografía simple, debido a su mayor resolución espacial, de permitir analizar las estructuras tendinosas y ligamentosas del compartimento femorotibial lateral externo.

En nuestro caso, la resonancia magnética demostró que el fragmento óseo interpretado como un cuerpo libre en el contexto de una rodilla artrósica en la radiografía simple, era la fabela discretamente lateralizada con respecto a su localización habitual.

## BIBLIOGRAFÍA

- FRIEDMAN A, NAIDICH T. The Fabella Sign: Fabella Displacement in Synovial Effusion and Popliteal Fossa Masses. *Radiology*. 1978; 127: 113-121.
- FREY C, BJORKKINGEN A, SARTORIUS D, RESNICK D. Knee Dysfunction Secondary to Dislocation of Fabella. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1987; 222: 223-227.
- PRITCHETT J. The incidence of fabellae in osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg*. 1984; 66 A: 1379-1380.
- KUUR E. Painful fabella. *Acta Orthop Scand*. 1986; 57: 453-454.
- WEINER D, MACNAB I. The Fabella Syndrome: An Update. *J Pediatric Orthopaedic*. 1982; 2: 405-408.
- INGEMAR H. Fabella (Sessamun genu superius laterale). *Bei der Red Am*. 1945; 12 IX: 177-196.
- LARSON J, BECKER D. Fabellar Impingement in total Knee Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*. 1993; 8 (1): 95-97.
- YU J, SALONEN D, HODLER J, HAGHIGI P, RESNICK D. Posterolateral Aspect of the Knee: Improved MR Imaging with a coronal oblique Technique. *Radiology*. 1996; 198: 199-204.
- KAPLAN E. The fabellofibular and short lateral ligaments of the knee joint. *J Bone Joint Surg*. 1961; 43 A (2): 169-179.
- SEEBACHER J, INGLIS A, MARSHALL J. The structure of the posterolateral aspect of the knee. *J Bone Joint Surg*. 1982; 64-A: 536-541.
- KAPLAN E. Factors responsible for the stability of the knee joint. *Bull Hosp Joint Dis*. 1957; 18: 51-59.
- MANGIERI J. Peroneal Nerve Injury from an enlarged fabella. *J Bone Joint Surg*. 1973; 55-A (2): 395-397.
- DASHEFSKY J. Fracture of the fabella. *J Bone Joint Surg*. 1955; 37 A: 876.
- VELTRI M D, WARREN R. Posterolateral Instability of the Knee. *J Bone Joint Surg*. 1994; 76-A (3): 460-472.
- FRANCON F, FABRE M. Hypertrophie d'une fabella dans une gonarthrose avancée. *Revue du Rhumatisme*. 1972; 39 (5): 397-399.
- WEINER D, MACNAB I, TURNER M. The Fabella Syndrome. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1977; 126: 213-215.
- WATANABE Y, MORIYA H, TAKAHASHI K, YAMAGATA M. Functional Anatomy of the posterolateral structures of the Knee. *The Journal of Arthroscopic and Related Surgery*. 1993; 9 (1): 57-62.

## VII Jornadas Científicas de la Red Española de Atención Primaria (REAP) Intervenciones no farmacológicas en atención primaria

Cáceres, 31 de mayo y 1 de junio de 2002

Secretaría técnica:  
Halcón Viajes Congresos  
(Beatriz Martín Rosado)  
C/ Serrano, 35 - 37008 Salamanca  
Tel.: 923 21 07 28  
E-mail: congresos@air\_europa.com



# BECAS DE FORMACIÓN ESPECIALIZADA

# 2002

- FORMACIÓN PROFESIONAL DE PERSONAS CON DISCAPACIDAD
- GESTIÓN SANITARIA
- GERIATRÍA
- MEDICINA CARDIOVASCULAR
- MEDICINA DEL TRABAJO
- REHABILITACIÓN
- TRAUMATOLOGÍA

## CARACTERÍSTICAS DE LAS BECAS

1. **Duración:** El período de formación será de cuatro semanas (21 de octubre-15 de noviembre de 2002).
2. En base a los acuerdos de colaboración firmados por la Fundación MAPFRE Medicina con otras instituciones del ámbito iberoamericano, la Fundación podrá establecer que las Becas se desarrollen en dichas instituciones.
3. **Dotación económica:** Dependerá del lugar donde se desarrolle:
  - Becas en España: 2.400 euros.
  - Becas en Iberoamérica: 1.800 euros.
 En cualquiera de los casos, con la dotación económica de las Becas, los becarios deberán sufragarse los gastos de desplazamiento, estancia y manutención durante el período de la Beca.
4. La Fundación MAPFRE Medicina se hará cargo de las **cuotas de inscripción en actividades docentes** a las que asista el becario, siempre que hayan sido autorizadas previamente por la propia Fundación.
5. Cada becario estará cubierto por un **seguro de enfermedad y accidente** durante el período que dure la Beca.
6. La Beca está sujeta a las obligaciones tributarias que marca la ley española.
7. **Fallo de la convocatoria:** La Fundación MAPFRE Medicina fallará la convocatoria evaluándose todas las solicitudes por medio de un Comité de Expertos en las diferentes áreas. En los casos necesarios, podrá solicitarse ampliación de la información a los candidatos.

El fallo de la Convocatoria se comunicará en el mes de junio de 2002.

## DOCUMENTOS A PRESENTAR

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

1. **Plazo de presentación:** Las solicitudes de Beca deben ser remitidas al domicilio social de la Fundación en fecha anterior al 10 de mayo de 2002.
2. **Documentos a presentar:**
  - **Cuestionario** con todos los datos cumplimentados.
  - **Escrito** en el que se especifiquen:
    - Nivel de conocimientos actuales y futura aplicabilidad de la formación que se pretende recibir.
    - Área y temas en los que se desee recibir formación especializada.
  - **Curriculum Vitae** junto con fotocopia de la titulación universitaria y la certificación de estudios con calificaciones obtenidas.
  - **Certificado del centro hospitalario, organismo o instituto** donde se pretende realizar la especialización, indicando que se le acoge en el período de su formación o especialización.

## INFORMACIÓN

FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA  
 Ctra. Pozuelo a Majadahonda, s/n  
 28220 Majadahonda (Madrid)  
 Tels.: 91 626 57 04 y 91 626 58 52  
 Fax: 91 626 58 25  
 E-mail: infofmm@mapfremedicina.es  
 Internet: <http://www.mapfremedicina.es>



## Convocatoria de Ayudas a la Investigación 2001/2002

Reunido el Comité de Valoración para la Convocatoria de Ayudas a la Investigación 2001/2002, dotadas con 7.933,36 euros (1.320.000 ptas.), tras el estudio y análisis de los trabajos presentados, se acuerda otorgarlas a los siguientes investigadores:



### Geriatría

**Director:** Francisco José Aguera Font.

**Centro de investigación:** Servicio de Traumatología del Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

**Título:** Efectividad del ácido risedrónico en la prevención secundaria de las fracturas de cadera.

**Director:** Jesús Ángel Fernández-Tresgueres Hernández.

**Investigadores:** C. Arizanavarreta Ruiz, D. Vaticón Herreros, O. A. Mora Novaro.

**Centro de investigación:** Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

**Título:** Efecto de la hormona de crecimiento sobre la función vascular en el anciano.

**Director:** José Ramón González Juanatey.

**Investigadores:** Francisca Lago Paz, Roberto Piñero Cid, M.<sup>a</sup> Jesús Iglesias Mareque, Carlos Alcaide Corral y Ángel Fernández.

**Centro de investigación:** Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

**Título:** Calcineurina y disfunción contráctil postoperatoria en pacientes geriátricos sometidos a cirugía cardíaca con isquemia miocárdica global.

**Director:** Rubén Muñiz Schworchert.

**Investigadores:** Javier Olazaran Rodríguez y Pedro Serrano.

**Centro de investigación:** Fundación María Wolff de Madrid.

**Título:** Estudio sobre el efecto de tres terapias no farmacológicas (psicomotricidad, musicoterapia y estimulación cognitiva) en pacientes diagnosticados de enfermedad de Alzheimer (EA) en fase moderada.

### Gestión Sanitaria

**Director:** Jesús Hernández Mansó.

**Centro de investigación:** Universidad Rey Juan Carlos I de Madrid.

**Título:** Estudio coste efectividad sobre la aplicación de la ley de prevención de riesgos laborales en instituciones sanitarias públicas. Indicadores para su autofinanciación.

**Director:** José Luis Zambrana García.

**Centro de investigación:** Hospital Alto del Guadalquivir de Andújar (Jaén).

**Título:** Adecuación de las pruebas complementarias de imagen en pacientes con accidente cerebrovascular en los servicios de Medicina Interna andaluces.

**Director:** Rafael Bornstein Sánchez.

**Centro de investigación:** Hospital 12 de Octubre de Madrid.

**Título:** Diseño e implantación de un sistema de calidad en el banco de sangre de cordón umbilical. Hospital 12 de Octubre de Madrid.

**Director:** Pilar Rivas Lacarte.

**Investigadores:** Xavier González Compta, Pilar Hernández y Alfredo García Díaz.

**Centro de investigación:** Hospital de Viladecans de Barcelona.

**Título:** Manual de estándares y guía de acreditación de las Unidades de Cirugía Mayor Amputatoria (CMA). Validación de un método de control, calidad y eficiencia del funcionamiento de las Unidades de CMA a través de un documento escrito.

**Director:** Vicenç Vallés Callol.

**Investigadores:** F. Fonseca Casals, Benjamín Piñero Dieguez, Sergi Costafreda González, Rosa Navarrete Camps, Luis Delgado Ruiz y Joan Alborn Coderch.

**Centro de investigación:** Consorci Sanitari de Terrasa.

**Título:** Prevención de recaídas en el trastorno bipolar: Incorporación del uso de Internet y escalas autoadministradas en una Clínica de Lito.

**Director:** Antoni Torres Martí.

**Investigadores:** Joaquín Angrill Paxeras.

**Centro de investigación:** Instituto de Neumología y Cirugía Torácica, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.

**Título:** Validación de la guía clínica de la neumonía adquirida en la comunidad.

### Medicina Cardiovascular

**Director:** Daniel Carnevali Ruiz.

**Centro de investigación:** Clínica Moncloa (ASISA) de Madrid.

**Título:** Rentabilidad clínica e impacto socioeconómico y sanitario del estudio del paciente con síncope recurrente.

**Director:** Alexander Damian Heine Suárez.

**Investigadores:** Jordi Rosell Andreo y Laura Torres Juan.

**Centro de investigación:** Sección de Genética del Hospital Universitario Son Dureta de Palma de Mallorca.

**Título:** Estudios moleculares de las delecciones, mutaciones y recombinación meiótica de la región



22q11 implicada en cardiopatías congénitas.

**Director:** Alfonso Cañas Cañas.

**Investigadores:** Evaristo Castejo Mejuto.

**Centro de investigación:** Clínica Universitaria Puerta de Hierro de Madrid.

**Título:** Trasplante de mioblastos autólogos en la miocardiopatía dilatada.

**Director:** Joan Castell Conesa.

**Investigadores:** Francisco Lomeña Caballero, Marc Simo Perdigo y Carlos Pons de Beristain.

**Centro de investigación:** Fundación CETIR. Unidad PET de Esplugas de Llobregat de Barcelona.

**Título:** Tomografía por emisión de positrones en la caracterización de la cardiopatía isquémica. Estudio del flujo y metabolismo miocárdico en pacientes con infarto de miocardio.

**Director:** Carlos Macaya Miguel.

**Investigadores:** Panayotis Fantiadis Sabbidu, Teresa Pérez de Prada y Antonio Fernández Ortiz.

**Centro de investigación:** Laboratorio 5. Unidad de Medicina y Cirugía Experimentales del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

**Título:** Evaluación in vitro del efecto del cortisol endógeno y exógeno en la proliferación y migración de monocitos/macrófagos de pacientes con la aterosclerosis: implicaciones en la formación del núcleo lipídico.

**Director:** Antonio Hernández Madrid.

**Investigadores:** José M.ª González Rebollo.

**Centro de investigación:** Hospital Ramón y Cajal.

**Título:** Estudio prospectivo y randomizado de implante de marcapasos o holter implantable o seguimiento clínico en pacientes con síncope y trastorno de conducción intraventricular.

**Director:** Francisco Lozano Soto.

**Centro de investigación:** Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.

**Título:** Identificación y clonación de nuevos miembros del grupo A de la superfamilia de receptores con dominios tipo «scavenger» (SF-SRCR).

**Director:** José Tuñón Fernández.

**Investigadores:** Mónica Ortego Escamilla y Almudena Gómez Hernández.

**Centro de investigación:** Departamento de Cardiología, de la Fundación Jiménez Díaz de Madrid.

**Título:** Efectos de la inhibición de la ciclooxigenasa-2 en la aterosclerosis experimental.

**Director:** Lina Badimón.

**Investigadores:** Concepción Vicenta Llorente Cortés.

**Centro de investigación:** IIBB/CSCI-HSCSP-UAB de Barcelona.

**Título:** Alteraciones en la matriz extracelular y en el remodelado vascular como consecuencia de la acumulación lipídica en células musculares lisas de pared vascular.

**Director:** M.ª Jesús Maitre Azcarate.

**Investigadores:** Manuel Quero Jiménez y M.ª Rosa Pérez Piaya.

**Centro de investigación:** Servicio de Cardiología Pediatría del Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

**Título:** Ecocardiografía de contraste en el estudio de las cardiopatías congénitas.

**Director:** Marta Ruiz Ortega.

**Investigadores:** Óscar Lorenzo, Mónica Rupérez Zaldueño y Vanesa Esteban Vázquez.

**Centro de investigación:** Fundación Jiménez Díaz de Madrid.

**Título:** Papel de los inhibidores de la isoprenilación proteica en el daño vascular causado por la angiotensina II.

**Director:** Miguel Ángel García Fernández.

**Investigadores:** Pérez David, Bermejo Thomas y Moreno Yanguela.

**Centro de investigación:** Laboratorio de Ecocardiografía del Hospital Gregorio Marañón de Madrid.

**Título:** Ecocardiografía de contraste: Análisis cuantitativo de los

patrones de perfusión endo y epicárdicos en condiciones basales y en presencia de isquemia.

### Medicina Clínica y del Trabajo

**Director:** Carmen Burgaleta Alonso de Ozall.

**Investigador:** Dunia de Miguel Llorente.

**Centro de investigación:** Servicio de Hematología del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, y Departamento de Medicina de la Universidad de Alcalá de Henares Madrid.

**Título:** Estudio de trombofilia en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de rodilla y/o cadera tras un episodio trombótico.

**Director:** Emilio Pintor Holguín.

**Centro de investigación:** Centro de Rehabilitación de FREMAP en Majadahonda (Madrid).

**Título:** Prevalencia y factores relacionados con la presencia de trombosis venosa profunda en pacientes sometidos a artroscopia de rodilla.

**Director:** Pere Roura Poch.

**Investigadores:** Emilia Chirveches Pérez y Francesc Xavier Quer Vall.

**Centro de investigación:** Hospital General de Vic.

**Título:** Definición e implantación de un protocolo firme preoperatorio de entrevista estructurada de enfermería quirúrgica.

**Director:** Matías Vicente Mendoza.

**Investigadores:** Natividad Castillo Gimeno, Manuel Fenolosa González, Pilar Ferrer Gómez, Juan Giner Blasco, Marina Gisbert Grifo, Jorge Mayans Moreno, Pilar Molina Aguilar, Beatriz Montero Balaguer, Eduardo Murcia Saiz, José M.ª Ortiz Criado, Cristina Presentación Blasco, M.ª del Carmen Salvador Martínez, Juan Sanchis Clement, José Luis Soler Liesa y José Ureña Lázaro.



**Centro de investigación:** Instituto de Medicina Legal de Valencia, Unidad Docente de Medicina Legal de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia.

**Título:** Síndrome de embolismo graso en politraumatizados: Estudio postmortem multidisciplinar en la práctica forense.

**Director:** Francisco Javier Yuste Grijalba.

**Investigadores:** Rafael Barcena Marugan.

**Centro de investigación:** Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

**Título:** Epidemiología de la hepatitis C en el personal hospitalario en España. Mecanismos de contagio.

### Neurociencias

**Director:** Alejandro Frangi Carenato.

**Investigadores:** Rosario Barrena Caballo, Gabriel Hernández Delgado y Mónica Hernández Giménez.

**Centro de investigación:** División de Bioingeniería, Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón, Centro Politécnico Superior de la Universidad de Zaragoza, Departamento de Neurroradiología del Hospital Universitario Miguel Serret de Zaragoza.

**Título:** Análisis cuantitativo computarizado de la morfología tridimensional de arterias cerebrales a partir de angiografía por tomografía computada para su posterior utilización en la planificación del tratamiento endovascular de aneurismas cerebrales.

**Director:** Isabel Gonzalo Pascual.

**Investigadores:** Alberto Rábano y Carmen Guerrero.

**Centro de investigación:** Laboratorio de Neuropatología de la Fundación Hospital Alcorcón de Madrid.

**Título:** Inmunorreactividad de la proteína priónica en la enfermedad de Alzheimer y en las enfermeda-

des por priones con patología de tipo Alzheimer.

**Director:** Francisco J. Tejedor Rescalvo.

**Investigadores:** Juan M. Galcerán, Bárbara Hammerle, M.ª José Chulia, Eva Samper y Jordi Colonques.

**Centro de investigación:** Instituto de Neurociencias, CSIC y Universidad Miguel Hernández de Alicante.

**Título:** Bases moleculares de las neuropatologías del síndrome de Down: implicación del gen mini-brain el déficit neuronal neurodegeneración.

**Director:** Jesús Vaquero Crespo.

**Centro de investigación:** Unidad de Investigación de Neurociencias del Hospital Universitario Clínica Puerta de Hierro de Madrid.

**Título:**

- Significado pronóstico del balance entre marcadores de apoptosis y de proliferación en el glioblastoma multiforme.

- Estudio de la efectividad de trasplantes de corteza fetal criopreservada asociados a células de Schwann en la recuperación funcional tras una paraplejía traumática.

- Estudio de la viabilidad del tejido cerebral fetal humano en diferentes condiciones de obtención su aplicación a las técnicas de trasplante intramedular en la paraplejía traumática.

### Psicología Clínica y de la Rehabilitación

**Director:** Hernán Cortés-Funes Castro-Escalada.

**Investigadores:** Luis Ángel Saul Gutiérrez, Fabiola Cortés Funes Urquijo, Luis Paz-Ares Rodríguez y Guillém Feixas y Viaplana.

**Centro de investigación:** Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid.

**Título:** Programa de formación y entrenamiento en habilidades de

ayuda humana y terapéutica para personal sanitario de oncología.

**Director:** Tomás Castillo Arenal.

**Investigadores:** Carmen Fonfría Calvo y Silvia Verdugo Carrasco.

**Centro de investigación:** Centro de Formación y Empleo «Entorno» de Santander, Centro Dependiente de AMICA.

**Título:** El proyecto personal: eje central de los programas de integración sociolaboral de las personas con discapacidad.

### Rehabilitación

**Director:** Raquel Vilarrasa Sauquet.

**Investigadores:** Isabel Sañudo Martín, Javier Ortiz Fandiño, M.ª José Martínez, Ana Blázquez Albi-su, Miriam de la Prada García-Cortaire y Gemma Tapia Oller.

**Centro de investigación:** Servicio de Rehabilitación y Medicina Física, del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona.

**Título:** Análisis isocinético del hombro con síndrome de pinzamiento subacromial en el ámbito laboral.

**Director:** Teresa Roig Rovira.

**Investigadores:** Begoña Andrés, Pilar Bove, Marta Castillo, Anna M. Noguera, Anna de Pobes, Silvia Sanz, Marta Soriano y Sonia Tassies.

**Centro de investigación:** Institut Guttmann de Barcelona.

**Título:** Terapia ocupacional en el estado vegetativo y de mínima conciencia. Estimulación sensorial.

### Traumatología

**Director:** Álvaro Meana Infiesta.

**Investigadores:** Sara Gómez Llamas, Alfredo Caso García y M.ª Jesús Arriaga Flórez.

**Centro de investigación:** Centro Comunitario de Transfusión del Principado de Asturias.



**Título:** Diferenciación ex vivo de condrocitos cultivados a partir de cartilago articular humano.

**Director:** Jorge Ballester Solada.

**Investigadores:** Llorenç Mateo Olivares, Montserrat Nacher García y Joan Cebamanos Celma.

**Centro de investigación:** IMIM, Hospital del Mar de Barcelona.

**Título:** Implante de un cultivo celular de condrocitos y un gel de colágeno: Características histológi-

cas y mecánicas del regenerado condral.

**Director:** Francisco Forriol Campos.

**Centro de investigación:** Laboratorio de Ortopedia Experimental, Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra.

**Título:** Relación de la clínica, radiología, morfología y cantidad de metales de la interfaz del vástago femoral obtenido en las revisiones primarias de las prótesis de cadera.

**Director:** Luis Meseguer Olmo.

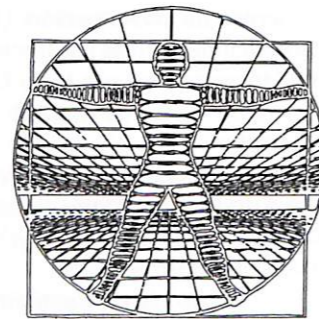
**Centro de investigación:** Laboratorio de Cirugía Ortopedia Experimental de la Universidad de Murcia.

**Título:** Cerámica de biovidrio 45S5 como vector biodegradable de liberación de gentamicina: Estudio experimental "in vitro" e "in vivo" en modelo animal.



## Convocatoria de Becas de Investigación 2001/2002

Reunido el Comité de Valoración para la Convocatoria de Becas de Investigación 2001/2002, por importe de 12.020 euros (2.000.000 ptas.), tras el estudio y análisis de los trabajos presentados, se acuerda otorgarlas a los siguientes investigadores:



### Medicina Clínica y del Trabajo

**Director:** Fernando Bandrés Moya.

**Investigadores:** Antonio Segado Soriano y Félix Gómez Gallego.

**Centro de investigación:** Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Departamento de Legislación Sanitaria y Toxicología de la Universidad Complutense de Madrid, Fundación de Servicios Laborales (GRUPO S.E.P.I.).

**Título:** Análisis de mutaciones genéticas de alcohol deshidrogenasa, acetaldéhid deshidrogenasa y citocromo P450 en pacientes con hepatopatía alcohólica.

### Medicina Cardiovascular

**Director:** Jaime Candell Riera.

**Investigadores:** Santiago Agua de Bruix y Juan Castell Conesa.

**Centro de investigación:** Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Vall d' Hebrón de Barcelona.

**Título:** Determinación de los valores de referencia de los volúmenes y fracción de eyección del ventrículo izquierdo mediante tomografía sincronizada en función de la edad y sexo.

### Neurociencias

**Director:** M.<sup>a</sup> Isabel Colado Me-gía.

**Investigadores:** Jorge Camarero Jiménez, Verónica Sánchez, Emma Velásquez Herranz, Laura Orio Ortiz.

**Centro de investigación:** Instituto de Farmacología y Toxicología (CSIC-UCM), Facultad de Medicina, de la Universidad Complutense de Madrid.

**Título:** Influencia del selenio en dieta y de la temperatura cerebral sobre la neurodegeneración inducida por 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA, extasis) en roedores.

### Traumatología

**Director:** Carlos García Araujo.

**Investigadores:** Julián Fernández González, Ángel Hernández Yáñez y Luis Pozas Rodríguez.

**Centro de investigación:** Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.

**Título:** Estudio comparativo en la reconstrucción del ligamento cruzado anterior de la rodilla: plásticas ligamentosas autólogas versus aloinjertos.



## Convocatoria de Becas del Área Social 2001/2002



Reunido el Comité de Valoración para la Convocatoria de Becas del Área Social 2001/2002, por importe de 3.606,07 euros (600.000 ptas.), tras el estudio y análisis de los trabajos presentados, se acuerda otorgarlas a los siguientes investigadores:

**Director:** Alfonso Roberto Barros Loscertales.

**Centro de investigación:** Departamento de Psicología Básica, Clínica y Psicobiología de la Universidad Jaume I de Castellón.

**Título:** Efecto de la estimulación cognitiva sobre el deterioro de las funciones de memoria en una muestra de personas con alteración de memoria asociada a la edad.

**Director:** Cynthia Cáceres Aguilar.

**Investigadores:** Sonia Magan, Isabel Ruiz e Irene Vaquer.

**Centro de investigación:** Centro Socio-Sanitario Aldaba. Corporación Sanitaria Parc Taulí de Barcelona.

**Título:** Eficacia de un programa de psicoestimulación integral en una Unidad de Demencias.

**Director:** Silverio Barriga Jiménez y Manuel Marín Sánchez.

## Convocatoria de Becas Larramendi 2001/2002

Reunido el Comité de Valoración para la Convocatoria de Becas Larramendi 2001/2002, de la Fundación MAPFRE Medicina, dotadas con 9.015,18 euros (1.500.000 ptas.), tras el estudio y análisis de los trabajos presentados, se acuerda otorgarlas a los siguientes investigadores:



### Medicina Cardiovascular

**Carlos Arturo Arean Martínez (México).**

**Centro de investigación:** Servicio de Cardiología Intervencionista del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

**Título:** Evaluación de microcirculación coronaria en pacientes sometidos a angioplastia coronaria percutánea con colocación de stent en relación al tratamiento concomitante con inhibidores glicoproteína IIb/IIIa.

### Gestión Sanitaria

**Carlos Javier Rodolfo Godo (Argentina).**

**Centro de investigación:** Unidad de Patología Molecular, de la Clínica Puerta de Hierro, de Madrid.

**Título:** Desarrollo de nuevos vectores de Terapia Génica contra el Cáncer. Aplicación de Genes suicidas e inductores del ciclo celular.

### Medicina Clínica y del Trabajo

**Leonardo Ramón Reyes Rabanal (Cuba).**

**Centro de investigación:** Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral del Hospital Central de Asturias.

**Título:** Valores de masa ósea mediante radiogrametría radiológica digital (DXR-BMD): Estudio en población general y grupos de riesgo de enfermedad metabólica ósea.

### Traumatología

**Ángel Manuel García Araujo (Cuba).**

**Centro de investigación:** Servicio de Traumatología, del Centro de Rehabilitación de FREMAP en Majadahonda (Madrid).

**Título:** Alternativas terapéuticas en la enfermedad discal.





FUNDACION MAPFRE MEDICINA  
XXVIII SIMPOSIUM INTERNACIONAL DE TRAUMATOLOGIA ORTOPEDIA  
FREMAM



"TRAUMATISMOS VERTEBRALES"  
Majadahonda, 29 y 30 de noviembre de 2001

## XXVIII Symposium Internacional de Traumatología y Ortopedia

Los días 29 y 30 de noviembre de 2001 tuvo lugar, en el Centro de Rehabilitación de FREMAP de Majadahonda (Madrid), el XXVIII Symposium Internacional de Traumatología y Ortopedia, que contó con una asistencia de 200 profesionales.

El tema tratado este año fue el de «Traumatismos vertebrales». Se trata de un epígrafe de gran interés, no sólo en el mundo de la medicina laboral, sino en el de muchas especialidades que convergen en este tipo de lesiones —traumatología, rehabilitación, neurocirugía, psiquiatría y otras— constituyen frecuentemente los grupos multidisciplinarios que tratan a estos enfermos.

«Neuropatías periféricas por compresión», bajo los auspicios de la SECMA y FESUM e impartido por la Unidad de Mano del Centro de Rehabilitación de FREMAP, de Majadahonda (Madrid).



## I Jornada de Técnicas Quirúrgicas en Patología de la Rodilla

El día 19 de diciembre de 2001 tuvo lugar en el Centro de Rehabilitación de FREMAP, en Majadahonda (Madrid), la I Jornada de Técnicas Quirúrgicas en Patología de la Rodilla, con el tema «Implantes meniscales de colágeno», que contó con una asistencia 35 profesionales.

y 30 de enero y 4 de febrero de 2002 el II Curso de Formación en el Laboratorio Clínico», dirigido a técnicos especialistas de los laboratorios, diplomados en enfermería y ATS de la Comunidad Autónoma de Madrid.

El número de asistentes fue de 65.



## XXII Curso Internacional de Patología de Rodilla

Los días 23, 24 y 25 de enero de 2002 se celebró el XXII Curso Internacional de Patología de Rodilla, organizado por la Unidad de Rodilla del Centro de Prevención y Rehabilitación de FREMAP, de Majadahonda (Madrid).

El número de asistentes fue de 93.



## II Curso de Formación Continuada: Urgencias en el Laboratorio Clínico

La Fundación MAPFRE Medicina, en colaboración con el Hospital Severo Ochoa de Leganés (Madrid), celebró durante los días 14, 16, 21, 23, 28

FUNDACION MAPFRE MEDICINA

NEUROPATIAS PERIFERICAS POR COMPRESION



## Jornada: Neuropatías periféricas por compresión

El 14 de diciembre de 2001 se celebró la jornada sobre



### Curso de prevención del riesgo ergonómico psicosocial musculoesquelético (según evidencia científica)

Enero 2002-junio 2003

Información:

Centre de Salut de la Columna Vertebral

Tel.: 93 451 45 26

E-mail: drbalague@menta.net

### XV Convocatoria - 2003 Premio «Cándida Medrano de Merlo»

Tema: Inmunosupresores e inmunomoduladores en la enfermedad inflamatoria intestinal

Plazo: 31 de octubre de 2003

Información:

Fundación de Investigación Médica

«Cándida Medrano de Merlo» C/ Castelló, 124, 6.º D 28006 Madrid

Tel.-fax: (34) 91 562 74 57

### XIV Congreso Internacional de Fisioterapia de la WCPT

Barcelona, 7-12 de junio de 2003

Información:

WCPT Secretariat

46-48 Grosvenor Gardens

Londres SW1W 0EB (Reino Unido)

14thcongress@wcpt.org

# Normas para la publicación de artículos

La revista *MAPFRE MEDICINA* es una publicación de periodicidad trimestral, que es órgano de expresión de la Fundación MAPFRE Medicina y está abierta a la publicación de trabajos de autores ajenos a la entidad.

La revista publica artículos sobre las siguientes áreas:

- Traumatología y Cirugía Ortopédica.
- Rehabilitación.
- Medicina Cardiovascular.
- Medicina Preventiva.
- Medicina Clínica y del Trabajo.
- Gerencia Hospitalaria.
- Geriátrica.
- Neurociencias.
- Otras disciplinas sanitarias.

Los artículos que sean publicados en la revista *MAPFRE MEDICINA* podrán ser también publicados en la versión electrónica de la revista, en Internet, así como en otros formatos electrónicos (CD-ROM...) que en el futuro surjan, aceptando los autores de los artículos éstas y otras formas de publicación virtual o digital.

La revista *MAPFRE MEDICINA* asume el «estilo Vancouver» preconizado por el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (\*), con las especificaciones que se detallan a continuación.

## SECCIONES

Los autores que deseen colaborar en algunas de las secciones de la revista pueden enviar sus aportaciones (por triplicado) a la redacción de la misma, entendiéndose que ello no implica la aceptación del trabajo, que será notificada por escrito al autor.

El Comité Editorial podrá rechazar, sugerir cambios o llegado el caso, realizar modificaciones en los textos recibidos; en este último caso, no se alterará el contenido científico, limitándose únicamente al estilo literario.

### 1. Editorial

Trabajos escritos por encargo del Comité Editorial, o bien, redactados por alguno de sus miembros.

Extensión: No debe ser superior a 8 folios mecanografiados a doble espacio; la bibliografía no debe contener una cifra superior a 10 citas.

### 2. Originales

Tendrán tal consideración aquellos trabajos, no editados anteriormente, ni remitidos simultáneamente a otra publicación, que versen sobre investigación, epidemiología, fisiopatología, clínica, diagnóstico o terapéutica, dentro de las áreas definidas con anterioridad.

Texto: Se recomienda no superar las 20 páginas mecanografiadas (30 líneas a doble espacio, con 60 caracteres por línea).

Tablas: Se aconseja una cifra máxima de 6 tablas.

Figuras: Se considera adecuada una cifra inferior a 8.

Bibliografía: Es aconsejable no superar las 50 citas.

Los criterios que se aplicarán para valorar la aceptación de los artículos serán el rigor científico metodológico, novedad, trascendencia del trabajo, concisión expositiva, así como la calidad literaria del texto.

### 3. Revisión

Serán trabajos que versen sobre algunas de las áreas declaradas anteriormente, encargados por el Comité Editorial, o bien, remitidos espontáneamente por el autor, cu-

(\*) Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *N Engl J Med.* 1997; 336 (4): 309-315.

Existe una traducción al castellano: Requisitos comunes para los artículos originales enviados a revistas biomédicas. *MAPFRE MEDICINA.* 1997; 8 (3): 209-218. En Internet: <http://www.mapfremedicina.es/> 1357.htm

yo interés o actualidad aconsejen su publicación en la revista.

En cuanto a los límites de extensión, se aconsejan los mismos definidos para los artículos originales.

### 4. Comunicación breve

Esta sección permitirá publicar artículos breves, con mayor rapidez. Ello facilita que los autores presenten observaciones, resultados iniciales de investigaciones en curso, e incluso realizar comentarios a trabajos ya editados en la revista, argumentando de forma más extensa que en la sección de cartas al Director.

Texto: Hasta un máximo de 8 folios, con las mismas características definidas.

Tablas y figuras: Hasta un máximo total de 4.

Bibliografía: Hasta 15 citas.

### 5. Imagen diagnóstica

En esta sección de la revista se presentarán casos clínicos singulares en los que la imagen sea resolutoria. Para ello, se aportarán una, o como máximo dos imágenes, de un paciente o una zona del mismo (ECG, Rx, TAC, RM, ecografía, espectro electroforético, etc.), con expresividad clínica por sí misma diagnóstica, de cualquier rama de la Medicina y acompañada de un breve comentario fisiopatológico y/o clínico en relación con la imagen y entidad nosológica del caso. La extensión será menor de 15 líneas mecanografiadas a doble espacio.

Esta página se remitirá junto a otra, de presentación, con la siguiente información:

- Título: diagnóstico en español que sugiere la imagen.
- Nombre completo de los autores con la máxima calificación académica o profesional de los mismos.
- Centro de trabajo de los autores.
- Dirección para correspondencia y teléfono.

### 6. Correspondencia

Esta sección publicará la correspondencia recibida, que no necesariamente debe hacer mención a artículos ya editados en la revista, siempre que guarde relación con las áreas definidas en la línea editorial.

En caso de que se realicen comentarios a artículos publicados anteriormente, se remitirá dicha correspondencia al primer firmante del artículo, para posibilitar una contrargumentación, teniendo en cuenta que si en el plazo de un mes no se recibe una respuesta, se entenderá que el/los autores del artículo objeto de correspondencia, declinan esta posibilidad.

En cualquier caso, el Comité Editorial de la revista podrá incluir sus propios comentarios.

Las opiniones que puedan manifestar los autores ajenos al staff editorial en esta sección, en ningún caso serán atribuibles a la línea editorial de la revista.

Extensión. Texto: Como máximo 3 folios, bibliografía incluida, hasta un total de 5 citas. No se adjuntarán tablas ni figuras.

## PREPARACIÓN DEL ORIGINAL

### 1. Normas generales

1.1. Numere todas las páginas del texto, bibliografía incluida.

1.2. Numere las tablas en latinos, presentando en cada página una sola tabla, junto con el título de la tabla y explicación de las abreviaturas empleadas.

1.3. Numere las figuras en arábigos, según las siguientes instrucciones:

- Dibujos y esquemas: la calidad debe ser excepcional. Indique la numeración, así como la situación mediante una flecha orientada hacia el margen superior.

- Fotografías en papel: haga constar en una etiqueta adhesiva que situará en el dorso de la figura, el número de la misma, así como la indicación de cuál es el lado superior de la figura, mediante una flecha.

- Diapositivas: indique sobre el marco de las mismas, mediante un rotulador adecuado (indeleble) o bien con una etiqueta adhesiva, el número y lado superior de la misma. A continuación, introdúzcalas en las hojas de almacenamiento disponibles en el comercio, de forma que se evite en lo posible el extravío de las mismas.

1.4. Pies de figuras: Presente en hoja aparte, todos los textos explicativos de las figuras, numerados igualmente.

1.5. Inicie cada sección del artículo en hoja aparte. Para los artículos originales, éstas son: resumen, introducción, material y métodos, resultados y discusión. Se recomienda que el autor se responsabilice de la traducción del Resumen/Abstract, así como de la selección de las Palabras Clave/Keywords, que se presentarán junto al resumen. Los artículos largos pueden exigir el empleo de subapartados en algunas secciones (sobre todo en las de Resultados y Discusión) para exponer su contenido con mayor claridad.

1.6. Envíe tres copias completas (texto e ilustraciones) del artículo.

### 2. Originales en disquete

Se recomienda el envío del fichero de texto y, en los casos en que sea posible, de cada figura en un fichero independiente.

Cuando envíen disquetes, los autores deberán:

- Incluir 3 copias impresas del artículo.
- Enviar únicamente la versión más reciente del fichero del artículo.
- Indicar claramente el nombre del fichero.
- Adherir una etiqueta en la que figuren el formato y el nombre del fichero.
- Ofrecer información sobre el equipo y los programas informáticos utilizados.

### 3. Página de presentación

La primera página del artículo aportará la siguiente información:

- Título en castellano y en inglés.
- Nombre completo de los autores, con la máxima calificación académica o profesional de los mismos.
- Centro de trabajo de los autores.
- Autor que se responsabiliza de la correspondencia, con la dirección de envío.
- Título abreviado del artículo, en no más de 40 letras, para la paginación.
- Las fuentes de ayuda en forma de subvenciones, equipos y medicamentos.
- Número total de páginas del artículo.
- Número total de tablas.
- Número total de figuras.

Al enviarnos el artículo, compruebe que estos tres últimos ítems coinciden con el material que nos envía.

### 4. Autoría

Todas las personas consignadas como autores tendrán que haber participado en el trabajo en grado suficiente para asumir la responsabilidad pública de su contenido.

La acreditación como autor se basará únicamente en aportaciones esenciales a: a) la concepción y el diseño, o el análisis y la interpretación de los datos; b) la redacción del artículo o la revisión crítica de una parte importante de su contenido intelectual, y c) la aprobación definitiva de la versión que será publicada. Tendrán que cumplirse simultáneamente las condiciones a), b) y c). La participación exclusivamente en la obtención de fondos o en la recogida de datos no justificará la designación como autor. La supervisión general del grupo de investigación tampoco será suficiente.

### 5. Resumen y palabras clave (Abstract, Keywords)

En la segunda página figurará un resumen (de no más de 150 palabras en el caso de los resúmenes no estructurados, ni de más de 200 en el de los estructurados).

Presente en página aparte la versión en castellano y en inglés. Se recomienda encarecidamente cuidar la ortografía y sintaxis de la versión anglosajona, para evitar ulteriores correcciones.

El contenido del Resumen debe incluir la siguiente información:

- Objetivos del estudio.
- Procedimientos básicos empleados (selección de población, método de observación, procedimiento analítico).
- Hallazgos principales del estudio (datos concretos y significación estadística).
- Conclusiones del estudio, destacando los aspectos más novedosos.

A continuación, los autores deberán presentar, e identificar como tales, entre 3 y 10 palabras clave o expresiones breves que faciliten a los encargados de la indexación la clasificación cruzada del artículo y que se publicarán junto con el resumen. Para ello deberán utilizar los términos incluidos en la lista de encabezamientos de materias médicas (Medical Subject Headings (MeSH)) del *Index Medicus* o, en el caso de términos de aparición reciente que aún no figuren en los MeSH, los términos actuales.

### 6. Partes del texto

#### 6.1. Introducción

Presentará los objetivos del estudio, resumiendo los razonamientos empleados, citando únicamente las referencias necesarias y sin realizar una revisión exhaustiva del tema. No deben incluirse las conclusiones del trabajo.

#### 6.2. Material y Métodos

Se describirá con claridad la selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los controles). Se indicarán la edad, el sexo y otras características importantes de los sujetos. La definición y relevancia de la raza y la etnia son ambiguas. Los autores deben ser especialmente prudentes al utilizar estas categorías.

Se identificarán los métodos, los equipos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y los procedimientos con suficiente detalle para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Se ofrecerán referencias de los métodos acreditados, entre ellos los estadísticos (véase más adelante); se darán referencias y descripciones breves de los métodos que ya se hayan publicado pero que no sean ampliamente conocidos; se describirán los métodos nuevos o sometidos a modificaciones significativas, indicando las razones para utilizarlos, y evaluando sus limitaciones. Se identificarán con precisión todos los medicamentos y las sustancias químicas empleadas, incluidos los nombres genéricos, las dosis y las vías de administración.

En los informes sobre los ensayos clínicos aleatorios, se facilitará información sobre los principales elementos del estudio, entre ellos el protocolo (población de estudio, intervenciones o exposiciones, resultados y justificación del análisis estadístico), la asignación de intervenciones (métodos para distribuir aleatoriamente, carácter ciego de la asignación a los grupos de tratamiento) y el método de enmascaramiento.

Los autores que remitan artículos de revisión incluirán una sección en la que se describan los métodos utilizados para localizar, seleccionar, recoger y sintetizar los datos. Estos métodos se describirán también brevemente en el resumen.

#### 6.3. Ética

Al presentar informes sobre experimentos con seres humanos, se indicará si los procedimientos seguidos cumplen

las normas éticas del comité (institucional o regional) responsable de este tipo de ensayos y la Declaración de Helsinki de 1975, modificada en 1983. No se utilizarán los nombres, iniciales o números de registro hospitalario de los pacientes, sobre todo en las ilustraciones.

#### 6.4. Estadística

Se describirán los métodos estadísticos utilizados con suficiente detalle para que un lector informado con acceso a los datos originales pueda comprobar los resultados publicados. En la medida de lo posible, se cuantificarán los resultados y se presentarán con los correspondientes indicadores de error o de incertidumbre de la medición (como los intervalos de confianza). Se evitará la dependencia exclusiva en las pruebas de constatación de hipótesis estadísticas, como la utilización de valores *P*, que no transmiten información cuantitativa importante. Se analizarán los criterios de inclusión de los sujetos experimentales. Se facilitarán detalles sobre el método para distribuir aleatoriamente. Se describirán los métodos y el éxito del enmascaramiento de las observaciones. Se harán constar las complicaciones del tratamiento. Se especificará el número de observaciones. Se mencionará la pérdida de sujetos respecto a la observación (por ejemplo, las personas que abandonan un ensayo clínico). Se indicarán los programas informáticos de uso general que se han empleado.

En la sección de Métodos figurará una descripción general de los métodos empleados. Cuando se resuman los datos en la sección de Resultados, se especificarán los métodos estadísticos utilizados para su análisis. Se limitará el número de tablas y figuras al mínimo necesario para exponer el tema del trabajo y evaluar los datos en los que se basa. Se utilizarán gráficos como alternativa a las tablas con muchas entradas. Se definirán los términos, las abreviaturas y la mayoría de los símbolos.

#### 6.5. Resultados

Los resultados se presentarán en el texto, en las tablas y en las ilustraciones siguiendo una secuencia lógica. No se repetirán en el texto todos los datos que aparezcan en las tablas y las ilustraciones; se destacarán o resumirán únicamente las observaciones importantes.

#### 6.6. Discusión

Se insistirá en los aspectos novedosos e importantes del estudio y en las conclusiones que pueden extraerse del mismo. No se repetirán con detalle los datos y otros materiales incluidos en las secciones de Introducción o de Resultados. En esta sección se abordarán las repercusiones de los resultados y sus limitaciones, además de las consecuencias para la investigación en el futuro. Se compararán las observaciones con otros estudios pertinentes.

Se relacionarán las conclusiones con los objetivos del estudio, evitando afirmaciones poco fundamentadas y conclusiones avaladas insuficientemente por los datos. En concreto, los autores evitarán hacer afirmaciones sobre costes y beneficios económicos, salvo en el caso de que su artículo incluya datos y análisis de esa índole. Se propondrán nuevas hipótesis cuando esté justificado, pero se indicará claramente su carácter. Podrán incluirse recomendaciones cuando sea oportuno.

#### 6.7. Agradecimientos

En el lugar apropiado del artículo (un apéndice al texto) se incluirán una o más declaraciones sobre: a) los agradecimientos por aportaciones que no justifican la acreditación como autor (por ejemplo, el apoyo general prestado por la cátedra de un departamento); b) los agradecimientos por la ayuda técnica recibida; c) los agradecimientos por el tipo de apoyo material y financiero recibido; y d) las relaciones que pueden plantear un conflicto de intereses.

Las personas que han colaborado en la preparación del original pero cuya aportación no justifique su acreditación como autores podrán ser citadas indicando su función y aportación (por ejemplo, «asesor científico», «revisión crítica de la propuesta de estudio», «recogida de datos» o «participación en el ensayo clínico»). Estas personas deberán haber concedido su autorización para ser mencionadas. Los autores se encargarán de obtener la autorización por escrito de las personas citadas por su nombre, ya que los lectores pueden deducir que éstas avalan los datos y las conclusiones del estudio.

La ayuda técnica debe agradecerse en un párrafo aparte de los utilizados para agradecer otras aportaciones.

### 6.8. Referencias bibliográficas

Las referencias bibliográficas se numerarán consecutivamente en el orden en que aparecen en el texto. Para su identificación en éste, en las tablas y en las leyendas, se utilizarán números arábigos entre paréntesis. Las referencias citadas únicamente en las tablas o en las leyendas de las figuras se numerarán de acuerdo con la secuencia establecida por la primera mención que se haga en el texto de la tabla o la figura en cuestión.

Se utilizará el estilo que se basa en los formatos utilizados por la National Library of Medicine (NLM) de Estados Unidos en el *Index Medicus*. Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo con el estilo utilizado en el *Index Medicus*. Debe consultarse la *List of Journals Indexed in Index Medicus* (Relación de Revistas Indexadas en el Index Medicus), que la NLM publica anualmente por separado y en el número de enero del *Index Medicus*. La relación también puede obtenerse consultando la dirección Web de la NLM: <http://www.nlm.nih.gov>.

Se evitará la utilización de resúmenes como referencias. Las referencias a originales aceptados pero todavía no publicados se designarán con expresiones como «en prensa» o «próxima publicación»; los autores deberán obtener autorización por escrito para citar dichos artículos y comprobar que han sido admitidos para su publicación. La información procedente de artículos enviados a una revista pero rechazados, se mencionará en el texto como «observaciones no publicadas», previa autorización por escrito de la fuente.

Se evitarán las referencias del tipo «comunicación personal», salvo cuando ofrezcan información esencial no disponible en fuentes públicas, en cuyo caso figurarán entre paréntesis en el texto el nombre de la persona y la fecha de la comunicación. En lo que respecta a los artículos científicos, los autores deberán obtener de la fuente de la comunicación personal la autorización por escrito y la confirmación de su exactitud.

Los autores cotejarán las referencias con los artículos originales.

### 6.9. Tablas

Las tablas se mecanografiarán o imprimirán a doble espacio en hoja aparte. Se numerarán consecutivamente en el orden en que aparezcan citadas en el texto y se asignará un título breve a cada una de ellas. En cada columna figurará una cabecera corta o abreviada. Las explicaciones necesarias se incluirán en notas a pie de página y no en las cabeceras. En estas notas se especificarán las abreviaturas especiales utilizadas en cada tabla.

Se identificarán las medidas estadísticas de variación, como la desviación típica y el error típico de la media.

Se evitará la utilización de líneas verticales y horizontales en el interior de las tablas.

Se comprobará que todas las tablas se mencionan en el texto.

Si se utilizan datos de otras fuentes, publicadas o no, tendrá que obtenerse la autorización de las mismas y mencionar este hecho en la tabla.

La utilización de un número excesivo de tablas con relación a la extensión del texto puede dificultar la composición de las páginas.

# 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**

## Normas de publicación

### 6.10. Ilustraciones (figuras)

En el reverso de cada figura se adherirá una etiqueta en la que se indiquen su número, el nombre del autor y cuál es la parte superior. No debe escribirse directamente en el reverso de las figuras ni sujetar éstas con clips. No deben doblarse ni montarse sobre cartulina.

En las fotomicrografías figurarán indicadores de escala internos. Los símbolos, flechas y letras utilizados en éstas tendrán que distinguirse claramente del fondo.

Si se utilizan fotografías de personas, éstas no podrán ser identificadas; de lo contrario, tendrá que adjuntarse una autorización por escrito para su publicación.

Las figuras se numerarán consecutivamente de acuerdo con el orden en que aparezcan en el texto. Si alguna figura ya ha sido publicada, se citará la fuente original y se remitirá la autorización por escrito del titular de los derechos de autor para reproducir el material.

En cuanto a las ilustraciones en color se enviarán diapositivas o positivos en color.

### 6.11. Leyendas de las ilustraciones

Las leyendas de las ilustraciones se mecanografiarán o imprimirán a doble espacio, empezando en hoja aparte e identificándolas con los números arábigos correspondientes. Los símbolos, flechas, números o letras utilizados para identificar ciertas partes de las ilustraciones deben especificarse y explicarse inequívocamente en la leyenda. Se explicará la escala interna y se indicará el método de tinción en las fotomicrografías.

### 6.12. Unidades de medida

Las medidas de longitud, altura, peso y volumen se expresarán en unidades del sistema métrico. Las temperaturas se consignarán en grados Celsius. La presión arterial se indicará en milímetros de mercurio. Todos los valores hematológicos y de química clínica se expresarán en unidades del sistema métrico decimal, de acuerdo con el Sistema Internacional de Unidades (SI).

### 6.13. Abreviaturas y símbolos

Sólo se utilizarán las abreviaturas normalizadas. Se evitará su inclusión en el título y el resumen. Cuando se emplee por primera vez una abreviatura, ésta irá precedida del término completo al que corresponde, salvo si se trata de una unidad de medida común.

### ENVÍO DEL ORIGINAL

Se enviará tres copias del original en un sobre de papel resistente y, en caso necesario, se colocarán éstas y las figuras en una carpeta de cartón para evitar que las fotografías se doblen. Estas y las transparencias se introducirán en un sobre aparte también de papel resistente.

Se enviará junto con el original una carta de presentación firmada por todos los co-autores que incluya: a) información sobre publicación previa o duplicada o envío a otras revistas de cualquier parte del trabajo; b) una declaración de las relaciones económicas o de otro tipo que podrían dar lugar a un conflicto de intereses; c) una declaración de que el original ha sido leído y aprobado por todos los autores, de que se cumplen los requisitos antes descritos para la acreditación de los autores antes descritos y de que todos los autores consideran que el original constituye un trabajo honrado; y d) el nombre, la dirección y el número de teléfono del autor encargado de ponerse en contacto con el resto de los autores en lo que respecta a las revisiones y la aprobación definitiva de las pruebas de imprenta.

Junto con el original, se entregará copia de las autorizaciones necesarias para reproducir materiales ya publicados, utilizar ilustraciones, facilitar información sobre personas que pueden ser identificadas o citar a colaboradores por las aportaciones que hayan efectuado.



Curso  
2002 - 2003

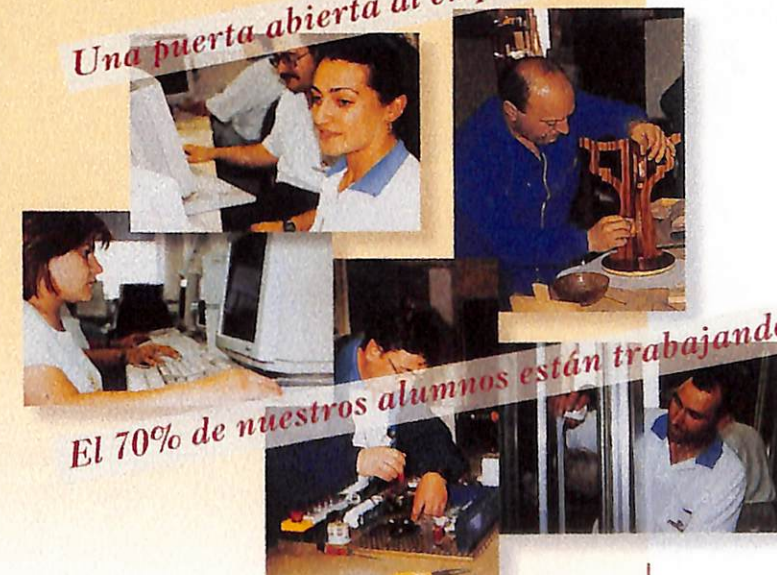
# XXVI

## Convocatoria de Becas de Formación Profesional para Personas con Minusvalía Física

### Áreas de Formación

- Autoedición
- Automoción
- Calidad Industrial
- Carpintería de Aluminio
- Contabilidad
- Ebanistería
- Electricidad Industrial
- Electrónica
- Informática Básica
- Jardinería
- Zapatería

Una puerta abierta al empleo



El 70% de nuestros alumnos están trabajando

Duración de los cursos: de 4 a 10 meses

### Extracto de las Bases

- 1 Podrán optar a estas becas todas aquellas personas de nacionalidad española, andorrana o portuguesa (con conocimiento del idioma español) que tengan entre 17 y 40 años, afectadas por una minusvalía física, independientes en las actividades de la vida diaria.
- 2 Los cursos de Formación Profesional se impartirán en el Centro de Rehabilitación de FREMAP situado en Majadahonda (Madrid-España).
- 3 El importe de la beca cubrirá: enseñanza, material didáctico, alojamiento, manutención, chándal-uniforme, una asignación económica para gastos personales y dos viajes.



**FUNDACION MAPFRE MEDICINA**

España / Andorra: Apdo. Correos, 36273 • 28080 MADRID • Tel.: 91 626 57 65 • Fax: 91 626 59 36  
Portugal: Rua Castilho, 52, 1.ª planta • 1250-071 LISBOA • Tel.: 21 381 97 03 • Fax: 21 381 97 09  
Internet: <http://www.mapfremedicina.es>

Fecha límite para recepción de solicitudes: 15 de abril de 2002

# 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 capsico (expresada en Capsaicina) 0,025 g. (1 g de crema contiene: 0,00025 g de capsaicina). **Excipientes** (mristato 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. **Sobredosisificación.** 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 depleción de la sustancia P, y en la prevención de su reacomulación 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