

# MAPFRE MEDICINA

## SUMARIO

### 79 EDITORIAL

#### ARTÍCULOS ORIGINALES

**81** Detección del virus C de la hepatitis en lesiones cutáneas de liquen plano

**90** Injertos osteocondrales a presión conservados a -80 °C. Efecto de la criopreservación con dimetil sulfóxido (DMSO). Estudio experimental en corderos

**99** No se golpea, no se lesiona, no se asesina. ¡Jamás! Cuidados de urgencias en el maltrato a mujeres

**110** Angiogénesis en glioblastomas: significado biológico de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular

**118** Medida del uso apropiado de revascularización coronaria en el ámbito de una compañía aseguradora privada

**126** Metilación del gen p16 en el carcinoma broncogénico no microcítico. Implicación pronóstica

**135** Aplicación de los criterios pronósticos de Chang a los pacientes ingresados en cuidados intensivos

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

**J. OLALQUIAGA LOEWE  
N. ORTIZ-MOVILLA  
M. PICO VALIMAÑA  
et al.**

**E. ÁLVAREZ  
P. RIPALDA  
F. FORRIOL**

**M. D. MALDONADO Y AIBAR  
M. M. ESCALERA RAPELA**

**J. VAQUERO  
M. ZURITA  
S. COCA**

**J. I. ORIVE  
M. D. AGUILAR  
P. LÁZARO  
et al.**

**M. T. SANZ-CASLA  
M. L. MAESTRO  
A. GODINO  
et al.**

**A. PÉREZ ASSEF  
R. F. GÓMEZ PLASENCIA  
S. NARANJO IGARZA  
et al.**

## SUMMARY

### EDITORIAL 79

#### ORIGINAL ARTICLES

Detection of hepatitis C virus in lichen planos lesions **81**

Pressed osteochondral grafts stored at -80 °C. Effect of cryopreservation with dimethylsulfoxide (DMSO). An experimental study in lambs **90**

Do not hit, injure or kill. Ever! Emergency care for woman abuse **99**

Angiogenesis in glioblastomas: biological significance of the expression of vascular endothelial growth factor **110**

Appropriateness of use of coronary revascularization in a private medical insurance company **118**

Methylation of gene p16 in non-small cell bronchogenic carcinoma. Prognostic implication **126**

Application of Chang's predicted criteria to hospitalized patients in the intensive care unit **135**



## FUNDACION MAPFRE MEDICINA

# SUMARIO

(continuación)

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 139** Perspectivas prometedoras en la enfermedad cerebrovascular isquémica. Parte I: patogenia

**R. PILA PÉREZ  
A. J. RODRÍGUEZ LÓPEZ  
A. PACHECO MEJÍAS  
et al.**

## COMUNICACIÓN BREVE

- 146** Peritonitis espontánea por *Rhodococcus equi*

**S. SUÁREZ-ORTEGA  
J. ARTILES VIZCAÍNO  
C. MEDINA GUERRA  
et al.**

## 149 CARTAS AL DIRECTOR

## 150 LITERATURA MÉDICA

# SUMMARY

(continued)

## REVIEW ARTICLES

- 139** Promising perspectives in the ischemic cerebrovascular disease. Part I: pathogenesis

## BRIEF COMMUNICATION

- 146** Presentation of one case of spontaneous peritonitis by *Rhodococcus equi*

## 149 TO THE EDITOR

## 150 MEDICAL LITERATURE

# 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 Anguila  
Antonio Carabias Aguilar  
Javier Coba Sotés  
Vicente Concejero López  
Antonio Delgado Lacosta  
Fernando García de Lucas  
Pedro García Méndez  
José Manuel Gómez López  
Carlos Hernando de Larramendi  
Carmen Hernando de Larramendi

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

### Consejo Asesor:

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


Louis Miró (Nimes)  
Vicente Moya Pueyo (Madrid)  
Roberto Pastrana Pérez-Canales (Madrid)  
Lars Peterson (Gothenburg)  
Juan Plaja Masip (Barcelona)  
Luis Miguel Ruilope Urioste (Madrid)  
Ulises Ruiz Ferrándiz (Madrid)  
Carlos Sáenz de la Calzada y Campo (Madrid)  
Julián Sanz Esponera (Madrid)  
Salomón Schächter (Buenos Aires)  
José María Segovia de Arana (Madrid)  
Juan Tamargo Menéndez (Madrid)  
Juan A. Traver Aguilar (Madrid)  
Eliseo Vaño Carruana (Madrid)  
José Delfín 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: infofmm@mapfremedicina.es

ISSN: 1130-5665

MAMEE6 13(2) 79-152 (2002)

 FUNDACION MAPFRE MEDICINA

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



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

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



## XXIX SIMPOSIUM INTERNACIONAL DE TRAUMATOLOGÍA-ORTOPEDIA FREMAP BIOMATERIALES, TRASPLANTES E INGENIERÍA TISULAR EN CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA

Majadahonda, 14 y 15 de noviembre de 2002

### MESAS REDONDAS

<b>APLICACIONES QUIRÚRGICAS DE BIOMATERIALES SUSTITUTOS ÓSEOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consolidación: biología y factores influyentes</li> <li>• Materiales bioreabsorbibles</li> <li>• Meniscos colágena</li> <li>• Cementos biológicos y bioactivos</li> <li>• Osteointegración protésica</li> <li>• Defectos óseos</li> </ul>
<b>INJERTOS ÓSEOS Y OSTEOCONDRALES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Injertos osteocondrales</li> <li>• Mosaicoplastia</li> <li>• Aloinjertos y su conservación</li> <li>• Gestión del banco de huesos</li> <li>• Cirugía reconstructiva y tumoral</li> <li>• Aloinjertos en fracturas</li> <li>• Complicaciones de los aloinjertos</li> </ul>
<b>PLASTIAS - LIGAMENTOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aloinjertos</li> <li>• Sistemas de anclaje</li> </ul>
<b>INGENIERÍA TISULAR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Factores de crecimiento</li> <li>• Injertos de condrocitos</li> <li>• Injerto de osteoblastos</li> <li>• Perspectivas futuras</li> </ul>

### SECRETARÍA TÉCNICA

FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA  
 Srta. Sol Conde  
 Ctra. Pozuelo-Majadahonda, s/n  
 28220 Majadahonda (Madrid)  
 Tel.: 91 626 58 52  
 Fax: 91 626 58 25  
 E-mail: [infofmm@mapfremedicina.es](mailto:infofmm@mapfremedicina.es)  
 Web: [www.mapfremedicina.es](http://www.mapfremedicina.es)

En la enfermedad nada cambia, somos nosotros los que cambiamos, al percibir, al notar algo que antes nos pasaba desapercibido.

Así comenzaba todos los cursos un prestigioso clínico, queriendo señalar que la génesis de la enfermedad siempre ha sido la misma; con la evolución de los conocimientos científicos, lo sobrenatural daba paso a lo real y concreto. En los últimos cincuenta años ha sido tal el bagaje de información, que ha desbordado y superado todas las previsiones: el avance del diagnóstico por imagen, el genoma humano, las técnicas anestésicas, las intervenciones quirúrgicas, la farmacología, la informática aplicada a las ciencias de la salud, la robótica, etc. No son nada más que una mera enumeración de los hitos alcanzados. Sin embargo, siempre es prudente detenernos y hacer una crítica de la realidad.

Cabe preguntarnos, ¿la técnica es en sí misma el ejercicio de la Medicina?, ¿podemos pensar cómo se publica en algunos libros de gran difusión, que la telemedicina será la nueva forma de práctica profesional? Estas y otras muchas reflexiones nos vienen a la mente cuando pensamos si no estamos cambiando el contacto con el enfermo por la técnica instrumental. Incluso las nuevas corrientes cambian las clásicas denominaciones de enfermo o paciente por cliente. La despersonalización de la práctica clínica es evidente tanto en la asistencia primaria como en la hospitalaria, sustituyendo los aspectos humanos del arte de la medicina por el desarrollo tecnológico del oficio médico.

La práctica de la medicina está en continua evolución; unas enfermedades son erradicadas o controladas, mientras que otras están emergiendo. Este carácter cambiante hace que el médico adquiera y desarrolle nuevos conocimientos diagnósticos y terapéuticos; pero estas nuevas habilidades no han de hacer olvidar los dos principios básicos del Arte de la Medicina: la historia clínica y la exploración del paciente.

La confección y evaluación de la historia clínica de un enfermo es básica y fundamental para realizar un diagnóstico correcto. Saber escuchar y observar (la historia comienza con la entrada del enfermo en la consulta: actitud, postura y marcha), al mismo tiempo que intentamos conocerle como persona, evitando dar un impresión de suficiencia o indiferencia; son pilares en que debe basarse el inicio de la relación médico-enfermo.

Es fundamental dejar expresarse al paciente sin prisas, agobios ni interrupciones respondiendo a las preguntas ¿qué le pasa?, ¿desde cuándo?, ¿a qué lo atribuye?, realizadas tras el imprescindible saludo y la insustituible (y de gran interés clínico) filiación, con nombre de pila (para dirigirnos en adelante por él), profesión, lugares de nacimiento y residencia habitual. Sólo tras explayarse el enfermo en la descripción de sus molestias se debe iniciar un interrogatorio dirigido a centrar la información de sus manifestaciones, eliminando los hechos superfluos y ajenos a la enfermedad a la vez que se investigan detalladamente los datos relevantes.

La evaluación de los síntomas de un paciente dirigida a un solo aparato o sistema pueden llevar a errores de diagnóstico, por ello tras conocer los síntomas que considera el enfermo esenciales y su perfil en el tiempo se realizará un interrogatorio breve y conciso sobre el funcionalismo general, preguntando acerca de los síntomas más característicos del fracaso de la totalidad de los aparatos, pudiendo detectar síntomas aparentemente inconexos con la enfermedad, pero satélites de la misma; a continuación solicitaremos información de sus antecedentes patológicos ante la posibilidad de padecimientos que pueden dejar secuelas, predisposiciones o cronificaciones. Posteriormente,

preguntaremos sobre género de vida, vivienda, alimentación, ambiente familiar, hábitos (tabaco, alcohol, drogas, deporte, etc.) y antecedentes familiares que podrían indicar predisposición a ciertas enfermedades.

Tras la recogida de los datos subjetivos citados, que constituyen la historia clínica, es fundamental la exploración física, a través de la cual se obtendrá información objetiva conseguida por el médico a través de sus sentidos (vista, olfato, oído y tacto), investigando de forma general, aunque con especial minucia, en el órgano o aparato en que se origina la sintomatología detectada mediante la historia clínica. La intimidad es básica a la hora de realizar una exploración y es un aspecto a considerar cuando hay varias personas, no todas necesarias, en una consulta o ante una cama hospitalaria.

El diagnóstico requiere la integración de la anamnesis y la exploración física, sin olvidar que estamos ante un ser humano que sufre y no un número de cama, un diagnóstico o un ente que presenta una serie de síntomas y signos que confluyen en determinada enfermedad. Con la historia clínica y exploración física estamos en disposición de establecer un diagnóstico, sea directo, de presunción o diferencial entre varias entidades más o menos superponibles; tan sólo en posesión de un diagnóstico clínico, hipótesis diagnóstica o diagnóstico diferencial haremos la solicitud de exploraciones complementarias (analíticas, de imagen, interconsultas, etc.), denominadas así porque exclusivamente vienen a complementar la información obtenida previamente a través de historia y exploración física, permitiendo confirmar el diagnóstico directo o hipotético o establecer un diagnóstico definitivo de entre los diferenciales planteados. No obstante, el enfermo tendrá este u otro proceso patológico, no porque lo diga una prueba diagnóstica, que tan sólo es un complemento de anamnesis y exploración física, sino porque en ese proceso de integración, los síntomas descritos por el paciente, los signos hallados por el médico y la prueba diagnóstica confluyen y se complementan mutuamente. El diagnóstico así realizado dará paso a procedimientos terapéuticos y a fijar las revisiones que la previsible evolución de la enfermedad hagan necesarias.

En ningún caso, los impresionantes avances tecnológicos en las exploraciones complementarias pueden sustituir una minuciosa historia clínica seguida de una meticulosa exploración física para, con ambas, elaborar un congruente diagnóstico clínico. Tampoco la falta de tiempo para realizar la historia y la exploración física puede compensarse con una andanada de solicitudes de exploraciones complementarias que no complementarán nada puesto que de nada dispondríamos.

Si diésemos prioridad a las exploraciones instrumentales sobre anamnesis, exploración física y diagnóstico clínico estaríamos deshumanizando la medicina, encareciendo la sanidad, deteriorando la calidad asistencial y degradando el arte de la medicina a oficio médico para hacer oportuna la frase de Ortega y Gasset: «no era esto...», aunque referida a tema bien distinto al aquí tratado.

La práctica clínica así entendida hará que la frase con la que comenzamos sea actual. Las nuevas tecnologías han de facilitar la percepción de lo que nos pasaba desapercibido, pero no pueden sustituir a la relación médico-enfermo tan importante y, a veces, tan olvidada.

## Detección del virus C de la hepatitis en lesiones cutáneas de liquen plano

### Detection of hepatitis C virus in lichen planus lesions

<sup>1</sup> Hospital General Universitario Gregorio Marañón

<sup>2</sup> Fundación Investigaciones Biomédicas  
Madrid

Olalquiaga Loewe J.<sup>1</sup>

Ortiz-Movilla N.<sup>2</sup>

Pico Valimaña M.<sup>1</sup>

Rodríguez-Íñigo E.<sup>2</sup>

Lecona Echeverría M.<sup>1</sup>

Bartolomé J.<sup>2</sup>

Lázaro Ochaíta P.<sup>1</sup>

Carreño V.<sup>2</sup>

#### RESUMEN

**Objetivos:** Estudios epidemiológicos han demostrado una correlación entre el liquen plano y la hepatitis crónica por virus C. Para el conocimiento del papel que pueda desempeñar el VCH en el desarrollo de las lesiones de liquen plano, es necesario obtener evidencias morfológicas de la presencia del VCH en esta afección cutánea.

**Pacientes y métodos:** Se ha analizado por hibridación *in situ* la presencia de VCH-RNA en biopsias de piel de 23 pacientes divididos en tres grupos: 1) once pacientes con liquen plano (cinco con VCH-RNA en suero); 2) seis pacientes sin liquen plano y con VCH-RNA en suero, y 3) seis sin liquen plano ni hepatopatía por VCH.

**Resultados:** El VCH-RNA se detectaba en los queratinocitos de la piel de los pacientes con RNA del virus en suero independientemente de si tenían liquen plano o no y en ninguno de los casos VCH negativos. El porcentaje de células infectadas oscilaba desde un 13,1% a un 44,26%.

**Conclusión:** Se ha demostrado que el VCH infecta los queratinocitos de la piel de los pacientes con hepatitis crónica C tanto en lesiones de liquen plano como de piel sana. Se necesitan investigaciones en esta línea para esclarecer las consecuencias patológicas de este hallazgo.

**Palabras clave:** VCH, liquen plano, queratinocito, piel, hibridación *in situ*.

Olalquiaga Loewe J, Ortiz-Movilla N, Pico Valimaña M, Rodríguez-Íñigo E, Lecona Echeverría M, Bartolomé J, Lázaro Ochaíta P, Carreño V  
Detección del virus C de la hepatitis en lesiones cutáneas de liquen plano  
*Mapfre Medicina*, 2002; 13: 81-88

#### ABSTRACT

**Background:** Epidemiological studies have demonstrated that there is a correlation between lichen planus and chronic hepatitis C virus (HCV) infection. Morphological evidence of viral infection in cells from these lesions is needed in order to establish a role for HCV in lichen planus.

**Patients and methods:** We have analyzed by *in situ* hybridization the presence of HCV-RNA in skin biopsies from 23 patients divided in three groups: 1) eleven patients with lichen planus (five with HCV-RNA in serum); 2) six patients without lichen planus and with HCV-RNA in serum, and 3) six healthy controls.

**Results:** HCV-RNA was detected in the keratinocytes of the skin biopsies from all HCV positive patients independently of whether they had lichen planus or not but in none of the HCV negative cases. The percentage of stained cells ranged from 13.1% to 44.26%.

**Conclusions:** We have shown that HCV infect the keratinocytes of patients with and without lichen planus. The pathological consequences of this finding remain to be elucidated.

**Key words:** HCV, lichen planus, keratinocytes, skin, *in situ* hybridization.

Olalquiaga Loewe J, Ortiz-Movilla N, Pico Valimaña M, Rodríguez-Íñigo E, Lecona Echeverría M, Bartolomé J, Lázaro Ochaíta P, Carreño V  
Detection of hepatitis C virus in lichen planus lesions  
*Mapfre Medicina*, 2002; 13: 81-88

#### Correspondencia:

Javier Olalquiaga Loewe  
C/ Pío XII 44, torre 2, 5.º centro dcha.  
28016 Madrid  
e-mail: jolalquiaga@nexo.es

Fecha de recepción: 5 de febrero de 2001

Este estudio ha sido financiado por la Fundación MAPFRE Medicina

## INTRODUCCIÓN

El liquen plano (LP) es una enfermedad dermatológica caracterizada por la aparición de pápulas violáceas de predominio en superficies flexoras así como por lesiones reticulares blanquecinas en membranas mucosas. La etiología de esta enfermedad es desconocida aunque las hipótesis más comunes implican a un agente viral, a anomalías inmunológicas, a trastornos neurológicos o incluso al estrés.

El estudio de la asociación entre infección por virus de la hepatitis C (VCH) y liquen plano ha sido objeto de numerosas publicaciones (1). En muchas de ellas se demuestra que la prevalencia de infección por VCH en pacientes con LP es mayor que la esperada para la población general. Esto es especialmente cierto en países del área mediterránea. No obstante, son pocos los estudios realizados hasta la fecha que investiguen la presencia del VCH en la piel. Para el conocimiento del papel exacto que desempeña el VCH en el desarrollo de las lesiones de LP resulta de capital importancia determinar si está presente en la piel de los pacientes con LP. Con este objetivo nos planteamos el siguiente trabajo de investigación.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Pacientes

Se estudiaron un total de 23 pacientes (8 varones y 15 mujeres) con edades comprendidas entre los 19 y los 89 años. Cada paciente incluido en el estudio era asignado a uno de los siguientes grupos.

— Grupo 1: en este grupo se incluían los pacientes diagnosticados de LP, con y sin infección por VCH.

— Grupo 2: a este grupo eran asignados pacientes con infección por VCH sin LP.

— Grupo 3: integrado por controles sanos, sin infección por VCH ni LP.

El grupo 1 lo integraban un total de once pacientes con LP (siete mujeres y cuatro hombres) con edades comprendidas entre los 19 y los 75 años (media 44,5 años). De estos once pacientes, uno era anti-VCH positivo y diez anti-VCH negativos. Para su inclusión en el estudio se exigía que se tratara de un caso nuevo de LP diagnosticado

tanto por criterios clínicos como histopatológicos. Ante la sospecha clínica de dicho diagnóstico, se procedía a realizar una anamnesis encaminada a detectar enfermedades autoinmunes, hábitos tóxicos, transfusiones y diversas formas de hepatopatía. Cada paciente era sometido a un detallado examen físico en el que se valoraban la extensión de la afectación cutánea, la presencia o no de afectación mucosa y el tipo clínico de las lesiones. También se valoraba el tipo de sintomatología y su intensidad. Posteriormente se le tomaban al paciente dos biopsias cutáneas. Una procedía de piel con LP y la otra de piel sana perilesional. Asimismo se obtenían muestras de sangre para determinar hemograma, bioquímica (urea, glucosa, creatinina, AST, ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, directa e indirecta, albúmina y gammaglobulinas), así como marcadores para hepatitis B y C.

Se enviaban 10 cc de suero de cada paciente a la Fundación Investigaciones Biomédicas para determinar la presencia del VCH-RNA en suero por medio de la técnica de RT-PCR (transcripción inversa-reacción en cadena de la polimerasa). Los bloques correspondientes a las biopsias de piel se enviaban, una vez realizado el diagnóstico histológico de LP, a la Fundación Investigaciones Biomédicas para realizar la técnica de hibridación *in situ* y así detectar la presencia de VCH-RNA en las biopsias de piel. La Tabla I recoge los datos clínicos más relevantes de los pacientes de este grupo.

El grupo 2 estaba constituido por seis pacientes (dos mujeres y cuatro hombres) con edades comprendidas entre los 49 y los 72 años (media 63,8 años) seleccionados de entre los pendientes de cirugía dermatológica. Todos ellos eran anti-VCH positivos. Durante el acto quirúrgico se obtenía una sección de piel sana sobrante que se enviaba por separado a anatomía patológica. También se completaba el estudio analítico preoperatorio con las determinaciones descritas para el grupo 1 y se enviaban 10 cc de suero a la Fundación Investigaciones Biomédicas para la determinación del VCH-RNA. Los bloques de parafina correspondientes a la muestra obtenida se enviaban a la Fundación Investigaciones Biomédicas para realizar la hibridación *in situ*.

El grupo 3 estaba integrado por seis pacientes (seis mujeres) con edades comprendidas entre los 38 y los 89 años (media 62,4 años), todos anti-VCH negativos según el estudio preoperatorio de cirugía dermatológica. Durante el acto quirúrgico se obtenía un fragmento de piel sana. La analítica preoperatoria se completaba de igual forma que en el anterior grupo.

TABLA I. Resumen de los datos clínicos y analíticos de los pacientes del grupo 1

N.º caso	Edad/sexo	Afectación cutánea	Afectación mucosas	Bioquímica hepática	Serología VCH	RNA VCH en suero	Hibridación <i>in situ</i> piel afecta	Hibridación <i>in situ</i> piel sana
1	47 / Mujer	MMSS, MMII	No	Normal	Negativa	Negativo	Negativa	Negativa
2	38 / Mujer	MMSS, MMII, tronco	No	Normal	Positiva	Positivo	51,91%	17,48%
3	55 / Hombre	MMSS, MMII, tronco	No	Normal	Negativa	Positivo	45,23%	41,32%
4	66 / Mujer	Tronco	Sí (oral)	GGT elevada	Negativa	Positivo	13,1%	19,7%
5	25 / Hombre	MMSS, MMII, tronco	No	Normal	Negativa	Negativo	Negativa	Negativa
6	39 / Hombre	MMSS, MMII, tronco	Sí (oral)	Normal	Negativa	Positivo	44,26%	43,95%
7	75 / Mujer	MMSS, MMII	No	Normal	Negativa	Negativo	Negativa	Negativa
8	22 / Mujer	MMSS, MMII	Sí (oral, genital)	Normal	Negativa	Negativo	Negativa	Negativa
9	19 / Mujer	MMSS, MMII	No	Normal	Negativa	Negativo	Negativa	Negativa
10	/ Hombre	MMSS, MMII	No	Normal	Negativa	Positivo	36,68%	39,17%
11	59 / Mujer	MMSS, MMII, tronco	No	Normal	Negativa	Negativo	Negativa	Negativa

MMSS: miembros superiores; MMII: miembros inferiores.

Hibridación *in situ*: la cifra indica el porcentaje de células epiteliales afectadas.

### Detección de VCH-RNA en suero por PCR

Para determinar el VCH-RNA en suero se utilizó la técnica RT-PCR siguiendo el método descrito por Castillo y cols. (2). Para ello, en primer lugar y a partir de 250 µl de suero, se aisló el RNA total con TRIZOL (solución monofásica de fenol y guanidina isotiocianato) siguiendo las instrucciones del fabricante (TRIZOL LS REAGENT, Gibco BRL, Life Technologies, Inc. Gaithersburg, MD). Una vez aislado el RNA total, se llevó a cabo la transcripción inversa y la primera PCR utilizando Taq DNA polymerase (Taq DNA polymerase, recombinant; Gibco BRL) y los primers procedentes de la región 5' no codificante del genoma del VCH (genómico: GGCGACTCCACCATAGATC; y antígenómico: CATGGTGCACGGTCTACGAGACC) durante 40 ciclos (94 °C, 30 segundos; 55 °C, un minuto; 68 °C, dos minutos). La segunda ronda de PCR se realizó usando los primers genómico: GGAAGTACTGTCTTTCACGCAGA y antígenómico: TCGCAAGCACCTATCAG GCAG durante 40 ciclos (94 °C, 30 segundos; 55 °C, un minuto; 68 °C, dos minutos). Diez microlitros de los productos obtenidos de la segunda PCR se sometieron a electroforesis en geles de agarosa al 1,5% teñidos

con bromuro de etidio. El tamaño de la banda esperada (328 pares de bases) se visualizó con exposición a luz UV).

### Hibridación *in situ*

Para la hibridación *in situ* se realizaron cortes histológicos de 4 µm de espesor de los bloques de tejido cutáneo incluidos en parafina. En primer lugar se desparafinaron las preparaciones mediante un tratamiento con xilol y una rehidratación en una serie de diluciones de etanol. Se procedió a un pretratamiento de las preparaciones con proteinasa K (1 µg/ml) para permeabilizar las membranas celulares y permitir una mayor accesibilidad de las sondas para su posterior hibridación con la secuencia complementaria. Para la hibridación se empleó una sonda cDNA de 340 pares de bases correspondiente a la región 5' no codificante del VCH clonada dentro del vector pCRII-TOPO (Invitrogen, San Diego, CA). La sonda se marcó con digoxigenina 11-dUTP (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN) mediante la técnica de nick translation (Nick Translation kit, GIBCO-BRL). Para la hibridación se emplearon 5 ng de

sonda marcada resuspendida en mezcla de hibridación (50% formamida desionizada, 0,1 mol/L tampón fosfato, 2 x SSC, 250 mg/ml de t-RNA, y dextran sulfato 100 mg/ml). A continuación se desnaturizó la sonda a 95 °C diez minutos y se puso en contacto con la preparación. La hibridación se llevó a cabo en cámara húmeda a 50 °C durante al menos 16 horas. Los lavados posthibridación se realizaron en concentraciones decrecientes de SSC a 50 °C para eliminar el exceso de sonda marcada que pudiera permanecer en las preparaciones. La detección de la hibridación se realizó con un anticuerpo antidigoxigenina conjugado con fosfatasa alcalina y el revelado se llevó a cabo con un sustrato cromogénico (NBT-BCIP, Roche Molecular Biochemicals) que mediante una reacción enzimática produce un precipitado azul que permite visualizar las moléculas hibridadas. Las preparaciones se contratiñeron con safranina al 0,2%.

Asimismo, en todos los experimentos se incluyeron los siguientes controles para asegurar la especificidad de las señales de hibridación:

- Hibridación con un plásmido marcado que no portaba secuencias derivadas del VCH.
- Tratamiento de las preparaciones con RNAsa previo a la hibridación.
- Experimentos de competición con exceso de sonda del VCH sin marcar.
- Omisión de la sonda en la mezcla de hibridación.

Las preparaciones se visualizaron empleando un microscopio óptico Nikon ECLIPSE E400 con los objetivos de 20x, 40x y 100x aumentos (Nikon Co. Tokio, Japón). Las imágenes se captaron usando una cámara CCD monocromática de alta resolución (DIC-N, World Precision Instruments, Cambridge, UK).

Los primeros ensayos de hibridación *in situ* para la detección del VCH-RNA en las biopsias de piel no fueron muy específicos ya que aunque se intuía que el VCH podía infectar las células de la piel, los resultados no eran concluyentes debido al fondo que generaba la reacción de revelado. Con el fin de evitar este problema se afinó la técnica modificando uno de los pasos limitante de la misma. Para ello se llevaron a cabo diversas pruebas de tratamiento previo del tejido con proteinasa K. Estas pruebas consistieron fundamentalmente en optimizar el tiempo necesario para que el proceso ocurriera de una manera idónea.

El análisis de estos experimentos mostró una mejor resolución de las señales positivas de hibridación, si bien seguía existiendo un fondo indeseable en las preparaciones. Por ello, se realizó

otra prueba para evitarlo que consistía en un tratamiento de las preparaciones con peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) para bloquear las peroxidases endógenas que podrían estar reaccionando con el cromógeno usado para la detección de las señales de hibridación (NBT-BCIP).

Así, se optimizó el tiempo de digestión de las secciones de tejido con proteinasa K (20 minutos a 37 °C) y se puso a punto el paso previo del tratamiento de las preparaciones con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (cinco minutos a temperatura ambiente). Aplicando estos dos tratamientos limitantes de la hibridación *in situ* se consiguió una buena resolución de las señales positivas de la hibridación.

### Ética

Este estudio se ha realizado de acuerdo a la «Buena Práctica Clínica», siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki de 1976, modificada en 1983.

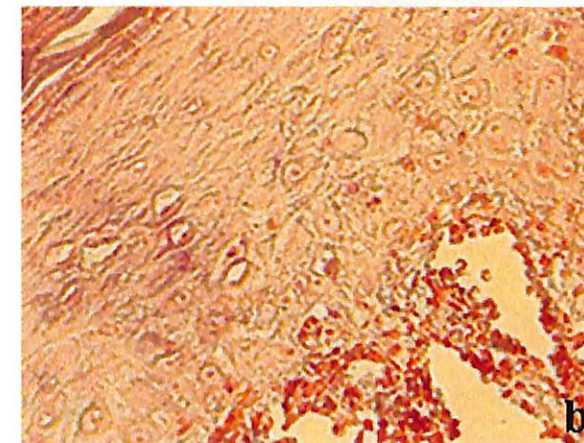
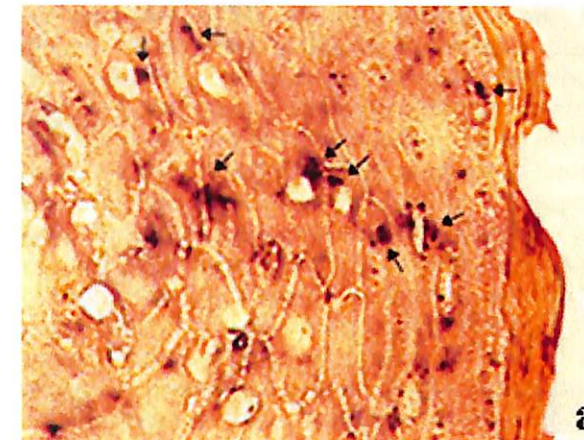
### Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se realizó empleando el programa SPSS (SPSS para Windows, versión 6.0; SPSS Inc., Chicago, IL).

## RESULTADOS

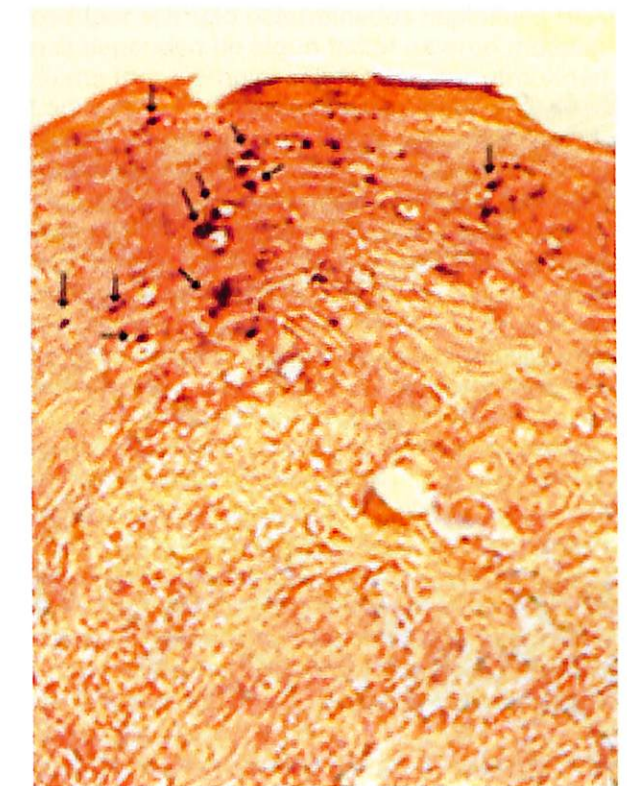
### Grupo 1

De los once pacientes del grupo 1 (diez anti-VCH negativos, un anti-VCH positivo), cinco presentaban VCH-RNA en suero detectado por RT-PCR. Mediante la técnica de hibridación *in situ* se observaron señales positivas de hibridación en las biopsias de piel de cinco de los once pacientes, los cuales coincidían con aquellos que habían resultado ser VCH-RNA positivos en suero y en ningún caso en los pacientes VCH-RNA negativos (Figura 1). Los resultados de las pruebas de especificidad realizadas para asegurar la veracidad de las hibridaciones resultaron concluyentes. De esta manera, no se observaron señales de hibridación cuando se utilizó un plásmido marcado no relacionado, al pretratar las preparaciones con RNAsa así como al omitir la sonda en la mezcla de hibridación. Además los experimentos de competición mostraron una disminución de las señales de hibridación.



**Figura 1.** Hibridación *in situ* para la detección del virus C de la hepatitis en biopsias de piel afectada de líquen plano en pacientes VCH-RNA positivos (a) y VCH-RNA negativos (b). Las señales de hibridación observadas en (a) están señaladas con flechas. Contratiñción con safranina. Aumentos x400.

Las señales positivas detectadas no mostraban una localización preferente en ninguna zona de la epidermis, distribuyéndose homogéneamente y sin focalidad (Figura 2). Tan sólo presentaban señales de hibridación los queratinocitos, sin que se observara señal en las células del infiltrado inflamatorio. La localización intracelular de la señal era citoplasmática (Figura 3). En los pacientes VCH-RNA positivos, la hibridación fue positiva tanto en las muestras de LP como en las de piel sana adyacente (Figura 4). Los porcentajes de positividad oscilaron entre un 13,1% y un 51,91% (media 38,24%) para las muestras de piel afectada y un 17,48% a 44,26% (media 32,32%) para las muestras de piel sana adyacente. No existían diferencias estadísticamente significativas entre la media de porcentajes de células positivas de las biopsias de LP y las de piel sana adyacente.



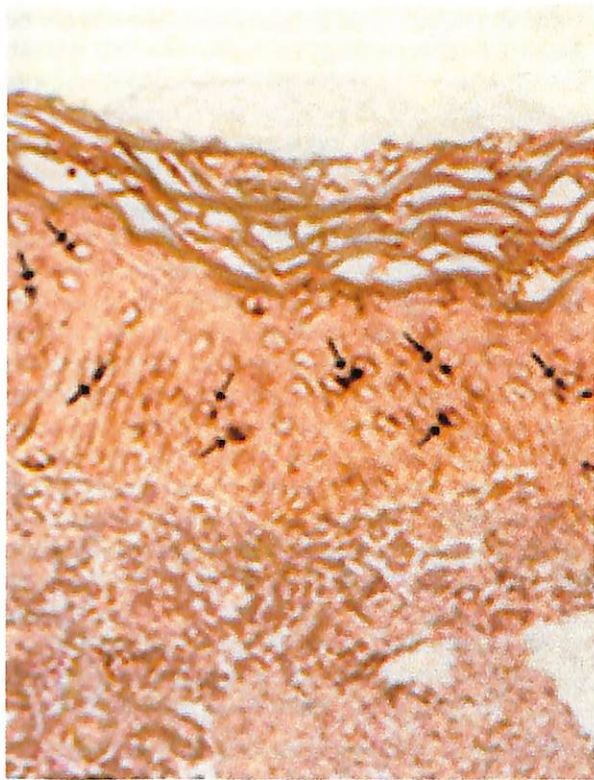
**Figura 2.** Distribución al azar del VCH-RNA en una biopsia de un paciente con líquen plano detectado por hibridación *in situ*. Las señales se encuentran destacadas con flechas. Contratiñción con safranina. Aumentos x200.



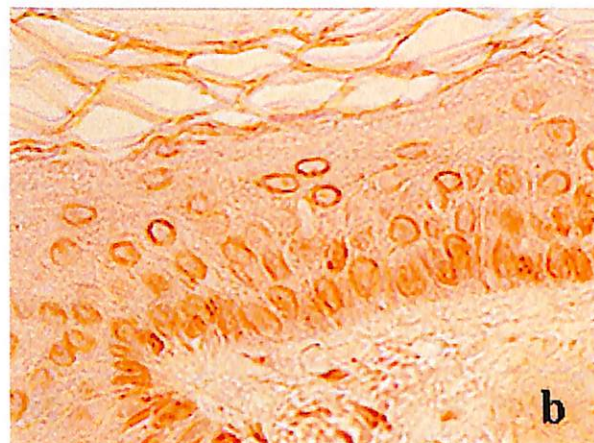
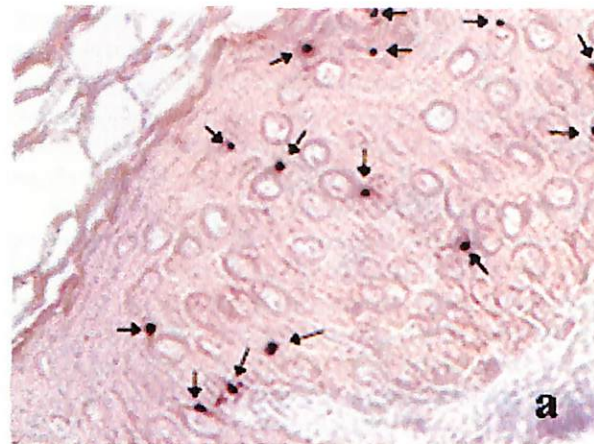
**Figura 3.** Localización citoplasmática de la señal de hibridación en un queratinocito. Contratiñción con safranina. Aumentos x1000.

### Grupo 2

Los seis pacientes anti-VCH positivos del grupo 2 presentaban VCH-RNA en suero detectado



**Figura 4.** Distribución de las señales de hibridación en una muestra de piel sana adyacente a una lesión de liquen plano en un paciente con hepatitis C. Las señales de hibridación se señalan mediante flechas. Contraintinción con safranina. Aumentos x200.



**Figura 5.** Hibridación *in situ* en una muestra de piel en pacientes sin afección de liquen plano. (a) Paciente VCH-RNA positivo. (b) Paciente VCH-RNA negativo. Las señales de hibridación observadas en (a) están señaladas con flechas. Contraintinción con safranina. Aumentos x400.

por RT-PCR. Todos ellos mostraban señales positivas de hibridación en los queratinocitos, oscilando los porcentajes de positividad entre un 20,07% y un 52,78% (media 37,05%) (Figura 5a). La distribución de las señales positivas en la biopsia así como la localización celular e intracelular de las mismas era similar a la observada en las biopsias de los pacientes del grupo 1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los porcentajes de positividad en la hibridación de pacientes con LP (grupo 1) y pacientes con infección por VCH y piel sana (grupo 2).

### Grupo 3

Los seis pacientes de este grupo (todos anti-VCH negativos) resultaron ser VCH-RNA negativos en suero. No se observaron señales de hibridación en ninguno de los casos (Figura 5b).

## DISCUSIÓN

Según los resultados obtenidos en este estudio, el VCH-RNA está presente en la piel de los pacientes infectados por el VCH, independientemente de que presenten lesiones de liquen plano o no.

Los resultados obtenidos con anterioridad a este trabajo por diversos grupos han sido contradictorios. Arrieta y cols. (3) estudiaron 23 pacientes con LP oral de los cuales 14 eran anti-VCH positivos y 9 anti-VCH negativos. Utilizando la técnica de hibridación *in situ*, observaron la presencia del VCH-RNA en las células epiteliales de las biopsias de mucosa oral de todos los pacientes anti-VCH positivos. Dichos resultados son superponibles a los obtenidos en el presente trabajo, si bien las biopsias de los pacientes incluidas en este estudio

proceden de piel en vez de mucosa oral. Es destacable el hecho de que los porcentajes de células positivas de las muestras de mucosa oral afectadas de liquen plano obtenidos por Arrieta y cols. (3) son menores que los obtenidos en el presente estudio en las muestras de piel con liquen plano (9,24% vs 38,24%). Por otro lado, Nagao y cols. (4) investigan la presencia de la cadena genómica y antigenómica del VCH (evidencia de replicación) en las biopsias de mucosa oral de 19 pacientes con LP utilizando la técnica de PCR. Así detectaron la cadena genómica del VCH en 13 muestras mientras que la cadena antigenómica en sólo tres de ellas. Los autores concluyen que el VCH persiste y replica en las lesiones de LP oral.

Mangia *et al.* (5) aplicaron la misma técnica de PCR en biopsias de piel de 11 pacientes con LP. En este caso no detectaron VCH-RNA en la piel de ninguno de ellos. Estos autores concluyen que el papel del VCH en el desarrollo de LP es de tipo indirecto, probablemente induciendo alguna respuesta inmune secundaria.

En otro trabajo Agnello y cols. (6) analizan la presencia del VCH-RNA en biopsias de piel de pacientes afectados de vasculitis cutánea. Por medio de hibridación *in situ*, detectaron en todos los casos la cadena genómica mientras que en ninguno la antigenómica. Por lo tanto, concluyen que al no existir replicación viral en los tejidos estudiados, el VCH no actúa directamente en la patogenia de las lesiones cutáneas. Su presencia en forma de cadena genómica se debería a su deposición como integrante de inmunocomplejos o a acumulación pasiva en los queratinocitos por endocitosis.

La mayor parte de los autores citados coinciden en que probablemente la patogenia del LP en pacientes VCH positivos es consecuencia de una respuesta inmune inducida por el virus en sujetos especialmente predispuestos. Esta hipótesis explicaría el por qué en nuestro estudio la muestra de piel con LP así como la muestra sana adyacente de un mismo paciente presentaban prácticamente la misma cantidad de virus. Este hecho puede sugerir que en la piel sana todavía no se habría desarrollado la respuesta inmune necesaria para el desarrollo de la lesión de LP. Además, el hecho de encontrar VCH-RNA en la piel sana de pacientes VCH positivos sin liquen plano apoya esta hipótesis, ya que podría ocurrir que en estos pacientes no se diesen las condiciones necesarias para el desarrollo de la respuesta inmune secundaria, aunque la cantidad de virus detectable no difiera en absoluto de la encontrada en piel con LP. Quedan por descubrir cuáles son dichas condiciones y si dependen exclusivamente del huésped

(por ejemplo determinados haplotipos HLA) o si dependen de algún factor externo independiente (por ejemplo, coinfección por otro virus). Lodi y cols. (7) investigan esta última posibilidad en un trabajo reciente y llegan a la conclusión de que el hecho de encontrar LP oral en pacientes VCH positivos no aumenta el riesgo de que estos estén coinfectados por el VHG. Nagao y cols. (8) aportan datos a favor de la teoría de la respuesta inmune secundaria en un estudio reciente en el que estudian a cuatro pacientes con LP oral durante los tres años posteriores a la administración de interferón. Valoran la evolución clínica, histológica, los niveles séricos de VCH-RNA y la presencia del virus en muestras de mucosa mediante PCR. Es destacable el hecho de que en uno de los pacientes se produjera una mejoría clínica e histológica marcada sin una disminución simultánea de VCH-RNA en el tejido. Según los autores esto se podría explicar asumiendo que el interferón actúa sobre diferentes citoquinas alterando el entorno inmunológico propicio para el desarrollo de la lesión de LP sin afectar a la presencia del VCH en la piel.

El mecanismo exacto de producción de lesiones de LP en pacientes VCH positivos queda aún por esclarecer. Según algunos estudios, el VCH sería capaz de favorecer la apoptosis celular inducida por el factor de necrosis tumoral (9). Aunque la presencia y la replicación del VCH en el tejido afectado ha sido demostrada, queda aún por conocer en detalle cuáles son las alteraciones inducidas por el virus en la célula epitelial y la secuencia de eventos inmunológicos desencadenados por dichos cambios celulares. Serán necesarias series más amplias de pacientes a quienes se detecte el VCH en biopsias de piel para conocer mejor la patogenia del LP.

### Agradecimientos

Este estudio ha sido financiado por la Fundación MAPFRE Medicina. Los autores agradecen a la Fundación su apoyo prestado para la realización del trabajo.

Agradecemos a los integrantes del Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón la ayuda prestada para llevar a cabo esta investigación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. OLALQUIAGA LOEWE J, LAZARO OCHAITA P. Liquen plano y hepatitis C. *Hepatol Clin.* 1999; 7: 1-8.

- CASTILLO I, BARTOLOMÉ J, QUIROGA J A, CARREÑO V. Comparison of several PCR procedures for detection of serum HCV-RNA using different regions of the HCV genome. *J Virol Meth.* 1992; 38: 71-80.
- ARRIETA J J, RODRÍGUEZ- ÍÑIGO E, CASQUEIRO M, BARTOLOMÉ J, MANZARBEITIA F, HERRERO M, et al. Detection of hepatitis C virus replication by in situ hybridization in epithelial cells of anti-hepatitis C virus positive patients with and without oral lichen planus. *Hepatology.* 2000; 32: 97-103.
- NAGAO Y, KAMEYAMA T. Hepatitis C virus RNA detection in oral lichen planus tissue. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93: 850.
- MANGIA A, ANDRIULLI A, ZENAROLA P, LOMUTO M, CASCAVILLA I, QUADRI R, et al. Lack of hepatitis C virus replication intermediate RNA in diseased skin tissue of chronic hepatitis C patients. *J Med Virol.* 1999; 59: 277-280.
- AGNELLO V, ABEL G. Localization of hepatitis C virus in cutaneous vasculitic lesions in patients with type II cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 2007-2015.
- LODI G, CARROZZO M, HARRIS K, PIATTELLI A, TEO C G, GANDOLFO S, et al. Hepatitis C virus-associated oral lichen planus: no influence from hepatitis G virus co-infection. *J Oral Pathol Med.* 2000; 29: 39-42.
- NAGAO Y. Histological improvement of oral LP in patients with chronic hepatitis C treated with interferon. *Gastroenterology.* 1999; 117: 283-284.
- RUGGIERI A, HARADA T, MATSUURA Y, MIYAMURA T. Sensitization to Fas-mediated apoptosis by hepatitis C virus core protein. *Virology.* 1997; 229: 68-76.



**FUNDACION MAPFRE MEDICINA**  
—INSTITUTO DE GESTIÓN SANITARIA—

## V JORNADAS MAPFRE SOBRE VALORACIÓN DEL DAÑO CORPORAL LATIGAZO CERVICAL Y PERJUICIO ESTÉTICO

Madrid, 24 y 25 de octubre de 2002

### AVANCE PROGRAMA

#### 24 OCTUBRE

##### I MESA: Latigazo cervical. Introducción:

- Definición y concepto.
- Introducción a la problemática del latigazo cervical.
- Dificultades para la valoración del L.C.
- Verdades y mentiras del L.C.
- Latigazo cervical: cultura de la secuela.
- Valoración de costes asistenciales e indemnizatorios.

##### II MESA: Latigazo cervical. Diagnóstico y pautas de tratamiento:

- Diagnóstico clínico del síndrome del latigazo cervical.
- Diagnóstico por imagen.
- Diagnóstico diferencial del síndrome del L.C.
- Tratamiento médico. Pautas.
- Eficacia de la rehabilitación en el síndrome del L.C.
- Técnicas osteopáticas, ¿mejoran el pronóstico?
- Pal de la cirugía en el síndrome del L.C.

##### III MESA: Latigazo cervical. Valoración del daño corporal:

- Valoración del daño corporal según la perspectiva del perito médico.
- Valoración del daño corporal según la perspectiva del forense (experiencias).
- El latigazo cervical según la Ley 30/1995.
- Estudio del síndrome del L.C. Casuística.

- El síndrome del L.C. según la perspectiva del juez.
- El síndrome del L.C. según la perspectiva del letrado.
- Incapacidad Temporal e incapacidad para la ocupación habitual del síndrome del L.C.
- Simulación del síndrome del L.C.
- Psicopatología del síndrome del L.C.
- El L.C. en la Comunidad Europea.

#### 25 OCTUBRE

##### IV MESA: Perjuicio estético:

- Daño estético. Concepto y su consideración como perjuicio.
- El P.E. según la Ley 30/1995. Situación actual y futura.
- Métodos de valoración del P.E.
- Grandes lesionados y P.E.
- P.E. en el niño.
- El P.E. en la Comunidad Europea.
- Valoración del P.E., ¿a quién corresponde?

#### SECRETARÍA TÉCNICA

FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA  
Srta. Sol Conde  
Ctra. Pozuelo a Majadahonda, s/n  
28220 Majadahonda (Madrid)  
Tel.: 91 626 58 52 - Fax: 91 626 58 25  
E-mail: infofmm@mapfremedicina.es  
Web: www.mapfremedicina.es

# Fraxiparina®

Nadroparina Cálcica



**sanofi-synthelabo**  
Líder en investigación antitrombótica

# Injertos osteocondrales a presión conservados a -80 °C. Efecto de la criopreservación con dimetil sulfóxido (DMSO). Estudio experimental en corderos

## Pressed osteochondral grafts stored at -80 °C. Effect of cryopreservation with dimethylsulfoxide (DMSO). An experimental study in lambs

Laboratorio de Ortopedia experimental  
Facultad de Medicina  
Universidad de Navarra

Álvarez E.  
Ripalda P.  
Forriol F.

### RESUMEN

Las lesiones osteocondrales de las articulaciones son difíciles de reparar por la condición avascular del cartílago. Los procedimientos actualmente disponibles pueden demorar la degeneración pero no evitarla. El empleo de injertos cartilagosos requiere un método de criopreservación efectivo que mantenga la viabilidad celular.

Utilizamos 18 corderos, divididos en tres grupos, a los que se les implantó un injerto osteocondral, conservado a -80 °C, en el grupo I sin criopreservador, en el grupo II, con DMSO, al 10 %, durante todo el almacenamiento y en el grupo III, con DMSO, al 10 %, durante 90 minutos.

Los animales se sacrificaron cinco meses después de la cirugía.

El grupo que conservó el cartílago en mejores condiciones fue el grupo III, aunque en los tres grupos la porción ósea del implante se integró completamente y la mayor parte del cartílago articular fue sustituido por fibrocartilago.

**Palabras clave:** Cartilago, injerto, condrocito, congelación, DMSO

Álvarez E, Ripalda P, Forriol F  
Injertos osteocondrales a presión conservados a -80 °C. Efecto de la criopreservación con dimetil sulfóxido (DMSO). Estudio experimental en corderos  
*Mapfre Medicina*, 2002; 13: 90-98

### ABSTRACT

The articular osteochondral injuries have a trouble in its reparation due to the avascular nature of the articular cartilage. At present all the techniques available can delay the degeneration but not avoid. The use of cartilaginous allografts require an effective cryopreservation method in order to keep the cellular viability.

Eighteen sheep, divided in three groups of six animals per group, were used in this study. An osteochondral allograft was implanted in each animal and were preserved in different conditions, in the group I in -80 °C, in the group II with DMSO (10 %) all the storage round and in the Group III, with DMSO (10 %) for 90 minutes. All the animals were slaughtered five months after the operation.

The group that preserved the cartilage in the best conditions was the group III, although in the three groups the bony part had a complete integration and the great part of articular cartilage was replaced by a fibrocartilage.

**Key words:** Cartilage, allograft, chondrocyte, frozen, DMSO.

Álvarez E, Ripalda P, Forriol F  
Pressed osteochondral grafts stored at -80 °C. Effect of cryopreservation with dimethylsulfoxide (DMSO). An experimental study in lambs  
*Mapfre Medicina*, 2002; 13: 90-98

**Fecha de recepción:** 5 de noviembre de 2001

**Correspondencia:**  
F. Forriol  
Departamento COT - CUN  
Avda. Pío XII, s/n  
31008 Pamplona  
E-mail: fforriol@unav.es

### INTRODUCCIÓN

Las lesiones osteocondrales, propias de las articulaciones de carga, son de etiología desconocida. La condición avascular del cartílago limita su capacidad de regeneración tisular y en lugar de producirse un tejido de regeneración aparece un fibrocartilago rico en colágeno tipo I, que puede sustituir al cartílago articular durante un período corto de tiempo.

Han sido mucho los intentos, experimentales (1, 2) y clínicos para regenerar la superficie articular, sin que hasta el momento se hayan conseguido resultados totalmente satisfactorios. Los procedimientos propuestos actualmente pueden demorar la degeneración articular pero no evitarla (3-7).

La localización, el tamaño y la etiología de la lesión son factores importantes para determinar el tratamiento a seguir.

El empleo de injertos cartilagosos es común pero se requiere conocer y mejorar los procedimientos de almacenamiento y conservación para evitar su deterioro.

Los autoinjertos han conseguido buenos resultados a corto plazo (8-11), sin embargo plantean el problema de su disponibilidad, por la dificultad de coordinar su extracción y daña una zona para reparar otra además de que es difícil conseguir grandes superficies de cartílago de las zonas de carga (12, 13).

Por esta razón consideramos que el desarrollo de un método de criopreservación efectivo es un requisito esencial en el éxito de los trasplantes osteocondrales, que se verá reflejado en la capacidad de mantener células viables.

### MATERIAL Y MÉTODOS

#### Modelo experimental

Como modelo experimental utilizamos el cordero (*Ovis aries*) de 4-6 meses de edad y con un peso comprendido entre los 25-30 kg. Se utilizaron 18 animales como receptores, divididos en tres grupos de seis corderos cada uno según las condiciones en las que se conservó el injerto:

Grupo I: cilindros conservados a -80 °C.

Grupo II: cilindros conservados a -80 °C, con DMSO, al 10%, durante todo el almacenamiento.

Grupo III: cilindros conservados a -80 °C, con DMSO, al 10%, durante 90 minutos.

Los injertos fueron obtenidos de corderos de las mismas características que el receptor, marcados previamente con rojo de alizerina para identificar el injerto óseo trasplantado.

La extracción de los injertos se realizó en quirófano en condiciones de esterilidad.

Con una trefina de 8 mm de diámetro se extrajeron dos cilindros osteocondrales de 1,5 cm de profundidad, que fueron colocados en recipientes estériles de 2 ml, especiales para congelación profunda (Costar®), durante, al menos, seis semanas.

#### Técnica quirúrgica

Se empleó anestesia general con intubación endotraqueal. La inducción anestésica se consiguió mediante la administración intravenosa de: tiobarbital (1-2 mg/kg peso), atropina (0,5 mg/kg peso), ketamina (5 mg/kg peso) y fentanest (0,005 mg/kg peso).

El mantenimiento se llevó a cabo mediante ventilación mecánica y respiración asistida, halotane al 1 %, con oxígeno al 40 % y fentanest®, cada 30 minutos. Con esta medicación se consiguió una depresión del estado de consciencia y un efecto analgésico.

Se realizó una incisión cutánea pararotuliana medial en la zona condílea femoral de la pata posterior izquierda (5-8 cm). Una vez efectuada la artrotomía se expuso la zona condílea de carga. Con una broca de 7,5 mm de diámetro se realizó el nicho receptor en la zona de carga del cóndilo femoral, con una profundidad de 1,5 cm. Se tomó el injerto, previamente sumergido en solución salina a temperatura ambiente, y se colocó en el nicho receptor con un impactador de silicona quedando a presión y procurando que la porción cartilaginosa del injerto contactase con el cartilago receptor.

Se redujo el aparato extensor y se realizó un cierre por planos, suturando la cápsula articular y el tejido celular subcutáneo con puntos simples de Vicryl 3-0 (ETHICON® Johnson & Johnson SA) y la piel con seda 2-0 (Lorca Marín®).

No se restringió el apoyo de la pata intervenida y durante los siguientes cinco días a la cirugía se les administró antibioterapia, y se limpió y curó la herida.

El sacrificio se realizó cinco meses después de la cirugía, en la sala de necropsias, mediante la administración de pentobarbital sódico (1,5 mg/kg peso) y 5 meq de cloruro potásico (KCl), IV.

## Estudios realizados

Para la valoración de los resultados se efectuaron los siguientes estudios.

### Estudio radiológico

Se realizó un estudio con radiografías de contacto de la parte distal del fémur (Faxitron 43855A, Mc Minnville, Oregon), con una exposición de 35 segundos y un voltaje de 35 Kv.

El cóndilo femoral medial fue dividido y se realizó un corte con una sierra de diamante (Exakt®) incluyendo el injerto para su estudio histológico, inmunohistoquímico en parafina y el marcaje de fluorocromos en metacrilato.

### Estudio histológico

Las piezas se fijaron en formol, al 10%, taponado con fosfatos durante 24 horas y fueron decalcificadas en una solución de polivinilpirrolidona (PVP), al 7,5%, y EDTA, al 10%, en tris buffer, 0,1 M y pH 6,95, durante al menos dos meses y a 4 °C.

Posteriormente se deshidrataron e incluyeron en parafina, se cortaron a 4 µm de grosor y se tiñeron con tricómico de Masson y safranina-O.

Se valoró el grado de integridad de la porción cartilaginosa del injerto y las características histológicas, teniendo en cuenta las condiciones de la matriz extracelular, la viabilidad celular, la presencia de tejido fibroso, la distribución del mismo y el grado de integración de la porción ósea del injerto.

### Inmunohistoquímica

Se realizó el estudio inmunohistoquímico, para detectar colágeno II, colágeno X, proteína S-100, factor de crecimiento de fibroblastos ácidos (FGFa), factor de crecimiento de fibroblastos básicos (FGFb), las proteasas MMP-1, MMP-2, MMP-3 y el inhibidor TIMP-1, usando anticuerpos específico para cada uno de ellos.

Tras desparafinar e hidratar las muestras se procedió al bloqueo de la peroxidasa endógena mediante H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 3% en alcohol metílico, 30 minutos, a temperatura ambiente y en completa oscuridad. Los anticuerpos que lo requirieron fueron tratados con una solución de tripsina al 0,1%. Las piezas se incubaron con los respectivos anticuerpos durante toda la noche, a 4 °C, para a conti-

nuación incubarse con el anticuerpo secundario correspondiente (30 minutos, dilución 1:200) y después con el complejo avidina-biotina unido a peroxidasa (K0355 Dako®), durante 30 minutos, a temperatura ambiente y dilución 1:100.

Se procedió al revelado mediante 3-3'-diaminobencidina-tetrahidroclorada (DAB,-5637 Sigma®) 0,3 mg/ml con 0,005% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en TB (tris-HCl 0,05 M, pH 7,36).

Las piezas se contrastaron con hematoxilina de Harris, se deshidrataron y se montaron en DPX. Para los controles negativos se siguieron los mismos pasos, reemplazando el anticuerpo por TBS.

### Histomorfometría

Las preparaciones histológicas teñidas con safranina-O fueron evaluadas con el analizador de imágenes calculando el área total de cartílago, el porcentaje de área teñida con safranina-O, la media de escala de gris o promedio de intensidad de la tinción y el índice de escala de gris o cantidad total relativa de glicosaminoglicanos.

Se calculó el área de cartílago teñida con safranina-O y el promedio de la intensidad de la tinción media de la escala de grises en dicha área. El porcentaje del área teñida se calculó dividiendo el área teñida con safranina-O y el área de cartílago total. El índice de escala de grises representó la cantidad total de glicosaminoglicanos en el cartílago.

### Marcaje con fluorocromos

Se inyectaron fluorocromos para estudiar la integración de la porción ósea al injerto, utilizando tres marcadores distintos, administrados por vía intramuscular.

En los corderos donantes, se inyectó alizerina (rojo) (Sigma®) 30 mg/kg una semana antes de la extracción de los injertos. Se administraron 40 ml de calceína (verde) (Sigma®) 5 mg/kg dos meses después de la cirugía, dos días antes del sacrificio se administraron 5 ml de oxitetraciclina (amarillo) (Diphacycline®).

Las piezas fueron cortadas con la sierra de diamante (Exakt) y se fijaron en formol, al 10%, taponado con fosfatos durante 96 horas; se deshidrataron mediante la inmersión sucesiva en alcoholes de gradación creciente.

Posteriormente, se procedió a la infiltración de las muestras en una mezcla formada al 50% de alcohol absoluto y Technovit 7200 VLC, durante una

semana, y únicamente en Technovit 7200 VLC durante tres semanas. Finalizado el plazo se polimerizaron las piezas, puliéndolas hasta conseguir un grosor entre 10 y 20 µm.

### Estudio del líquido sinovial

Se inyectaron 10 ml de suero fisiológico estéril, al 0,9%, en la rodilla intervenida y se realizó aspiración del líquido inyectado. El fluido se recogió en recipientes estériles, especiales para congelación (SARSTEDT®), a -80 °C. Se centrifugó a 1.000 g/10 minutos para remover las células y los desechos.

### Determinación de GAG por ensayo con azul de dimetilmetileno (ADMM)

Las muestras de líquido sinovial (500 ml) fueron colocadas en recipientes de plástico y diluidas a 5 µl, con 50 mM, de solución salina buffer, pH 7, y se alicuotaron, a 100 µl, en tubos de poliestireno. Se añadió una nueva concentración del mismo buffer conteniendo N-acetilcisteína (concentración final de 2 mmol/l) y papaína, 0,13 U. Se incubaron a 65 °C durante dos horas. Después de la digestión, la papaína fue inactivada con ácido yodo-acético (concentración final 4 mmol/l) y la

concentración de NaCl de la digestión, fue ajustada, a 0,5 mol/l, en un volumen final de 250 µl.

Se añadieron 2,5 ml del reactivo ADMM (3,04 g de glicina, 2,37 g de NaCl, y 16 mg de azul de 1,9-dimetilmetileno en un litro de agua desionizada) y la absorbancia a 540 nm fue leída, a los 15 segundos, en un espectrofotómetro digital. El ensayo de ADMM fue calibrado con condroitín sulfato de tiburón

## RESULTADOS

### Radiología

En los dos primeros grupos se encontraron piezas que mostraban datos radiológicos de colapso del injerto y moderado aplanamiento del cóndilo femoral, sin mostrar signos de degeneración articular. El grupo III fue el único que no mostró ningún colapso radiológico.

### Histología e inmunohistoquímica (Figuras 1-7)

#### Grupo I

El cartílago del receptor presentó múltiples clones celulares que alternaban con áreas acelulares

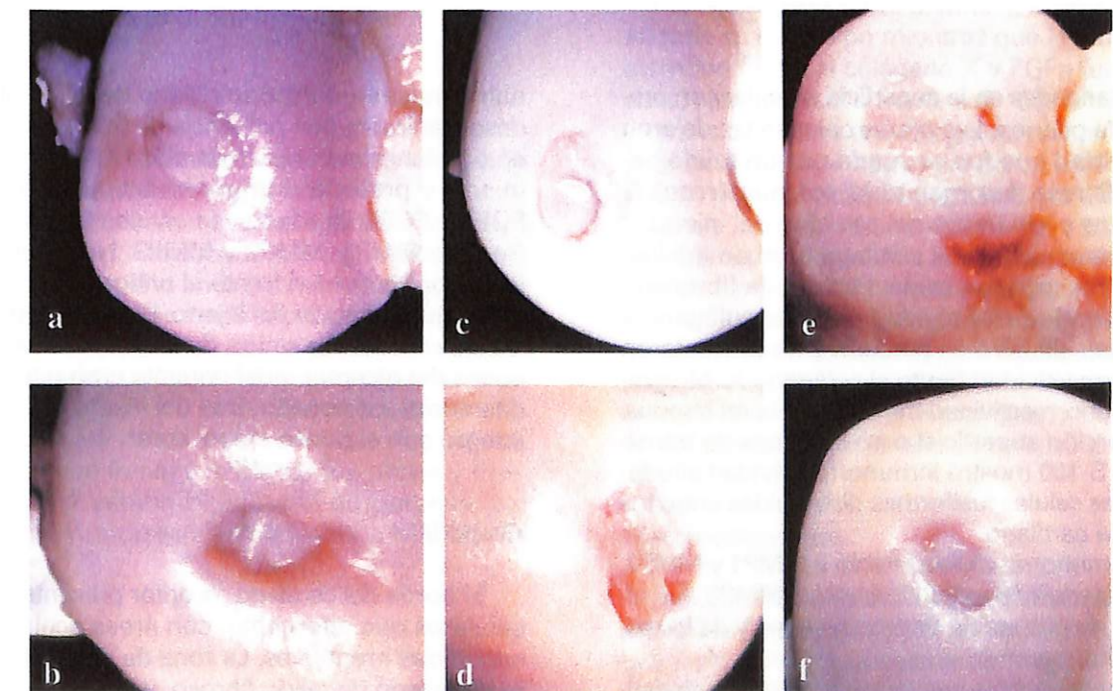
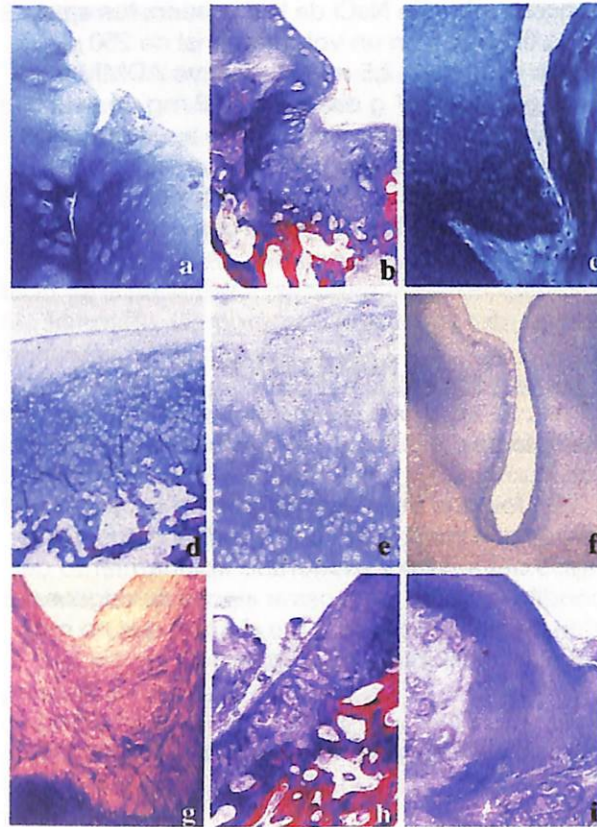
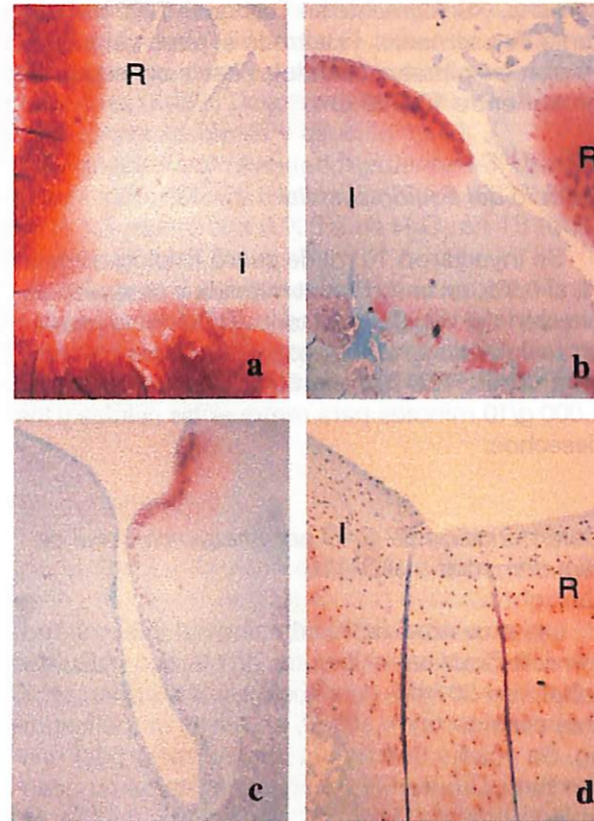


Figura 1. Aspecto macroscópico de los aloinjertos osteocondrales a los cinco meses de su implantación. a y b) Grupo I; c y d) grupo II; e y f) grupo III.



**Figura 2.** Unión injerto-receptor (tricromico de Masson). Grupo I: a) x40, b) x40, c) x100. Grupo II: d) x40, e) x100, f) x100. Grupo III: g) x100, h) x40, i) x40.



**Figura 3.** Uniones injerto osteocondral-cartilago receptor (safranina-O). a) Injerto osteocondral grupo I (x40). b) Grupo II (x40). c) pliegue en el injerto grupo II (x40). d) Unión completa injerto-receptor grupo III (x40)

e irregularidades en la superficie articular con presencia de pannus. Las piezas colapsadas dejaron una cavidad que fue ocupada por un tejido conectivo fibroso desorganizado, con numerosos fibroblastos y, sin restos del cartilago del injerto.

Los remanentes del cartilago estaban adelgazados y presentaron características de fibrocartilago, la inmunorreactividad frente al colágeno II fue escasa, difusa o en parches, y no presentaron inmunorreactividad frente al colágeno X. Mostraron inmunorreactividad frente a FGfb, en bandas, en la porción superficial o en las áreas de transición. La S-100 mostró inmunorreactividad alrededor de las células fusiformes distribuidas entre los restos de cartilago.

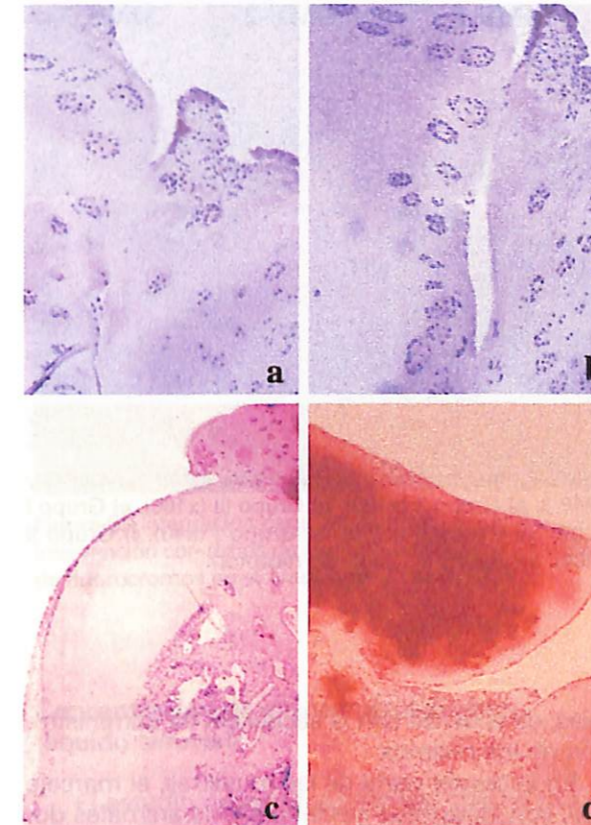
La inmunorreactividad frente a MMP1 y MMP2, y de manera más marcada frente a MMP3, fue alrededor de grupos de clones celulares y de las escasas células condroides.

Los condrocitos que presentaban características de viabilidad fueron muy escasos. La zona de unión entre el cartilago del receptor y el del do-

nante mostró un espacio relleno de tejido fibroso desorganizado, con presencia de fibroblastos que en ocasiones envolvió la porción cartilaginosa del injerto y presentó inmunorreactividad frente a FGfa y FGfb alrededor de células fusiformes y frente a MMP1, MMP2 y MMP3. No se observó inmunorreactividad frente al antígeno de TIMP-1 en ninguna porción del injerto. En las muestras en las que había una unión de los bordes cartilaginosos del receptor y del donante eran difíciles de diferenciar. La porción ósea del injerto siempre se integró con el hueso del receptor.

#### Grupo II

El borde del cartilago receptor presentó clones celulares que alternaban con áreas acelulares y superficies irregulares. La zona de unión del injerto se relleno de tejido fibroso, vascularizado, con gran concentración de fibroblastos, y presentó inmunorreactividad frente a FGfa, FGfb y frente a



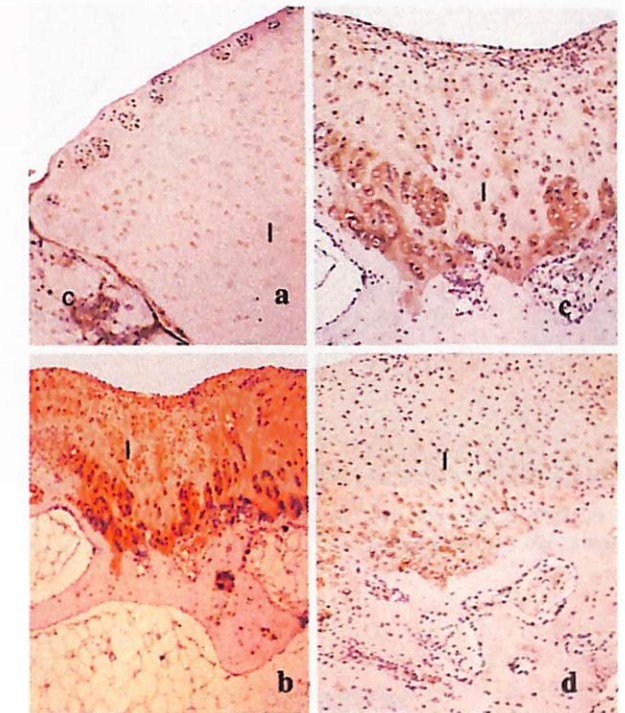
**Figura 4.** Diversas uniones cartilago receptor-aloinjerto. a) Integración injerto-receptor (grupo I) (HE, x100). b) Espacio en la zona de no contacto entre el injerto y el receptor (grupo I) (HE, x100). c) Integración completa injerto-receptor (grupo III) (safranina-O, x40). d) Tejido fibroso en la unión injerto-receptor (grupo III) (safranina-O, x100).

MMP1 y MMP3 alrededor de células de tipo fibrocondroide pero no frente a MMP2.

En las dos piezas restantes aparecieron islotes de fibrocartilago englobado por tejido fibroso rico en fibroblastos. Sin embargo el remanente cartilaginoso mostró inmunorreactividad más evidente frente al colágeno II que la presentada por el grupo anterior. La inmunorreactividad frente al colágeno X y a la S-100 se localizó alrededor de clones celulares y de los escasos condrocitos viables, mientras que frente a la MMP3 fue difusa y frente a MMP1 estaba distribuida en parches. No mostró inmunorreactividad frente a MMP2 ni a TIMP1.

#### Grupo III

La porción cartilaginosa del injerto se conservó aunque con características de fibrocartilago



**Figura 5.** Inmunorreactividad frente anticuerpo anticolágeno II. a) Grupo II (x100). b) Grupo II (x40). c) Grupo III (x40). d) Grupo III (x100). (I = injerto; c = cartilago receptor).

acelular y de mayor espesor que la de los otros grupos. Se mostró inmunorreactividad evidente frente al colágeno II, FGfb, MMP1, MMP2 y MMP3 en toda su extensión mientras que la inmunorreactividad frente al colágeno X y FGfa fue en parches, siendo escasa frente a S-100. En las áreas de transición entre el cartilago del receptor y el injerto se observó el desarrollo de un tejido fibroso que se dispuso entre la porción ósea y la cartilaginosa y mostró inmunorreactividad intensa frente a FGfa y FGfb, MMP3, localizada alrededor de células de aspecto fibrocondroide, y escasa frente a MMP1 y MMP2. Este grupo fue el único en el que las muestras presentaron inmunorreactividad muy intensa, frente a la TIMP-1 de manera difusa en toda la extensión de la muestra.

En este grupo no se apreció colapso del injerto.

#### Histomorfometría

Los resultados obtenidos para área teñida con safranina-O, área total, porcentaje teñido e índice gris para cada grupo se presentan en la Tabla I.

No se encontraron diferencias significativas del área teñida de safranina-O, entre ninguno de los grupos.

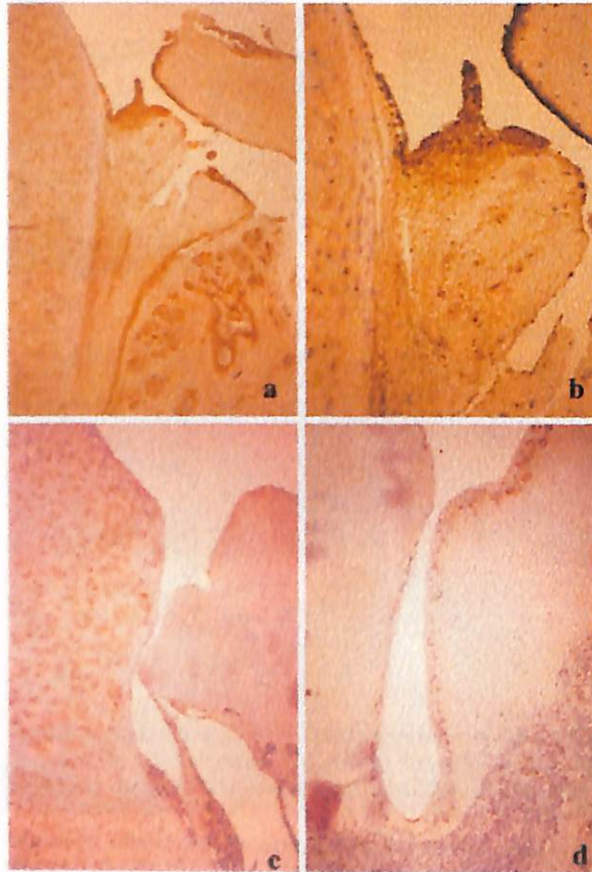


Figura 6. Inmunorreactividad frente a anticuerpo anticógeno X, alrededor de condrocitos hipertróficos. a) y b) Grupo I (x40). c) y d) Grupo II (x40).

**Marcaje con fluorocromos**

Las muestras marcadas con fluorocromos de los tres grupos mostró el mismo patrón de distribución de los marcajes, confirmando la adecuada incorporación de la porción ósea del injerto. Se encontró una distribución centripeta de los mar-

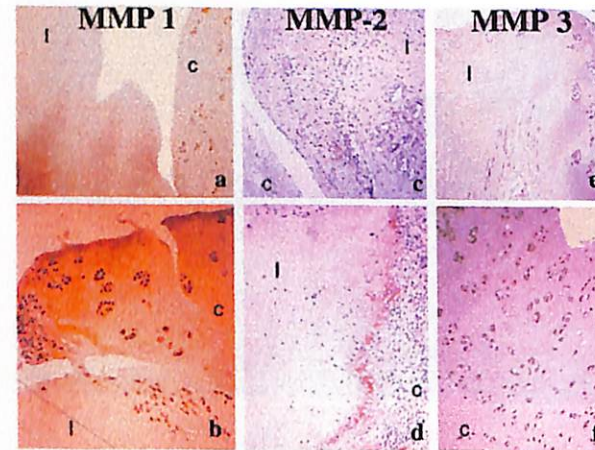


Figura 7. Inmunorreactividad frente MMP-1, MMP-2 y MMP-3. a) Grupo II (x100). b) Grupo III (x100). c) Grupo I (x100). d) Grupo II (x100). e) Grupo I (x40). f) Grupo II (x100). (I= injerto; c = cartilago receptor).

cajes, de acuerdo con la secuencia de administración de los mismos.

En la mayor parte de las muestras, el marcaje rojo, con alizarina, inyectada en los animales donantes, se encontró en pequeñas zonas centrales o de localización subcondral, siempre rodeado por marcaje verde y amarillo.

La secuencia de las marcas se mantuvo en toda la extensión del cilindro, siendo el color predominante el verde aunque, en general, la secuencia de colores permaneció distribuida de manera semejante en todos los grupos.

La ausencia de la mayor parte del marcaje rojo y el predominio del verde indicó que la neoformación ósea tuvo lugar con mayor intensidad a los dos meses de la intervención. La localización excéntrica del color amarillo alejado del eje central del injerto señaló que el marcaje correspondió a un neoformado óseo más tardío (Figura 8).

**TABLA I**

	Área safranina (µm²)		Área total (µm²)		% Safranina		Índice gris	
	X	DS	X	DS	X	DS	X	DS
Grupo I	1,29	0,69	2,16	1,08	60,80	14,30	210,13	112,10
Grupo II	1,22	0,55	2,12	0,78	57,74	18,25	198,62	89,09
Grupo III	0,86	0,31	1,90	0,62	52,88	30,21	139,84	50,90

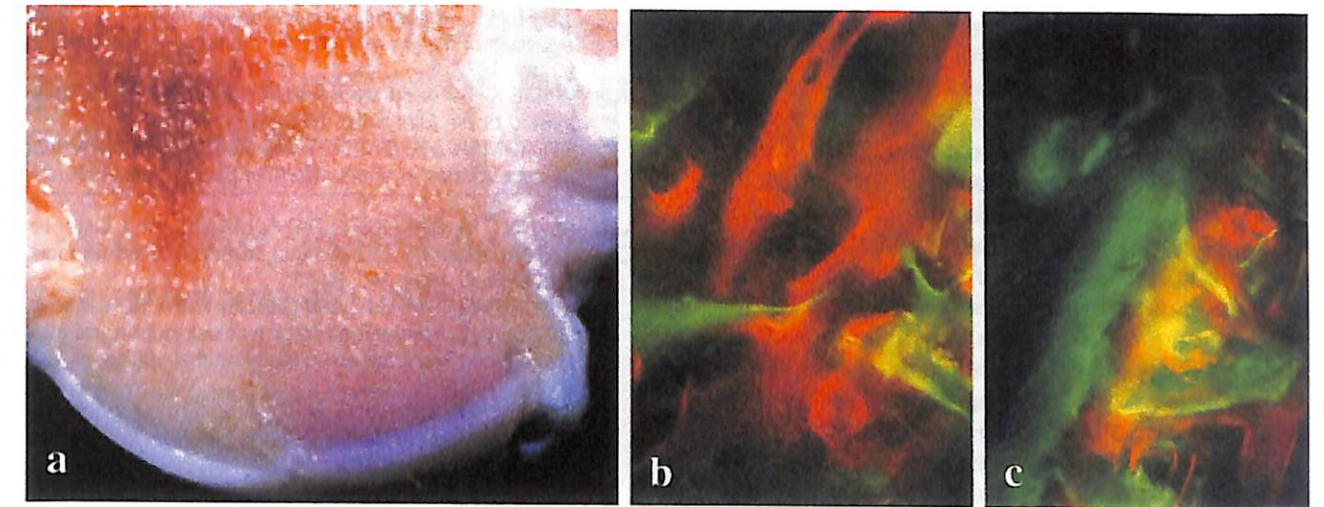


Figura 8. Integración ósea del aloinjerto osteocondral. a) corte del cilindro trasplantado en un animal fallecido al mes de la intervención con restos de alizarina en el hueso subcondral y falta de penetración de la médula ósea en el injerto. b y c) Marcaje de fluorocromos en el hueso trasplantado.

**Concentración de glicosaminoglicanos (líquido sinovial)**

El estudio espectrofotométrico mostró que las concentraciones de glicosaminoglicanos fueron mayores en los corderos del grupo II. Dichos valores presentaron diferencias muy significativas (p < 0,002) con respecto al grupo control. Aunque todos ellos presentaron concentraciones más elevadas que el líquido sinovial normal, no se presentaron diferencias significativas (Figura 9).

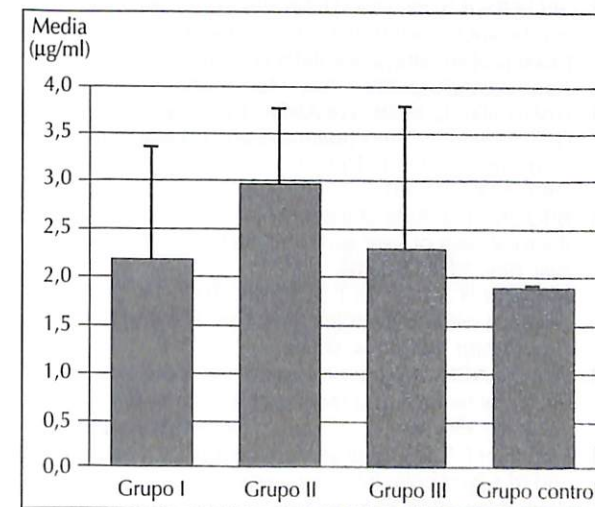


Figura 9. Concentración de glicosaminoglicanos en el líquido sinovial de las rodillas implantadas y de la rodillas control.

**DISCUSIÓN**

El cartílago de la zona distal de fémur en el cordero es de un espesor inferior al humano. El mecanismo de reparación del cartílago articular depende de si la lesión se restringe al cartílago o afecta al hueso subcondral, ya que la matriz ósea contiene factores de crecimiento y diferenciación que estimulan la reparación del cartílago (14-18), aunque experimentalmente se ha visto que la mitad de las lesiones reparadas no mantienen la integridad del tejido más de seis meses, después de los cuales aparece la fibrilación del cartílago, con fisuras, y cambios degenerativos. Los injertos osteocondrales en el tratamiento de lesiones articulares han presentado complicaciones, como la incongruencia de las superficies articulares, la necrosis del cartílago hialino y la morbilidad del sitio donante (19). En nuestro trabajo hemos observado el colapso del injerto tal vez porque la forma hemisférica del cóndilo femoral no coincide con la curvatura del injerto, favoreciendo así el desarrollo de la degeneración cartilaginosa. Para evitarlo diversos autores recomiendan una altura mínima del injerto de 1 cm (20).

A pesar de la dificultad para mantener la viabilidad de la porción cartilaginosa del injerto son muchas publicaciones sobre el uso de aloinjertos en el tratamiento de las lesiones tumorales y también en lesiones osteocondrales (21-24).

Un punto importante en nuestro trabajo es la determinación del método criopreservador más adecuado para conservar la mayor porción carti-

laginosa viable, no hemos encontrado diferencias con el uso del DMSO. En uno de nuestros grupos hemos intentado mantener el aloinjerto congelado todo el tiempo con DMSO para ver si a pesar del efecto tóxico sobre las capas superficiales se mantenían las células en las capas profundas. Esto no ha sido así. En el ambiente de congelación el DMSO como una molécula intracelular adicional ejerce un efecto físico incrementando la concentración de solutos intracelularmente que retiene agua dentro de la célula lo cual incrementa la viscosidad del líquido intracelular y retarda el movimiento de moléculas de agua fuera de la célula, previniendo de esta manera la contracción celular.

Intentamos, aunque no está recomendado por sus efectos citotóxicos, mantener el DMSO durante toda la congelación intentando mantener la viabilidad de las células más profundas. También hay que cuidar la técnica de extracción, el instrumental utilizado para su extracción, la técnica quirúrgica para el diseño del nicho receptor así como el cilindro osteocondral para su implantación para conseguir una buena integración.

En nuestra serie la unión entre el tejido del huésped y el injerto se observó completamente a los cinco meses.

A la vista de nuestros resultados nos planteamos dos líneas de trabajo. Por un lado el diseño de un instrumental adecuado que facilite la extracción y colocación de los cilindros osteocondrales procurando dañarlos lo menos posible y, por otro, estudiar nuevas maneras de conservación del cartilago, tal vez a temperaturas menos profundas y en medio de cultivo.

También puede ser de interés cuidar el postoperatorio, aplicando descarga después de la intervención y aplicar técnicas propias de bioingeniería que permitan introducir condrocitos cultivados en el cartilago trasplantado o que estimulen, por medio de vectores adecuados, la actividad celular del aloinjerto condral.

## BIBLIOGRAFÍA

- CHILDERS J C JR, ELLWOOD S C. Partial chondrectomy and subchondral bone drilling chondromalacia. *Clin Orthop*. 1979; 144: 114-120.
- KREDER H J, MORAN M, KEELEY F W. Biologic resurfacing of a major joint defect with cryopreserved allogenic periosteum under the influence of continuous passive motion in a rabbit model. *Clin Orthop*. 1994; 300: 288-296.
- CAMPBELL C J. The healing of cartilage defects. *Clin Orthop*. 1969; 64: 65-71.
- INSALL J. The Pridie debridement operation for osteoarthritis of the knee. *Clin Orthop*. 1974; 101: 61-63.

- JAFFE H L. *Metabolic, Degenerative and Inflammatory Diseases of Bones and Joints*. Philadelphia: Lea and Febinger, 1972.
- PRIDIE K H. A method of resurfacing osteoarthritic knee joint. *J Bone Joint Surg*. 1959; 41B: 618.
- STEADMAN J R, STEREET W I. The surgical treatment of knee injuries in skiers. *Med Sci Sport Exerc*. 1995; 27: 328.
- FLYNN J M, SPRINGFIELD D S, MANKIN H J. Osteoarthritic allografts to treat distal Femoral Osteonecrosis. *Clin Orthop*. 1994; 303: 38-43.
- MCDERMOTT A G P, LANGER F, PRITZKER K P H, GROSS A E. Fresh small-fragment osteochondral allografts. Long-Term follow-up study on first 100 cases. *Clin Orthop*. 1985; 197: 96.
- MESSNER K, MSLETIUS W. The long-term prognosis for severe damage to weight bearing cartilage in the knee. *Acta Orthop Scand*. 1996; 67: 165-168.
- OAKESHOTT R D, FARINE Y, PRITZKER K P H, LANGER F, GROSS A E. A clinical and histological analysis of failed fresh osteochondral allografts. *Clin Orthop*. 1988; 233: 283-294.
- FAHY G M. The potential future utility of organ cryopreservation. *Cryobiol*. 1991; 28: 513.
- MCGANN L E, STEVENSON M, MCALLISTER D, MULDREW K, SHACHAR N S. Osmotic water permeability properties of isolated chondrocytes and its application to cryopreservation. *Cryobiol*. 1987; 24: 545.
- BUCKWALTER J A, ROSENBERG L C, HUNZIKER E B. Articular cartilage: composition, structure, response, to injury and methods of repair. En: J W Ewing (ed), *Articular Cartilage and Knee Joint Function: Basic Science and Arthroscopy*. New York: Raven Press; 1990; 19-28.
- GHADIALY F N, ROY S. *Ultrastructure of Synovial Joints in Health and Disease*. New York, Appleton: Century-Crofts, 1969.
- KEMPSON G E, SPIVEY C J, SWANSON S A V, FREEMAN M A R. Patterns of cartilage stiffness on normal and degenerative human femoral heads. *J Biomechanics*. 1971; 4: 597.
- REDDI A H. Extracellular bone matrix dependent local induction of cartilage and bone. *J Rheumatol*. 1983; 10 (suppl 11): 67-78.
- SELLERS R S, PELUSO D, MORRIS E A. The effect of recombinant human morphogenetic protein-2 (rhBMP2) on healing of full-thickness defects of articular cartilage. *J Bone Joint Surg*. 1997; 79A: 1452-1457.
- HANGODY L, KISH G, KARPATI Z, et al. Basic Science: Autogenous Osteochondral Graft Technique for Replacing Knee Cartilage Defects in Dogs. *Orthop Inter Ed*. 1997; 5 (3): 175-181.
- BROOKS P J. Role of osteochondral Transplantation in the treatment of joint surface defects. *Sports Med Arthrosc Rev*. 1994; 2: 59-64.
- MANKIN H J, DOPPELT S, TOMFORD W W. Clinical experience with allograft implantation: The first ten years. *Clin Orthop*. 1983; 174: 69-86.
- OTTOLENGHI C E. Massive osteo and osteo-articular bone grafts: technique and results of 62 cases. *Clin Orthop*. 1972; 87: 156-164.
- PARRISH F F. Allograft replacement of all or part of the end of a long bone following excision of a tumor. *J Bone Joint Surg*. 1973; 55A: 1-22.
- TOMFORD W W, FREDERICKS G R, MANKIN H J. Cryopreservation of intact articular cartilage. *Trans Orthop Res Soc*. 1982; 7: 276.

## No se golpea, no se lesiona, no se asesina. ¡Jamás! Cuidados de urgencias en el maltrato a mujeres

### Do not hit, injure or kill. Ever! Emergency care for woman abuse

Centro de Urgencias y Especialidades Médicas  
Ayuntamiento de Sevilla (C.U.E.M.A.S.)

Maldonado y Aibar M. D.  
Escalera Rapela M. M.

## RESUMEN

En los últimos años ha habido un incremento de los malos tratos y agresiones físicas a las mujeres; ello hace necesario una agilización en el tratamiento social, médico y judicial de estas pacientes.

Nuestro estudio describe y analiza los datos estadísticos de las mujeres maltratadas que fueron atendidas en el Centro de Urgencias y Especialidades Médicas del Ayuntamiento de Sevilla durante el año 2000.

**Palabras clave:** Mujeres maltratadas, profesionales de la salud y centro de urgencias.

Maldonado y Aibar M D, Escalera Rapela M M  
No se golpea, no se lesiona, no se asesina. ¡Jamás!  
Cuidados de urgencias en el maltrato a mujeres  
*Mapfre Medicina*, 2002; 13: 99-109

## Correspondencia:

M.ª Dolores Maldonado y Aibar  
C/ Luis Fuentes Bejarano, 7 torre 1, 4-4  
Urbanización Parque Cuatro Torres  
41020 Sevilla  
E-mail: aibar@us.es

## ABSTRACT

In the last years there has been an increment of the bad treatments and physical aggressions to women; it becomes necessary an activation in the social, medical and judicial treatment of these patients.

Our study describes and analyses the statistical data of the Center of Urgencies and Medical Specialities of the City Council of Seville along the year 2000.

**Key words:** Battered women, health service personal, center of urgencies.

Maldonado y Aibar M D, Escalera Rapela M M  
Do not hit, injure or kill. Ever! Emergency care for woman abuse  
*Mapfre Medicina*, 2002; 13: 99-109

**Fecha de recepción:** 4 de abril de 2001

## INTRODUCCIÓN

Hemos podido ser testigos en las últimas décadas de un aumento de la violencia social y en particular de la violencia, agresión y malos tratos hacia las mujeres (1). Las causas de este fenómeno son múltiples y están vinculadas al desequilibrio en las relaciones de poder entre los sexos en los ámbitos social, económico, religioso y político. El aumento en la formación de la mujer y su posterior incorporación al mundo del trabajo, el control de la natalidad mediante programas de planificación familiar..., han contribuido a una mayor libertad e independencia para éstas y también a una modificación en los antiguos roles familiares y sociales (2). La autonomía actual de las mujeres genera confusión en sus cónyuges, no preparados para tales eventos, educados en estereotipos tradicionales donde las mujeres debían tener un papel pasivo, de dependencia económica y afectiva, dedicadas en exclusiva al mundo doméstico y del cuidado de los hijos (3, 4).

A las mujeres maltratadas les dicen sus agresores tantas veces que no sirven para nada y que no saben hacer nada que su autoestima cae por los suelos y terminan creyéndose que realmente son personas inferiores con incapacidad para salir adelante ellas solas. El agresor intenta y suele conseguir, en la mayoría de los casos, destruir la confianza de la víctima en sí misma para hacerla dependiente de él pudiendo así dominarla y controlarla (4).

Los malos tratos físicos se dan en todas las escalas sociales, sin embargo el modo de afrontar el problema será distinto, puesto que en los estratos sociales más elevados las mujeres poseen mayor cultura e independencia económica, no peligrando así el sustento de la propia agredida y el de su prole, mientras que en los niveles socio-económicos más bajos, las mujeres poseen una mayor dependencia económica del marido, no suelen tener trabajo remunerado o si lo tienen es escaso e insuficiente para la supervivencia de ella y de sus hijos; esto hace que aguanten más la situación y tarden mucho más tiempo en pedir ayuda (5). Aunque la educación no nos libera de que el problema del maltrato pueda aparecer, una parte importante de la libertad la da la cultura y una profesión adecuadamente pagada.

Los programas de información y concienciación del problema están ayudando a una mayor sensibilidad social, pero por sí solos son insuficientes; se hace necesario una labor educativa constante desde los colegios, las familias y centros sociales. Educando en igualdad conseguire-

mos una sociedad más justa y equilibrada donde hombres y mujeres trabajen al unísono derrocando falsas creencias e imágenes sociales (6). Mientras conseguimos todo esto insistimos en que no se golpea, no se lesiona y no se asesina. ¡Jamás!

### Objetivos e hipótesis de la investigación

La investigación sobre malos tratos familiares es un medio para conocer la situación real del problema y poder resolverla. Destacamos como objetivos del estudio los siguientes:

1. Describir cuantitativamente los casos de mujeres maltratadas y atendidas en el Centro de Urgencias y Especialidades Médicas del Ayuntamiento de Sevilla (en adelante C.U.E.M.A.S.) y su importancia con respecto al resto de los centros de urgencias de Sevilla.
2. Establecer un perfil demográfico, social y médico de las mujeres maltratadas atendidas en el C.U.E.M.A.S.
3. Analizar cualitativamente los testimonios directos de algunas de las mujeres maltratadas atendidas en el C.U.E.M.A.S. y detectar las falsas creencias que en ellos se contienen.

Asimismo, formulamos como declaraciones hipotéticas fundamentales las que siguen:

1. Existe una relación significativa entre la edad de las pacientes maltratadas y el parentesco con el agresor.
2. Existe una relación significativa entre la edad de las pacientes maltratadas y el tipo de lesión que éstas presentan.

## MATERIAL Y METODOLOGÍA

### Descripción del contexto: el C.U.E.M.A.S.

Este trabajo ha sido realizado en el C.U.E.M.A.S., también conocido como Equipo Quirúrgico Municipal. Está ubicado en una zona céntrica de la ciudad, en la avenida de Menéndez Pelayo, y atiende las urgencias y emergencias sanitarias durante 24 horas sin interrumpir. Acuden a él por iniciativa propia, las enviadas por otros centros sanitarios (servicio especial de urgencias, ambulatorios y centros de salud) y aquellas que son traídas por la policía local (092), nacional (091) y judicial de Sevilla y provincia. El centro atendió un total de 37.080 pacientes en el año 1999, de los cuales 21.405 fueron varones (57,72%) y 15.675

mujeres (42,28%); esto supuso una asistencia media de pacientes de 101,5 al día, con una atención superior en las horas de la tarde 56,5% y siendo la especialidad de traumatología (contusiones, heridas, esguinces, luxaciones, fracturas, traumatismos craneoencefálicos, etc.) la que mayor demanda tuvo con un 63,6% sobre las demás especialidades\*.

### Muestra

Para la obtención de los datos sobre mujeres maltratadas atendidas en el C.U.E.M.A.S. desde enero a diciembre de 2000 utilizamos los archivos del mismo, extrayendo los datos de las historias clínicas y de los partes judiciales cursados\*\*. Previamente elaboramos un cuestionario, que reproducimos como Anexo I, donde se ordenaba cada uno de los ítems que consideramos de interés para el estudio y que nos permitían recoger la información de manera sistemática y ordenada. En todo momento se guardó y respetó la identidad de las víctimas centrándonos única y exclusivamente en los datos pertinentes de este estudio.

Los datos cualitativos (comentarios de las pacientes y análisis del estado anímico y psicológico de las mujeres) pertenecen a aquellas pacientes que fueron atendidas en las guardias de las autoras de este trabajo, y que fueron informadas de ello invitándolas a que nos contaran su caso y situación con detalle; corresponden a los meses de julio, agosto y primera quincena de septiembre de 2000, en total diez casos (4,3%).

Para conocer la situación del problema en el ámbito sanitario, social, judicial, así como los datos estadísticos de nuestra ciudad, comunidad y país, y los programas y campañas que se están llevando a cabo, acudimos al Instituto Andaluz de la Mujer, sito en la calle Alfonso XII, 52, desde donde se nos proporcionó todo lo publicado por el Ministerio del Interior desde el año 1989 hasta septiembre de 1999 y las publicaciones del propio Instituto en materia de agresiones a mujeres\*\*\*.

\* Centro de Urgencias y Especialidades del Ayuntamiento de Sevilla. Datos obtenidos de la *Memoria anuario* publicada por el Centro perteneciente al año 1999.

\*\* Centro de Urgencias y Especialidades del Ayuntamiento de Sevilla. Datos obtenidos de los archivos de este Centro durante el año 2000.

\*\*\* Instituto Andaluz de la Mujer y Junta de Andalucía. Informes del día internacional de la mujer. Datos estadísticos recogidos por fuentes propias del Ministerio del Interior. Años 1998, 1999 y 2000.

### Instrumentos de recogida y análisis de la información

Para conocer las características de nuestra muestra utilizamos:

1. Datos de interés sociodemográfico (edad, procedencia, parentesco con el agresor y nivel sociocultural).
2. Datos médicos: gravedad de las lesiones físicas que presentaban las pacientes, descripción de las mismas y pronóstico y si las lesiones pudieron ser resueltas en el C.U.E.M.A.S. o fue necesario derivarlas al hospital para pruebas complementarias, observación o intervención quirúrgica.
3. Datos psicológicos del estado anímico de las pacientes: estos datos pertenecen a una micromuestra dentro del estudio. Recogimos los comentarios que libremente expresaron las mujeres al ser atendidas, la percepción que tenían de su problema y de su persona y si pensaban poner denuncia o no al agresor.
4. Pruebas y procedimiento de análisis. Los datos cuantitativos fueron procesados mediante tablas de frecuencias. La asociación entre las variables de cada una de nuestras hipótesis fueron analizadas empleando las pruebas de Chi cuadrado de Pearson (es una medida de dispersión que nos mide si existe o no asociación entre dos variables nominales de orden o de intervalo) y el coeficiente de contingencia C (nos mide el grado de asociación o relación entre dos conjuntos de categorías pertenecientes a atributos o variables). Los datos cualitativos o testimonios directos de las mujeres maltratadas fueron clasificados en categorizaciones y computarizadas sus frecuencias. Todo ello utilizando el tratamiento estadístico de los registros mediante la aplicación del programa SPSS.

## RESULTADOS

### Discusión de los hallazgos descriptivos

Las mujeres maltratadas en el C.U.E.M.A.S. durante el año 2000 hicieron un total de 233 casos, de ellos 207 (88,8%) fueron resueltos en el C.U.E.M.A.S. y 26 (11,1%) necesitaron derivación al hospital para ser atendidas en distintas especialidades. La edad media de estas pacientes fue de 33,73 años, siendo el grupo de edad más frecuentemente castigado el comprendido entre los 31 a 40 años, seguido del grupo de 21 a 30 años

con una frecuencia y porcentaje de 71 (30,5%) y 68 (29,2%) casos, respectivamente. Interpretamos estos hechos por ser las edades fértiles de la mujer, épocas en las que suele existir una mayor actividad sexual, ensayo y encaje con la pareja, hijos, búsqueda de trabajo, estabilidad laboral, etc.

Los meses en los que más agresiones existieron hacia las mujeres fueron los de julio y septiembre con 26 y 27 casos respectivamente; interpretamos este hecho por ser meses de vacaciones laborales y escolares y posiblemente las parejas pasan mayor tiempo juntas y los niños y adolescentes están en las casas. Estos datos pueden ser observados con mayor detalle en la Tabla I.

El parentesco del agresor con la víctima era en la mayoría de los casos el marido o el compañero sentimental con 89 (38,2%) y 62 (26,6%) casos respectivamente, seguido de las ex-parejas con 30 (12,9%) casos; los grupos de mujeres víctimas de violencia doméstica con menos edad eran agredidas por padres y hermanos con 15 (6,4%) y 10 (4,3%) casos respectivamente y las de mayor edad eran agredidas por los hijos y el marido con 3 (1,3%) casos respectivamente, como puede verse en la Tabla II.

En Andalucía en el año 1999 hubo 4.834 mujeres agredidas por sus cónyuges, de ellas 1.132 pertenecían a Sevilla (9). Si extrapolamos estos

datos a nuestros resultados podemos decir que en el año 2000 en el C.U.E.M.A.S. se atendieron 233 casos de mujeres por malos tratos familiares de los cuales 181 fueron producidos por el marido, pareja sentimental o ex-pareja (consideramos aquí las ex-parejas por ser, en numerosas ocasiones, separaciones de hecho del marido sin trámites oficiales), lo que supone el 15,9% del total de las mujeres atendidas en Sevilla por agresiones conyugales.

En el 8% de los casos, las mujeres fueron atendidas en más de una ocasión en el C.U.E.M.A.S. No sabemos si esta es la cifra real o pueden existir más casos, ya que muchas mujeres por vergüenza no manifiestan que han sido agredidas con anterioridad y en otros casos la historia clínica y el parte al juzgado no contemplan esta información. Los meses de verano (julio, agosto y septiembre) fueron los que presentaron más agresiones repetitivas, en las mismas mujeres, y en el intervalo de edad de 41 a 50 años. Estos datos están reflejados en la Tabla III.

Las pacientes víctimas de malos tratos acuden para ser atendidas en el C.U.E.M.A.S. en la mayoría de los casos: 138 (59,2%) por iniciativa propia; 64 (27,5%) de las pacientes son traídas por la policía 091; 12 (5,2%) son acompañadas por la policía 092; 3 (1,3%) son conducidas por la guardia civil; un caso (0,4%) vino con un informe en P10 con una posible procedencia de ambulatorio, centro de salud o puesto periférico del servicio especial de urgencias; en 15 casos (6,4%) no conocíamos la procedencia de la mujer. Esta estadística viene a mostrarnos que es la propia mujer cuando se siente herida después de una paliza o al cabo de unos días, cuando recobra fuerzas suficientes para levantarse, la que decide acudir para curarse. Estos datos aparecen expresados en la Tabla IV.

Las lesiones más frecuentes que presentaban las mujeres agredidas eran de carácter leve, destacando las contusiones con 153 casos, seguidas de las erosiones, eritemas y equimosis con 41 casos, los hematomas con 29 casos, las heridas con 13 y la ansiedad con 25 casos.

TABLA I. Mujeres maltratadas agrupadas por edad y meses

Meses	Edad							TOTAL
	0-10 años	11-20 años	21-30 años	31-40 años	41-50 años	51-60 años	+ 61 años	
Enero			9	3	1			13
Febrero		3	5	8	4	1		21
Marzo		2	8	5	6	2		23
Abril			3	4	2	2		11
Mayo	1	1	8	11	1	1		23
Junio		3	4	8	5		1	21
Julio		6	4	6	7	2	1	26
Agosto		2	7	3	8			20
Septiembre	2	4	4	8	6	2	1	27
Octubre		1	7	7	3		2	20
Noviembre		1	5	3	2			11
Diciembre		4	4	5	3		1	17
Total	3	27	68	71	48	10	6	233
Porcentajes totales	1,3%	11,6%	29,2%	30,5%	20,6%	4,3%	2,6%	100%

TABLA II. Mujeres maltratadas por edad y parentesco con el agresor

Parentesco	Grupo edad							TOTAL
	0-10 años	11-20 años	21-30 años	31-40 años	41-50 años	51-60 años	> 61 años	
Marido		2	26	29	23	6	3	89
Compañero sentimental		7	22	20	10	3		62
Ex-pareja		2	7	16	5			30
Hijo					5	1	3	9
Padre	2	8	5					15
Hermanos		5	4	1				10
Otros	1	2	1		1			5
No consta		1	3	5	4			13
TOTAL	3	27	68	71	48	10	6	233

TABLA III. Mujeres maltratadas agrupadas por edad y repetición de la agresión

Meses	Grupo de edad						
	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	> 61
Junio		3 VVM					
Abril/junio			2 MIEG				
Julio/septiembre/octubre			3 GGNM				
Septiembre				2 RSEC			
Julio/agosto/septiembre					4 RGL		
Septiembre					2 MARC		
Febrero/abril/julio						3 JRR	
Total		3	5	2	6	3	

TABLA IV. Mujeres maltratadas por edad y procedencia al C.U.E.M.A.S.

Procedencia	Edad (años)							TOTAL
	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	+ 61	
Iniciativa propia	1	16	49	38	25	5	4	138
091		7	15	21	17	3	1	64
092	2	1	1	5	2	1		12
Guardia civil			1	1	1			3
P 10		1						1
No consta		2	2	6	3	1	1	15
TOTAL	3	27	68	71	48	10	6	233

En los pronósticos menos graves destacan las fracturas con nueve casos y con preponderancia de las fracturas costales, seguidas de las contusiones con seis casos y otros traumatismos con seis casos destacando aquí: rotura de diente y en-cía, arrancamiento de cuero cabelludo, rotura timpánica, úlcera corneal y contusión del polo anterior del ojo, artritis traumática y esguince-luxación en columna vertebral.

Entre las lesiones de carácter grave destacamos los traumatismos craneoencefálicos con seis casos, de los cuales todos ellos debieron ser derivados al hospital de traumatología para diagnóstico con pruebas complementarias y observación de la evolución de las mismas, con alto riesgo para sus vidas y con posibilidades de quedar con secuelas físicas. Estos datos están expresados en la Tabla V.

Después de haber revisado y estudiado todas las historias clínicas y partes al juzgado de las mujeres víctimas de violencia que acudieron al C.U.E.M.A.S durante el año 2000, tenemos que decir que en este centro los protocolos para la recogida de datos, en la historia clínica y parte al juzgado, son correctos, como mostramos en el Anexo II. Sin embargo, aunque se describen adecuadamente las lesiones, no se hace una valoración y avance de un posible pronóstico. Un porcentaje muy elevado (92%) de los facultativos no rellena todos los epígrafes de dicho protocolo, en

especial aquellos donde se pide al facultativo que explique **en ocasión de qué se produjo la agresión** y el apartado **otros datos de interés** que suelen quedar habitualmente desiertos y que podrían recoger datos como: relato y transcripción de los hechos según los describe la propia paciente, es decir conocer exhaustivamente el origen de las lesiones, malos tratos o agresiones reiteradas, coexistencia con malos tratos a hijos/as, estado psicológico en el que llega la paciente al centro, si han existido amenazas de muerte e insultos, si la mujer cree que pelagra su vida y la de sus hijos, si la acompaña el agresor, si se han empleado armas blancas o de fuego en el altercado, etc. con lo cual al llegar este parte al juzgado queda parco y dificulta la adecuada valoración de la agresión padecida. Hay que tener en cuenta, además, que la víctima es la mejor prueba para demostrar lo que se denuncia, de ahí la importancia en la recogida de los datos y en la elaboración de la historia clínica y el parte de lesiones.

**Discusión de los contrastes de hipótesis**

En este apartado queríamos saber si existía o no asociación y en qué grado, entre la edad de las pacientes víctimas de malos tratos y el parentesco con el agresor y el tipo de lesiones que presentaban. Para ello utilizamos la prueba de Chi

cuadrado de Pearson y el coeficiente de contingencia C, respectivamente.

Así, para contrastar la primera hipótesis (existen diferencias significativas entre la edad de las pacientes y el parentesco con el agresor) la Chi cuadrado de Pearson nos mostró un valor de p estadísticamente significativo  $p < 0,05$ , indicándonos que existe asociación entre la edad de la paciente y el parentesco familiar con el agresor, destacando que en las menores, los agresores son los padres; en las adolescentes suelen ser los hermanos; en las adultas jóvenes de 21 a 50 años los agresores son los maridos y en las adultas mayores suelen ser los hijos, como se describe en la Tabla VI.

Para contrastar la segunda hipótesis (existen diferencias significativas entre la edad de las pacientes y el tipo de lesión que presentan), la Chi cuadrado de Pearson no mostró asociación en ningún caso, es decir los niveles de significación de p fueron superiores a 0,05; esto viene a indicarnos que el tipo de lesión que presenta la mujer víctima de malos tratos no guarda relación con la edad; la lesión se produce al azar dependiendo de cómo el agresor propine el golpe y cómo se defiende la víctima para evitarlo.

**Discusión textual**

Las pacientes maltratadas atendidas por las autoras de este trabajo fueron evaluadas tanto física como psicológicamente; sus testimonios fueron recogidos y modificados en sus contextos para evitar la identificación de la víctima, y clasificados en categorías con un total de 762, que fueron: autoestima (ATE) con una frecuencia de 128 códigos, dependencia (DPE) con 340 códigos, creencias (CRE) con 224 códigos, expectativas (EXP) con 40 códigos y motivación (MOT) con 30 códigos. Con ellas hemos identificado estados psicológicos de las pacientes maltratadas, falsas

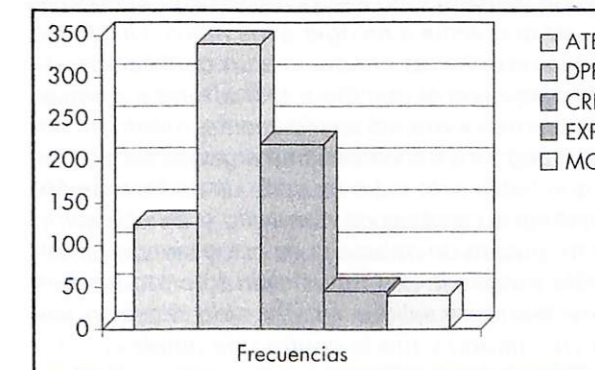
creencias sociales y familiares, sus expectativas de futuro, angustias y situaciones que les asustan, personas y contextos que les motivan y dan fuerzas para seguir adelante. Estos datos pueden ser observados en la Figura 1.

A continuación ilustramos con pasajes cada una de las categorizaciones a las que hemos hecho referencia.

Las mujeres maltratadas se percibían, en algunos casos, como seres inferiores a sus cónyuges y con escasa capacidad para emprender una vida en solitario o iniciar alguna empresa o negocio: «*Mi marido es el que lleva el control del negocio, contabiliza lo que se gana y las cosas que hay que comprar, yo sólo trabajo en la peluquería peinando a las clientas, a veces en los días de lluvia que se gana poco se pone nervioso y me pega, pero le duele hacerlo y por eso bebe, asegura que debo poner más potingues a las clientas para cobrarles más*», reconoció amargamente una víctima de malos tratos, de profesión peluquera, que trabajando en una peluquería de su propiedad era el marido el que, sin oficio reconocido y sin ninguna otra tarea que hacer, recaudaba diariamente el dinero que ésta hacía en la peluquería y estipulaba las compras y forma en que

**TABLA V. Relación entre lesiones y pronósticos de las mujeres maltratadas atendidas en el C.U.E.M.A.S.**

Lesión	Pronóstico leve	Pronóstico menos grave	Pronóstico grave	Total
Contusiones	153	6	2	161 (47,5%)
Hematomas	29		1	30 (8,85%)
Erosiones, eritemas, equimosis	41	4		45 (13,27%)
Heridas	13	3		16 (4,72%)
Traumatismo costal		2		2 (0,6%)
T.C.E.			6	6 (1,77%)
Traumatismo abdominal		1		1 (0,3%)
Otros traumatismos		6	1	7 (2,06%)
Fracturas		9	1	10 (2,95%)
Agresión sexual	3			3 (0,88%)
Contractura muscular	5	1		6 (1,77%)
Ansiedad	25			25 (7,37%)
Otras lesiones	25		2	27 (7,96%)
<b>TOTAL</b>	<b>294 (86,73%)</b>	<b>32 (9,44%)</b>	<b>13 (3,83%)</b>	<b>339 (100%)</b>



**Figura 1.** Diagrama de barras por categorizaciones.

**TABLA VI. Diferencias significativas entre mujeres maltratadas y parentesco con el agresor**

Parentesco	Grupos de edad							g.l.	Coef. C	Nivel de significación p	Frecuencia mínima esperada
	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	> 61				
Marido		2	26	29	23	6	3	6	0,262	0,009	1,15
Padre	2	8	5					6	0,426	0,000	0,19
Hijo					5	1	3	6	0,412	0,000	0,12
Hermano		5	4	1				6	0,269	0,006	0,13

tenía que proceder la paciente para hacer una recaudación mayor.

En numerosas ocasiones las mujeres maltratadas aceptan como normal y natural que los hombres sean violentos como si de algo rutinario se tratase. Exclamaba una mujer después de haber sido pateada en el albero de una plaza céntrica de su barrio por su novio: «¡Hay que ver cómo son los hombres, ellos queriendo llevar siempre la razón!»

Otras veces la mujer tiene una dependencia económica del agresor que le impide apartarse de él por no conocer otros medios para mantenerse ella y su prole: «Soy consciente de mi situación pero mis hijos son muy pequeños y tienen que comer; ahora mismo no puedo buscar trabajo porque los dos pequeños aún no van al colegio y de separarme ¿adónde podría ir?, este hombre me buscaría hasta en el fondo de la tierra y no cesaría hasta encontrarme y matarme.»

Hay mujeres que incluso tras cinco o seis años de separación aún siguen siendo molestadas por sus antiguas parejas, sintiendo la necesidad de estar cambiando con frecuencia de lugar de residencia y de trabajo e incluso con imposibilidad de rehacer sus vidas: «Desde que me separé he dedicado toda mi vida al trabajo para que mis hijos pudiesen estudiar y salir adelante; durante este tiempo mi ex-marido me increpaba con ironías cada vez que venía a recoger a los niños. Un día en una de sus visitas encontró a un compañero de mi trabajo con el que iba a salir al cine y a cenar. Cuando mi ex-marido se dió cuenta, montó en cólera y pegó a mi acompañante argumentando que lo que había sido suyo no sería de nadie más. He tenido que cambiar de domicilio y de ubicación de mi puesto de trabajo pues estoy siendo perseguida y vigilada por mi ex-marido en todos mis movimientos y salidas. Hoy ha sido el colmo, me ha encontrado y tirado contra una pared.»

Cuando preguntábamos a las pacientes si iban a poner denuncia a sus agresores la mayoría de nuestra micromuestra contestó que no. Al volver a insistir sobre ello nos explicó una de ellas: «Yo ya he puesto en otras ocasiones denuncias y no ha servido de nada, más bien ha contribuido a que todo se empeore.» ¿Puedes explicarnos a qué te refieres?: «Mira, esta herida y cardenal que me ha hecho no es grave, no me voy a morir por ello y los jueces lo tipifican como una falta; por falta condenaron a mi marido la vez anterior a 300 ptas diarias y arresto domiciliario, y me decía que por 300 ptas que es lo que le cuesta un par de chatos de vino se permite pegarme cuando él quiere.»

Tuvimos un caso en el que la paciente manifestó abiertamente su intención de poner denun-

cia y terminar de una vez por todas con las situaciones de abuso físico y psicológico al que su marido la tenía sometida, prácticamente desde que se casaron. Así nos manifestó: «Antes pedía a Dios que me viniese una enfermedad y me pudiese morir y de este modo terminar con mi sufrimiento; ahora lo veo más claro, tengo que pelear por mis hijos que son los que me dan fuerzas para seguir adelante. Aunque las cosas están cambiando y aquí se nos trata muy bien y la policía está más concienciada del problema, es difícil de resolver porque los que juegan a fastidiar lo tienen todo perdido y juegan a ganar. A pesar de todo yo pondré la denuncia.»

Cuando preguntamos a estas mujeres sobre la posible causa de la agresión, una nos respondió que en su caso no había causa real conocida: «El día que le coge el cuerpo con ganas de bronca y de pegarme encuentra cualquier excusa para hacerlo: celos infundados, dice que la comida está fría, que plancho mal, etc.» Otra de ellas aseguraba que en su caso era siempre la misma causa: «A mí me pega porque quiere hacer el amor todos los días y varias veces, y yo me niego a ello.» En otros casos se hablaba de alcoholismo, drogas o enfermedad mental.

## CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos en esta investigación hemos sacado las siguientes conclusiones:

1. La edad media de las mujeres maltratadas atendidas en el C.U.E.M.A.S. fue de 37,73 años, siendo el intervalo de los 21 a los 40 años el más castigado.
2. Los meses de verano fueron los que presentaron un mayor número de agresiones y de repetición de la violencia sobre las mismas mujeres.
3. El marido o compañero sentimental es el parentesco más frecuente del agresor con la víctima representando el 64,8%.
4. Encontramos diferencias significativas entre la edad de la víctima y su parentesco con el agresor, indicándonos esto que existe asociación entre la edad de la paciente y el parentesco familiar de quien arremete, así las más pequeñas son maltratadas por sus padres, las adolescentes y adultas jóvenes por sus parejas y las adultas mayores por sus hijos y maridos.
5. Podemos decir que el 15,9% del total de las mujeres atendidas en Sevilla víctimas de violencia conyugal acudieron a C.U.E.M.A.S.
6. La mayoría de las mujeres maltratadas que acuden para ser atendidas en el C.U.E.M.A.S. lo

hacen por iniciativa propia con un 59,2% de los casos, seguidas de las que son acompañadas por la policía 091 con un 27,5%.

7. La mayoría de las mujeres maltratadas que acuden al C.U.E.M.A.S. lo hacen con lesiones de pronóstico leve, destacando las contusiones con un 65,6% de los casos. Las de pronóstico más grave fueron los traumatismos craneoencefálicos con 2,5% de los casos, en donde fue necesario enviarlas al hospital con riesgo para su vida y de padecer secuelas físicas posteriores.

8. El 88,8% de los casos de las mujeres maltratadas que llegan al C.U.E.M.A.S. son resueltos médicamente en este centro sin necesidad de derivación.

9. El 92% de los partes al juzgado, por mujeres maltratadas, que salen del C.U.E.M.A.S. llevan escasez en la información sobre: el origen y contexto en que se produjeron las lesiones, posible valoración pronóstica de las lesiones, si es la primera vez o no en que la paciente es agredida, si existen agresiones acompañantes a hijos/as, si han existido insultos o amenazas de muerte con o sin armas, si la paciente percibe o no la situación con riesgo para su vida y la de su prole, valoración psicológica del estado de la paciente, etc.

## RECOMENDACIONES

Dado que este trabajo se llevó a cabo en el C.U.E.M.A.S., las recomendaciones que damos son para el mismo, aunque podrían ser extrapolables a cualquier otro centro de similares características:

**1.º Prevención primaria.** Tiene como objetivo crear las condiciones para que disminuyan o desaparezcan las situaciones que generan los malos tratos y agresiones familiares. Destacamos:

a) Realizar programas de formación específicos sobre violencia familiar y malos tratos conyugales dirigidos al personal del centro de urgencias, potenciados por el propio centro o Ayuntamiento en coordinación con el área de la delegación de la mujer, haciendo hincapié en la importancia y papel que desempeñan los profesionales que asisten a las víctimas.

b) Elaboración de protocolos de actuación por categorizaciones del personal del centro en virtud de su dinámica de funcionamiento y contexto, desde cómo debe actuar el **guardia de seguridad** en relación a la compañía que trae la paciente o de si ésta está siendo maltratada en la misma sala de espera por el agresor, pasando por el/la auxi-

liar de admisión quien ante la menor duda de posibles malos tratos en la recogida inicial de datos deberá comunicar su impresión al médico. Los **ce-ladores** que deberán tener claro en qué lugar ubicar a la paciente mientras espera su turno de asistencia y que éste sea del menor tiempo posible. Las/os **auxiliares de clínica y enfermeros/as**, quienes deberán estar alerta, ante la mínima sospecha, para identificar a una mujer maltratada, comunicárselo al médico y ellas mismas estar bien informadas por si la víctima les solicita información, de algún tipo, con respecto a su problema; y los/as **médicos** quienes tendrán la responsabilidad de detectar los casos de malos tratos mediante una adecuada interrogación e historia clínica detallando las lesiones y la posible data de las mismas, alentando y elevando la autoestima de la víctima y efectuando el parte al juzgado.

c) Apoyar la investigación sobre malos tratos familiares atendidos en el centro para conocer la situación real del problema.

d) Realizar reuniones periódicas entre los profesionales implicados con fines de mejorar los protocolos, introducir nuevas ideas para la coordinación con otros profesionales como policía y jueces, comentar casos clínicos de interés, etc.

**2.º Prevención secundaria.** Una vez que se ha producido la agresión o violencia doméstica, tratarla de la forma más eficaz para resolver el problema:

a) Facilitar en cada equipo de urgencias, que sean mujeres médicos, enfermeras y auxiliares las que atiendan a las víctimas de malos tratos; ello ayudaría a la paciente a revelar su problema con mayor confianza y seguridad.

b) Atención urgente a la paciente de las lesiones que presente y profilaxis oportunas, e información previa y detallada de todas las pruebas diagnósticas y/o medidas terapéuticas que se le van a realizar.

c) Requerir protección policial si fuese necesario y traslado a una casa de acogida.

d) Expedir y promover la cumplimentación exhaustiva de los documentos: historia clínica, informe de alta y parte judicial.

**3.º Prevención terciaria o rehabilitación psicológica.** En aquellos casos donde no se haya podido evitar que ocurra violencia doméstica, se hace necesario que tengamos previsto una actuación posterior a la intervención médica de la crisis que haga posible la recuperación de esa persona no sólo en los parámetros biomédicos, sino su vuelta a la vida normal e inserción social en las mejores condiciones, es decir intentando aumentar su autoestima y que se enfrente a su situación sin miedos añadidos. Esto se consigue:

a) Optimizando y priorizando la atención psicológica de las víctimas. Manteniendo de forma estable programas de atención a mujeres víctimas de violencia doméstica en el propio centro, de manera que las pacientes que han tenido que ser atendidas por la vía de urgencias encuentren en el centro una atención continuada con profesionales psicólogos, psiquiatras y asistentes sociales del propio Ayuntamiento de Sevilla.

b) Dar un sistema de apoyo emocional fuerte, por parte de la institución, a los profesionales que se enfrentan a los malos tratos.

**Agradecimientos**

Este trabajo ha sido realizado gracias a la buena disposición de todo el personal sanitario y no sanitario del C.U.E.M.A.S, en especial de su director médico, Don Anastasio Castizo, quien nunca puso problemas para la elaboración de este trabajo, a Don Evaristo Mejias, jefe de Enfermería, por los datos generales del centro que nos pro-

porcionó, y a los doctores, Don Juan Custodio y Don Rafael Ollero, por los consejos que siempre nos aportaron.

**ANEXO I**

**CUESTIONARIO PARA LA RECOGIDA DE DATOS**

- 1.º Siglas de identificación:
- 2.º Fecha:
- 3.º Edad:
- 4.º Nivel sociocultural: ¿trabaja?, ¿nivel de estudios?, ¿hijos?
- 5.º Procedencia: I.P. (iniciativa propia), 091, 092, otros centros.
- 6.º ¿Es la primera vez que ha sido agredida?:
- 7.º Descripción de las lesiones:
- 8.º Pronóstico:
- 9.º R (resolución del problema médico en el C.U.E.M.A.S.), D (derivación a hospital).
- 10º Parentesco con el agresor:
- 11.º ¿Va a poner denuncia?

**ANEXO II**



**PARTE AL JUZGADO**

**AGRESIÓN SEXUAL  
MALTRATO / AGRESIÓN FÍSICA**

Ilmo./a. Señor/a:

Siendo las ..... horas del día .....ha sido asistida en el Centro Sanitario .....  
sido en la localidad de .....

Doña ..... de ..... años,  
con DNI núm ..... estado civil ..... domiciliada en .....  
calle/plaza .....  
la cual presenta .....

Según manifiesta, las lesiones le han sido inferidas por D. ....  
cuyo parentesco/ relación con la lesionada es el de .....  
en la población de ..... calle/ plaza .....

el día ....., a las ..... horas, y en ocasión de .....

El tratamiento aplicado consistió en .....

y SI / NO precisó ingreso durante ..... días. Además, considero de interés poner en su conocimiento estos otros datos: .....

En ..... , a .. de ..... De 199..

El/la médico/a encargado/a de su asistencia,

Fdo.: Dr/a. .... nº coleg .....

ILMO/A SR/A JUEZ/A ..... LOCALIDAD .....

**BIBLIOGRAFÍA**

1. JIMÉNEZ C, LORENTE M, PELARDO P, RODRÍGUEZ M. *Violencia contra las mujeres en el ámbito sanitario*. Junta de Andalucía e Instituto Andaluz de la Mujer, 1999.
2. JIMÉNEZ C. *Malos tratos conyugales a mujeres en el área de Sevilla*. Consejería de la Presidencia e Instituto Andaluz de la Mujer, 1995.
3. VILLAVICENCIO C P, BATISTA N M. Un problema específico de salud en la mujer: la situación de maltrato. *Clínica y Salud*. 1992; 3 (3): 239-249.
4. VILLAVICENCIO C P, SEBASTIAN H J. Variables predictoras del ajuste psicológico en mujeres maltratadas desde un modelo de estrés. *Psicología Conductual*. 1999; 7 (3): 431-458.
5. SOTOMAYOR E. *La violencia contra las mujeres. Estudio sobre la situación y características de las mujeres en los centros de acogida*. Instituto Andaluz de la Mujer y Consejería de la Presidencia. Estudios 15, año 2000.
6. MALDONADO M D, ESCALERA M M. Emociones y motivaciones del personal que atiende a mujeres maltratadas en el Centro de Urgencias y Especialidades Médicas del Ayuntamiento de Sevilla. *C Med Psicosom Sex*. 2001; 57.



**PROYECTO DE CIRUGÍA EN CAMBOYA**

Queridos amigos:  
Queremos informaros de un nuevo proyecto desarrollado por la ONGD ACADICA (*Asociación para la cooperación y desarrollo de Camboya*) en colaboración con la Fundación MAPFRE Medicina, consistente en la formación de un equipo de cirugía que se desplazará al Sudeste de Asia, concretamente a Camboya, con la finalidad de realizar determinadas intervenciones quirúrgicas y formar a los cirujanos locales en técnicas que les son desconocidas. Toda la actividad tendrá lugar en el *National Pediatric Hospital de Phnom Penh*, la capital, por un período de 30 días (previsión: octubre de 2002), corriendo viaje y alojamiento a cargo de las instituciones patrocinadoras. El equipo estará formado por **dos traumatólogos y un anestesiista** y las intervenciones serán programadas por el equipo médico del mencionado hospital. En esta primera fase se abordará una patología concreta: **pie equino-varo en niños de 7 a 11 años de edad**, y los requisitos de los solicitantes son estar en posesión del título de especialista correspondiente, contar con experiencia en cirugía ortopédica infantil y tener conocimientos de inglés o francés (preferible el inglés). Todos los interesados pueden enviar *curriculum vitae* a nombre del Dr. Íñigo Ubeda, a la dirección:

Paseo de Heriz, 39-3.º izda.  
20008 Donostia (San Sebastián)  
Guipúzcoa

o bien vía e-mail a:

**iubeda@acadica.org o inigo\_ubeda@fremap.es**

Quienes ya nos hemos involucrado en este proyecto, os animamos a participar. Se nos presenta la oportunidad de aportar nuestra ayuda en un país lleno de particularidades en donde ilusiones y esperanzas se hallan en juego. En vuestras manos está que este proyecto se lleve a cabo. Esperando recibir noticias vuestras, recibid un cordial saludo.

Dr. Íñigo Ubeda Pérez de Heredia  
Coordinador de proyecto

Más información en los teléfonos: 943 21 37 63 y 607 22 75 61

# Angiogenesis in glioblastomas: significado biológico de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular

## Angiogenesis in glioblastomas: biological significance of the expression of vascular endothelial growth factor

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

Vaquero J.  
Zurita M.  
Coca S.

## RESUMEN

**Introducción:** La angiogenesis es un fenómeno por el cual las células tumorales forman un lecho vascular que les permite su nutrición. En el caso de los tumores malignos, el conocimiento de este fenómeno puede ir seguido de estrategias terapéuticas destinadas a inhibir el crecimiento tumoral.

**Objetivo:** Estudiar la expresión de proteínas inductoras de VEGF en glioblastomas y analizar su relación con la formación del lecho vascular, formación de edema peritumoral y supervivencia.

**Material y método:** Se ha estudiado el grado de expresión de VEGF en 38 glioblastomas de los hemisferios cerebrales por técnicas inmunohistoquímicas y se ha analizado estadísticamente la posible correlación entre expresión de VEGF y factores como son la presencia de edema peritumoral, el grado de superficie endotelial vascular, medido morfológicamente tras marcaje inmunohistoquímico del antígeno CD-34 de las células endoteliales y la mayor o menor supervivencia de los pacientes.

**Resultados:** Al menos el 95% de los glioblastomas expresan VEGF en mayor o menor grado. Esta expresión se correlaciona estrechamente con la angiogenesis intratumoral, pero no con el desarrollo de edema adyacente al tumor. En cuanto al significado pronóstico de la angiogenesis VEGF-dependiente, nuestros resultados sugieren que la determinación del índice de angiogenesis, en relación con el número de células tumorales, puede tener significación en estos tumores.

**Palabras clave:** Glioblastoma, factor de crecimiento endotelial vascular, angiogenesis, supervivencia.

Vaquero J, Zurita M, Coca S  
Angiogenesis in glioblastomas: significado biológico de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular  
Mapfre Medicina, 2002; 13: 110-117

## Correspondencia:

J. Vaquero  
Servicio de Neurocirugía  
Hospital Universitario Puerta de Hierro  
San Martín de Porres, 4  
28035 Madrid

## ABSTRACT

**Introduction:** The angiogenesis is a phenomenon for which the tumor cells form a vascular bed that allows them its nutrition. In the case of the malignant tumors, the knowledge of this phenomenon can go followed by therapeutic strategies in order to inhibit the tumor growth.

**Objective:** To study the expression of angiogenic proteins (VEGF) in glioblastomas and to analyze their relationship with the formation of the vascular bed, formation of peritumor edema and survival.

**Material and method:** The degree of immunohistochemical expression of VEGF has been studied in 38 glioblastomas of the cerebral hemispheres, and it has been correlated with clinical factors, such as the presence of peritumor edema, the degree of vascular endothelial surface (morphometrically measured after immunostain of endothelial cells by CD-34 marker) and the survival of patients.

**Results:** At least 95% of glioblastomas showed expression of VEGF in more or smaller degree. This expression is closely correlated with the intratumor angiogenesis, but not with the development of peritumor edema. On the other hand, our present results suggest that an angiogenesis index in glioblastomas, measured as the vascular endothelial surface in relation to the number of tumor cells, can be considered useful as a prognostic factor of survival.

**Key words:** Glioblastoma, vascular endothelial growth factor, angiogenesis, survival.

Vaquero J, Zurita M, Coca S  
Angiogenesis in glioblastomas: biological significance of the expression of vascular endothelial growth factor  
Mapfre Medicina, 2002; 13: 110-117

## Fecha de recepción: 21 de noviembre de 2000

Este estudio ha sido realizado por medio de una Ayuda de Investigación de la Fundación MAPFRE Medicina

## INTRODUCCIÓN

Es un hecho conocido que las células tumorales, cuando alcanzan un determinado número y se hace difícil su nutrición a través del medio extracelular, segregan factores que inducen la neoformación de vasos en el tejido huésped, con lo cual el tumor crea su propia red vascular y asegura su crecimiento.

Ya en los años setenta, Folkman consideraba que debería existir un «factor de angiogenesis tumoral» cuya inhibición podría representar una importante estrategia en la terapia antineoplásica. Hoy día son múltiples los «factores de angiogenesis» que se han identificado como inductores de la neovascularización en tumores, y entre ellos deben citarse como más importantes el VEGF (*vascular endothelial growth factor*), el aFGF (*acidic fibroblastic growth factor*), el bFGF (*basic fibroblastic growth factor*) y el PD-EGF (*platelet-derived endothelial growth factor*). Por otra parte, las primeras aportaciones acerca de que los fenómenos de extravasación vascular, y por tanto de formación de edema, podían estar mediados por las propias células neoplásicas surge en 1983, cuando Senger y cols. (1) identificaron un polipéptido con un peso molecular entre 34 y 43 kD, segregado por las células de un carcinoma hepático y que se relacionaron con la formación de líquido ascítico. La capacidad de esta sustancia para inducir fenómenos de permeabilidad vascular era muy superior a la de la histamina y fue denominada VPF (*vascular permeability factor*).

En el caso de los tumores cerebrales, la primera demostración acerca de la existencia de una proteína elaborada por células de los gliomas malignos, capaz de provocar un aumento de la permeabilidad vascular, fue publicada por Bruce y cols. en el año 1987 (2). Estos autores demostraron, además, que este efecto puede ser inhibido mediante la administración de dexametasona, lo que permitió una explicación al hecho bien conocido de que la dexametasona es útil para contrarrestar los síntomas derivados del edema asociado a los gliomas, pero ejerce un efecto mucho menor sobre el edema de causa traumática. Posteriormente se publicaron algunos estudios que sugerían que esta proteína podría provocar no sólo un aumento de la permeabilidad vascular, sino también un aumento de la angiogenesis, y se comenzó a considerar la posibilidad de que el factor de permeabilidad vascular y el factor de crecimiento endotelial vascular fueran en realidad una única proteína elaborada por las células del tumor. Estudios más recientes han confirmado esta hi-

pótesis, identificándose la proteína descrita por Bruce y cols., en 1987, con el VEGF, por lo que se habla de VEG/VPF o *vascular endothelial growth/vascular permeability factor* (1, 3-14).

Se conoce ya que existen al menos cuatro tipos de VEG/VPF con diferente número de aminoácidos: el VEG/VPF-121, el VEG/VPF-165, el VEG/VPF-189 y el VEG/VPF-206. Entre ellos el más caracterizado es el VEG/VPF-165, con 165 aminoácidos, que es muy similar al PIGF (*placenta growth factor*) humano y que puede ser detectado inmunohistoquímicamente utilizando un anticuerpo monoclonal obtenido con la tecnología de producción de hibridomas.

En el caso de los gliomas, el VEG/VPF se origina en el citoplasma de las células tumorales como consecuencia de una alteración génica, y se libera al medio extracelular, actuando sobre receptores específicos de los endotelios vasculares, algunos de los cuales no se expresan en el endotelio del tejido cerebral normal. Teniendo en cuenta los conocimientos actuales acerca de las funciones del VEG/VPF, la célula endotelial, en respuesta a la llegada de esta proteína, entraría en fase proliferativa (angiogenesis) y al mismo tiempo aumentaría su permeabilidad, con lo cual se facilita la producción de edema vasogénico y quistes intratumorales. Parece ser que existen dos receptores para el VEGF (el VEGF-R1 y el VEGF-R2) siendo ambos proteínas del tipo de la tirosinquinasa. Una nueva familia de receptores endoteliales, del tipo de la tirosinquinasa, se ha descrito recientemente sobre células endoteliales (el Tie-1 y el Tek/Tie-2), aunque se conoce poco acerca de su función. El VEGF-R1 se llamó inicialmente fit, y el VEGF-R2 también es conocido como flk-1, NYK y KDR. Los dos receptores se relacionan estructuralmente y ambos pertenecen al grupo de los receptores de clase III de la proteína tirosinquinasa. Estos receptores se expresan exclusivamente sobre células endoteliales. Mientras que el VEGF-2 se relaciona claramente con la proliferación endotelial, no se conoce con exactitud el papel biológico que desempeña el VEGFR-1. Además, recientemente se ha relacionado la presencia de quistes intratumorales y de edema vasogénico con la mayor o menor expresión de VEGF en las células de tumores cerebrales (8, 9, 11), lo que parece confirmar el papel de esta citoquina en los fenómenos de permeabilidad vascular.

El objetivo del presente estudio es analizar la expresión de VEGF en el glioblastoma uniforme, considerado como el prototipo de glioma maligno cerebral y estudiar si en estos tumores la expresión de VEGF se correlaciona con el grado de angiogenesis intratumoral y con el grado de edema

vasogénico peritumoral. Teniendo en cuenta, además, recientes observaciones acerca del significado pronóstico de la angiogénesis en otros tipos de gliomas, como los astrocitomas bien diferenciados (15, 16) se ha pretendido analizar el significado pronóstico, en glioblastomas, del mayor o menor grado de angiogénesis intratumoral VEGF-dependiente.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización del presente trabajo se ha revisado el material incluido en parafina correspondiente a 38 glioblastomas recogidos en la Unidad de Investigación en Neurociencias de la Fundación MAPFRE Medicina. Igualmente, se han revisado los historiales clínicos de los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico para la obtención de dichas muestras. Cuando fue necesario, se realizó una búsqueda de la evolución clínica de los pacientes, al objeto de obtener los datos necesarios para establecer la significación pronóstica propuesta. La distribución por sexos fue de 23 varones y 15 mujeres, con edades, en el momento de la cirugía, entre 28 y 78 años (edad media de 55 años). En todos los casos se pudo valorar, a través de los estudios de neuroimagen, el grado de edema peritumoral y en todos los casos la cirugía consistió en exéresis tumoral amplia (más del 50% del tumor) siguiéndose ésta de radioterapia. En los 38 casos se realizó un seguimiento de los pacientes hasta el momento de su fallecimiento.

### Determinación inmunohistoquímica de VEGF y CD34 en las muestras tumorales

Los cortes histológicos, a partir de bloques incluidos en parafina, se desparafinaron en xilol durante 15 minutos. Se rehidrataron mediante pasos por alcohol de gradación creciente y se lavaron en agua destilada. Después de un tratamiento en tripsina, durante 15 minutos, se lavaron de nuevo en agua destilada y se trataron durante 10 minutos en buffer-citrato en un microondas para desmascarar antígenos. Se neutralizó la peroxidasa endógena mediante agua oxigenada al 3% en metanol (15 minutos) y se lavaron en PBS y luego en solución bloqueante durante 10 minutos, para inhibir la formación de anticuerpos específicos. El anticuerpo primario anti-VEGF (IgG humana, VEGF recombinante de 156 aa, Sigma Chemical Co. St. Louis, MO) fue añadido a 37 °C durante 60

minutos. Posteriormente, los cortes se lavaron en PBS y se incubaron durante 30 minutos con el anticuerpo secundario biotinilado, siendo de nuevo lavados en PBS. Se realizó una nueva incubación con el complejo avidina-peroxidasa, se lavaron en PBS y se les añadió la solución sustrato de peroxidasa. Tras un nuevo baño en PBS, los cortes se tiñeron con hematoxilina y se montaron para su observación microscópica. Todos los cortes se compararon con controles utilizando suero de conejo como anticuerpo primario. Para la determinación inmunohistoquímica del marcador endotelial CD-34 se siguió el mismo procedimiento, utilizando anti-CD34 como anticuerpo primario (Biomedica Corp., Foster City, CA).

### Cuantificación de la expresión de VEGF en las muestras

Se establecieron cuatro grados de expresión de VEGF: negativo (-) si el tumor no mostraba inmunoposividad; un bajo grado de expresión (+) si sólo se observaban células aisladas positivas (< 10% de las células); si estaban marcadas entre el 10 y el 50% de las células se consideró un patrón moderado de expresión (++); cuando más del 50% de las células mostraban clara positividad al VEGF se consideraba un alto grado de expresión (+++).

### Determinación del área endotelial del tumor y del índice de angiogénesis

Para determinar un índice fiable de angiogénesis se realizó un estudio morfométrico sobre los cortes histológicos con marcaje del antígeno de endotelios vasculares CD-34, utilizando el programa informático Optimas 6.2 (Optimas Corporation, Bothell, WA, USA) y un morfómetro de imágenes. Para ello se contaron al menos 5.000 células de cada muestra histológica y la superficie endotelial total marcada con CD-34, obtenida con el morfómetro de imágenes y correspondiente a estas 5.000 células. Para cada tumor se estableció un índice de angiogénesis, expresado como la superficie endotelial total, en  $\mu\text{m}^2$  por cada 1.000 células tumorales.

### Determinación del grado de edema peritumoral

Se determinó, en cada caso, un índice de edema peritumoral medido a partir de las imágenes de RM o de TAC. Para ello se analizaron los estudios de neuroimagen preoperatorios y, como un

primer paso, se estableció el área del tumor, multiplicando su diámetro máximo por la distancia entre los límites del tumor perpendicular al mismo. Igualmente se midió el área de edema, haciendo lo mismo con respecto a los límites del edema, incluyendo en estas medidas las correspondientes al tumor. Por último, el índice de edema se obtuvo como resultado del cociente entre el área de edema y área del tumor. Un índice 1 fue indicación de ausencia de edema (-). Para los estudios de correlación se consideró un grado bajo de edema (+) cuando el índice de edema estaba comprendido entre 1 y 1,5. Un índice de edema entre 1,5 y 3 se consideró como un grado de edema peritumoral moderado (++) y cuando el índice de edema era superior a 3 se consideró que existía un alto grado (+++) de edema vasogénico peritumoral.

### Estudios estadísticos

#### Análisis de correlación

Los estudios de correlación entre edema vasogénico, índice de superficie endotelial vascular (angiogénesis) y expresión de VEGF se realizaron por medio de un programa informático Instat para Macintosh, utilizando el test de correlación de Pearson y estableciendo un valor de  $p < 0,05$  como índice de significación estadística.

#### Análisis de supervivencia

Los estudios de supervivencia se realizaron utilizando curvas de supervivencia actuarial según el método de Kaplan-Meier (17) y análisis comparativo de univariados por medio del test log-rank. Los estudios de correlación entre las diferentes variables estudiadas, incluyendo correlación entre supervivencia y grado de angiogénesis (según que los tumores mostraran, al ser operados, un índice de angiogénesis inferior o superior a  $35 \mu\text{m}^2$  por cada 1.000 células tumorales) fueron realizados por medio del modelo de regresión de Cox y con ayuda del programa informático SPSS 7.5. Un valor de  $p < 0,05$  se consideró indicador de significación estadística.

## RESULTADOS

### Expresión de VEGF

Entre los 38 tumores examinados, sólo dos no mostraron positividad alguna al VEGF (-). Un ba-

jo grado de positividad (+) fue detectado en 12 casos (31%); un grado moderado (++) de positividad en cuatro tumores (10%) y 20 tumores (53%) mostraron un alto grado (+++) de expresión de VEGF (Figura 1).

### Angiogenesis VEGF-dependiente

En el grupo de glioblastomas estudiados, el valor del índice de angiogénesis, expresado como la superficie total endotelial por cada 1.000 células, osciló entre 16,7 y 107  $\mu\text{m}^2$ , con un valor medio de  $38,7 \pm 18,2$ . Considerando como un grado bajo de índice de angiogénesis los que estaban por debajo de 20, un grado moderado cuando el índice de angiogénesis estaba comprendido entre 20 y 50, y un alto grado cuando el índice era superior a 50, se obtuvo que 8 tumores (21%) tenían un índice bajo, 22 tumores (58%) un índice moderado y 8 tumores (21%) presentaban un alto grado de índice de angiogénesis (Figura 2). Teniendo en cuenta el valor medio del índice de angiogénesis determinado para el total de la serie se establecieron dos subgrupos de pacientes, según que el tumor tuviera un índice superior o inferior de 35. Del total de la serie, 18 tumores tenían un índice de angiogénesis inferior a 35 y 20 tumores un índice superior a 35, lo que permitió analizar un número similar de tumores en cada subgrupo a la hora de tratar de establecer una significación pronóstica de supervivencia.

### Índice de edema

En los glioblastomas estudiados, el índice de edema osciló entre 1 y 18 (media de  $3,85 \pm 4,94$ ).

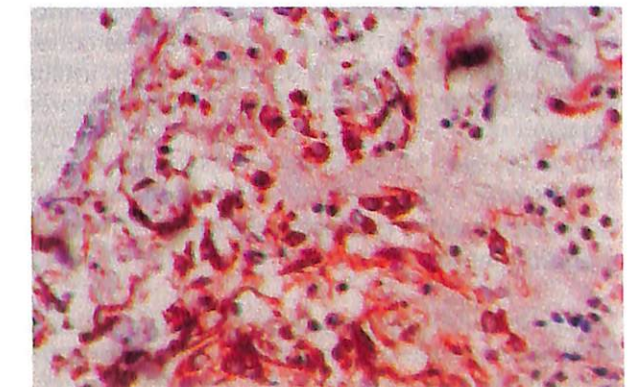
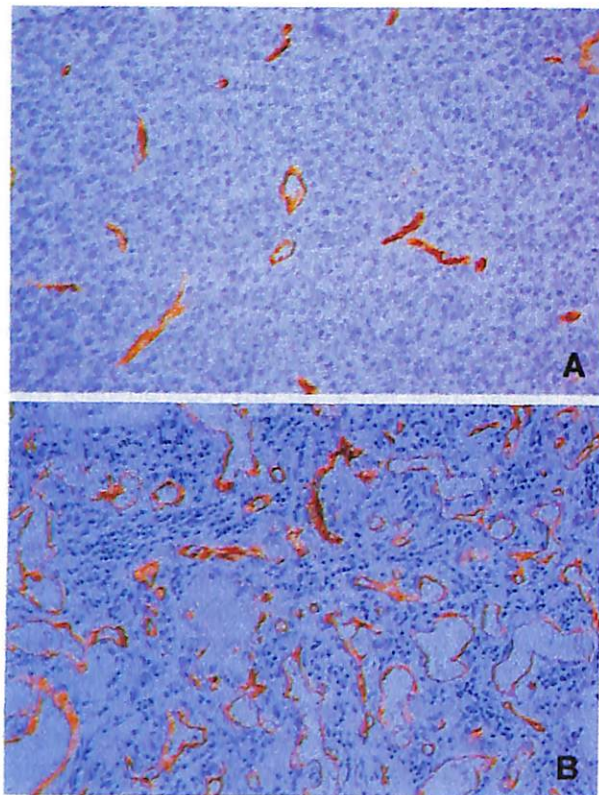


Figura 1. Extensión inmunohistoquímica de VEGF en un glioblastoma de la serie.



**Figura 2.** Ejemplos de la variabilidad en el índice de angiogénesis en los glioblastomas de la serie. En **A**, el índice de angiogénesis (superficie total endotelial por cada 1.000 células tumorales) fue de 16,7  $\mu\text{m}^2$ . En **B**, el índice de angiogénesis, determinado morfométricamente, fue de 107  $\mu\text{m}^2$ . Visualización inmunohistoquímica de los endotelios vasculares por medio del marcador CD-34.

En dos tumores (5%) se consideró que no había edema (índice 1). Considerando como índices bajos (+) los comprendidos entre 1 y 1,5, se incluyeron en este subgrupo un total de diez tumores (26%). Como índice moderado (++) se consideraron los comprendidos entre 1,5 y 3, incluyéndose aquí un total de 18 tumores (47%) y se consideró como índice alto de edema (+++) un índice superior a 3, lo que se observó en ocho tumores (21%).

**Correlación entre expresión de VEGF y angiogénesis**

En los glioblastomas de la serie, los estudios estadísticos mostraron una clara correlación entre el grado de expresión de VEGF y grado de superficie endotelial vascular (índice de angiogénesis) ( $p = 0,0001$ ).

**Correlación entre expresión de VEGF y edema peritumoral**

Cuando se analizó la correlación entre índice de expresión de VEGF y edema en los glioblastomas estudiados no se encontró correlación estadísticamente significativa ( $p = 0,17$ ).

**Correlación entre angiogénesis y edema peritumoral**

El análisis de correlación entre grado de índice de angiogénesis y grado de edema vasogénico peritumoral tampoco mostró correlación estadísticamente significativa en los tumores estudiados ( $p = 0,23$ ).

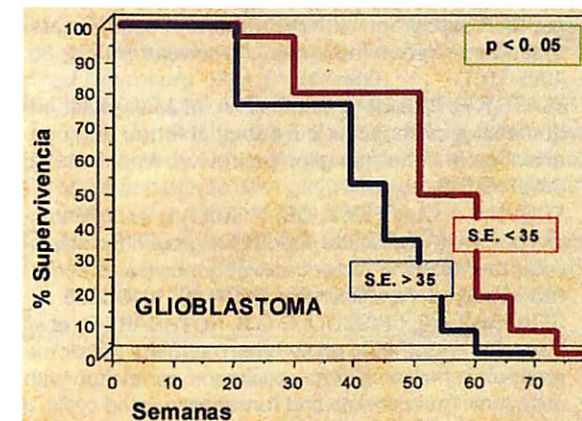
**Correlación entre angiogénesis y supervivencia**

La supervivencia media para nuestra serie de 38 glioblastomas fue de  $48,1 \pm 14,1$  semanas. Tomando de forma arbitraria un punto de corte en  $35 \mu\text{m}^2$  por cada 1.000 células tumorales para analizar dos subgrupos de pacientes, según que su tumor tuviera un valor de angiogénesis superior o inferior a esta cifra, cuando se analizó la correlación entre índice de angiogénesis y supervivencia, se observó que para los 18 pacientes con índice de angiogénesis menor de 35, la supervivencia media fue de  $50,7 \pm 3,7$  semanas, mientras que la supervivencia media fue de  $45,9 \pm 2,8$  semanas para los 20 pacientes cuyo tumor mostró un índice de angiogénesis mayor de 35 (Figura 3). Esta diferencia obtuvo valor de significación estadística ( $p = 0,03$ ).

**DISCUSIÓN**

**Expresión de VEGF y su relación con la angiogénesis tumor-dependiente**

En la presente serie, los tumores estudiados mostraron expresión de VEGF, aunque con un patrón variable. Aunque es difícil hacer una correlación entre grado de angiogénesis y expresión de VEGF, ya que la expresión de esta proteína no permite su adecuada cuantificación con el empleo de técnicas inmunohistoquímicas, nuestros resultados sugieren que la expresión de VEGF tiene una clara correlación con el desarrollo de la angiogénesis intratumoral en los glioblastomas.



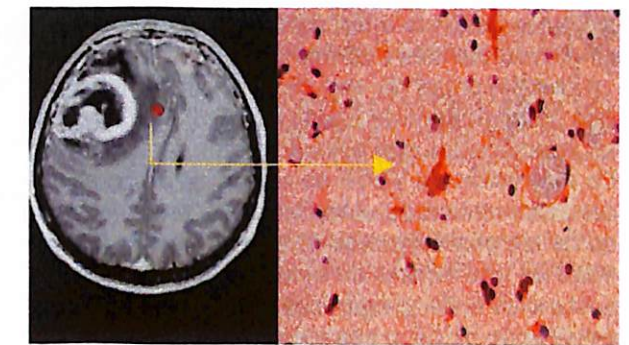
**Figura 3.** Relación entre índice de angiogénesis (SE) y supervivencia en los glioblastomas estudiados. Existe diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,03$ ) entre las curvas de supervivencia para los pacientes cuyo tumor mostró un índice de angiogénesis (superficie endotelial por cada 1.000 células tumorales) por encima o por debajo de 35.

**Relación entre la expresión de VEGF y presencia de edema peritumoral**

Cuando se relacionó la expresión de VEGF con la presencia de edema vasogénico peritumoral se observó cierta correlación, pero no estadísticamente significativa, lo que sugiere que en estos tumores, además de la simple expresión de VEGF por las células del tumor (18-20), pueden estar actuando otros factores que contribuyan a la producción de edema, aun en ausencia de una marcada expresión tumoral de esta proteína. En este sentido, estudios recientes realizados en nuestro laboratorio, sugieren que en la producción del edema vasogénico asociado a los gliomas malignos cerebrales puede jugar algún papel la frecuente expresión de VEGF por parte de los astrocitos reactivos de la sustancia blanca adyacente al tumor (Figura 4). Estos hallazgos contrastan con las observaciones previas publicadas en el caso de los meningiomas, en los que parece haber una estrecha relación entre grado de expresión tumoral de VEGF y edema vasogénico, como ha sido señalado por Goldman y cols. (6) o Kalkanis y cols. (8).

**Angiogenesis VEGF-dependiente como factor pronóstico de supervivencia**

Tras comprobar que en glioblastomas existe una relación entre expresión de VEGF y angiogénesis, en nuestro estudio hemos analizado la influencia pronóstica del índice de angiogénesis



**Figura 4.** Intensa expresión de VEGF en astrocitos reactivos correspondientes a la sustancia blanca adyacente a un glioblastoma.

VEGF-dependiente de estos tumores. Aunque es bien conocido que los parámetros microvasculares son muy variables en glioblastomas (21, 22) y que influyen múltiples factores sobre el pronóstico de los pacientes con gliomas malignos cerebrales (15, 23, 24-30), nuestros resultados demuestran la utilidad del índice de angiogénesis que hemos propuesto como un factor con influencia pronóstica sobre la supervivencia de los pacientes. Teniendo en cuenta que el valor medio de índice de angiogénesis para los glioblastomas está alrededor de  $38 \mu\text{m}^2/1.000$  células, en nuestra serie de 38 glioblastomas, los pacientes cuyo tumor tenía un índice de angiogénesis mayor de 35 tuvieron una supervivencia media de 45,9 semanas, siendo 50,7 semanas la supervivencia media para los pacientes cuyos tumores tenían un índice de angiogénesis menor de 35.

Aunque es obvio que en los glioblastomas existen múltiples factores que influyen sobre la supervivencia, nuestros resultados están de acuerdo con estudios previos que muestran relación entre angiogénesis y pronóstico biológico en tumores astrocitarios (1, 18), a pesar de que en dichos estudios se valora como medida de angiogénesis el número de microvasos por campo microscópico. Estimamos que el índice reflejado en nuestro estudio es más fiable por cuanto que analiza la densidad vascular en función de la celularidad del tumor, lo que parece más lógico que la simple determinación del número de vasos intratumorales.

**CONCLUSIONES**

Las principales conclusiones que se han obtenido tras realizar el presente estudio son las si-

guientes: 1) En la mayoría de glioblastomas, las células tumorales expresan VEGF, lo que indica un posible papel de esta citoquina en los fenómenos de angiogénesis y/o de permeabilidad vascular relacionados con estos tumores cerebrales. 2) La expresión de VEGF se relaciona claramente con la formación de vasos intratumorales en el caso de los glioblastomas, lo que sugiere la posibilidad de una terapia en estos tumores mediante sustancias antiangiogénicas inhibitorias de la expresión de VEGF o capaces de bloquear sus receptores a nivel endotelial. 3) En estos tumores pueden existir otros factores adicionales que influyen en el mayor o menor grado de edema peritumoral. 4) En glioblastomas, el área vascular, expresada por el índice de angiogénesis que hemos definido en el presente estudio, tiene influencia pronóstica. En pacientes con un glioblastoma con índice de angiogénesis inferior a 35 y tratados con cirugía extensa seguida de radioterapia puede esperarse una supervivencia alrededor de 51 semanas. Si el índice de angiogénesis es superior a 35, la supervivencia media se sitúa en torno a las 46 semanas.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. SENGER D R, GALLI S J, DVORAK A M, et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science*. 1983; 219: 983-985.
2. BRUCE J N, CRISCUOLO G R, MERRILL M J, et al. Vascular permeability induced by protein product of malignant brain tumors: inhibition by dexamethasone. *J Neurosurg*. 1987; 67: 880-884.
3. CONNOLLY D T, HEUVELMAN D M, NELSON R, et al. Tumor vascular permeability factor stimulates endothelial cell growth and angiogenesis. *J Clin Invest*. 1989; 84: 1470-1478.
4. CRISCUOLO G R, MERRILL M J, OLDFIELD E H. Further characterization of malignant glioma-derived vascular permeability factor. *J Neurosurg*. 1988; 69: 254-262.
5. FERRARA N, HENZEL W J. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989; 161: 851-855.
6. GOLDMAN C K, BHARARA S, PALMER C A, et al. Brain edema in meningiomas is associated with increased vascular endothelial growth factor expression. *Neurosurgery*. 1997; 40: 1269-1277.
7. GOSPODAROWICZ D, LAU K. Pituitary follicular cells secrete both vascular endothelial growth factor and follistatin. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989; 165: 292-298.
8. KALKANIS S N, CARROLL R S, ZHANG J, et al. Correlation of vascular endothelial growth factor messenger

- RNA expression with peritumoral vasogenic cerebral edema in meningiomas. *J Neurosurg*. 1996; 85: 1095-1101.
9. PLATE K H, BREIER G, WEICH H A, et al. Vascular endothelial growth factor is a potential tumor angiogenesis factor in human gliomas in vivo. *Nature*. 1992; 359: 845-848.
10. PROVIAS J, CLAFFEY K, DEL AGUILA L, et al. Meningiomas. Role of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in angiogenesis and peritumoral edema. *Neurosurgery*. 1997; 40: 1016-1026.
11. STRUGAR J G, CRISCUOLO G R, ROTHBART D, et al. Vascular endothelial growth/permeability factor expression in human glioma specimens: correlation with vasogenic brain edema and tumor-associated cysts. *J Neurosurg*. 1995; 83: 682-689.
12. STRUGAR J G, ROTHBART D, HARRINGTON W, et al. Vascular permeability factor in brain metastases: correlation with vasogenic brain edema and tumor angiogenesis. *J Neurosurg*. 1994; 81: 560-566.
13. VAQUERO J, ZURITA M, OYA S, et al. Vascular permeability factor expression in cerebellar hemangioblastomas: correlation with tumor-associated cysts. *J Neuro-Oncol*. 1999; 41: 3-7.
14. WEINDEL K, MORINGLANE J R, MARM D, et al. Detection and quantification of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in brain tumor tissue and cyst fluid: the key to angiogenesis? *Neurosurgery*. 1994; 35: 439-449.
15. ABDULRAUF S I, EDVARSEN K, HO K L, et al. Vascular endothelial growth factor expression and vascular density as prognostic markers of survival in patients with low-grade astrocytoma. *J Neurosurg*. 1998; 88: 513-520.
16. LEON S P, FOLKERTH R D, BLACK P M. Microvessel density is a prognostic indicator for patients with astroglial brain tumors. *Cancer*. 1996; 77: 362-372.
17. KAPLAN E L, MEIER P. Nonparametric estimation for incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958; 53: 457-481.
18. CHAN P H, FISHMAN R A. The role of arachidonic acid in vasogenic brain edema. *Fed Proc*. 1984; 43: 210-213.
19. FISHMAN R A, CHAN P H. Hypothesis: membrane phospholipid degradation and polyunsaturated fatty acids play a key role in the pathogenesis of brain edema. *Trans Am Neurol Assoc*. 1981; 106: 58-61.
20. KLATZO I. Neuropathological aspects of brain edema. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1967; 26: 1-14.
21. WESSELING P, VAN DER LAAK J A, DE LEEUW H, et al. Quantitative analysis of the microvasculature in untreated human glioblastoma multiforme. Computer-assisted image analysis of whole-tumor sections. *J Neurosurg*. 1994; 81: 902-909.
22. WESSELING P, VAN DER LAAK J A, LINK M, et al. Quantitative analysis of microvascular changes in diffuse astrocytic neoplasms with increasing grade of malignancy. *Human Pathol*. 1998; 29: 352-358.
23. BARKER F G, PRADOS M D, CHANG S M, et al. Bromodeoxyuridine labeling index in glioblastoma multiforme: relation to radiation response, age and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996; 34: 803-808.
24. BOOKWALTER J W III, SELKER R G, SCHIFFER L, et al. Brain-tumor cell kinetics correlated with survival. *J Neurosurg*. 1986; 65: 795-798.

25. HOSHINO T. A commentary on the biology and growth kinetics of low-grade and high-grade gliomas. *J Neurosurg*. 1984; 61: 895-900.
26. KARKAVELAS G, MAVROPOULU S, FOUNTZILAS G, et al. Correlation of proliferating cell nuclear antigen assessment, histologic parameters and age with survival in patients with glioblastoma multiforme. *Anti-cancer Res*. 1995; 15: 531-536.
27. KLEIHUES P, BURGER P C, SCHEITAUER B W. *Histological typing of tumours of the central nervous system*. New York-Berlin-Heidelberg: Springer, 1993.
28. RUSSELL D S, RUBINSTEIN L J. *Pathology of Tumours of the Nervous System*. Londres: Edward Arnold, 1989.
29. SALCMAN M. Epidemiology and Factors Affecting Survival. En: M L J Apuzzo (ed), *Malignant Cerebral Glioma*. Park Ridge, Illinois: Neurosurgical Topics, 1990; 95-109.
30. STEMMER-RACHAMIMOV A O, LOUIS D N. Histopathologic and immunohistochemical prognosis factors in malignant gliomas. *Current Opinion in Oncology*. 1997; 9: 230-234.



**FUNDACION MAPFRE MEDICINA**

## LA SALUD EN EL SIGLO XXI. RECONOCIMIENTOS MÉDICOS *VERSUS* VIGILANCIA DE LA SALUD

Majadahonda, 3 y 4 de octubre de 2002

- Administración
- Construcción
- Siderometalúrgica
- Hidrocarburos
- Automoción
- Transporte
- Electricidad
- Sanidad
- M.A.T.E.P.S.S.
- Servicios
- Alimentación
- Químicas

#### Conferenciantes:

Ruddy Facci. Vicepresidente ICOH (Brasil)  
 Edoardo Santino. Secretario ICOH (Brasil)  
 Luis Conde-Salazar  
 Manuel Vigil Rubio  
 Miguel Ángel Vargas Díaz  
 Víctor Alcalde Lapiedra  
 Inés García Alcázar  
 Antonio Delgado Lacosta  
 Pedro de Castro Sánchez  
 José Manuel Gómez López  
 Juan Antonio López García-Silva  
 Antonio Mailló Sánchez

#### Información:

Fundación MAPFRE Medicina  
 Centro de Rehabilitación FREMAP  
 Srta. M.<sup>a</sup> Ángeles Serna  
 Tel.: 91 626 56 46

Cuota de inscripción: 175 EUROS

# Medida del uso apropiado de revascularización coronaria en el ámbito de una compañía aseguradora privada

## *Appropriateness of use of coronary revascularization in a private medical insurance company*

<sup>1</sup> Sanitas S.A. de Seguros

<sup>2</sup> TAISS (Técnicas Avanzadas de Investigación en Servicios de Salud)

<sup>3</sup> Hospital Puerta de Hierro  
Madrid

Orive J. I.<sup>1</sup>

Aguilar M. D.<sup>2</sup>

Lázaro P.<sup>2</sup>

Fitch K.<sup>2</sup>

Montserrat D.<sup>3</sup>

### RESUMEN

**Objetivos:** Identificar la proporción de uso apropiado en los procedimientos de revascularización coronaria (RC), angioplastia transluminal percutánea (ACTP) y cirugía de *by-pass* (CRC) en el ámbito de una aseguradora sanitaria: Sanitas S.A. en Madrid.

**Metodología:** El grado de uso apropiado se determinó usando los estándares españoles de uso apropiado, basados en RAND/UCLA Appropriateness Method. El estudio consistió en una revisión retrospectiva de 179 historias clínicas de pacientes revascularizados durante 1996 y 1997 provenientes de tres hospitales privados de Madrid. Los criterios de grado de uso apropiado se han hecho conforme a un análisis de sensibilidad con dos aproximaciones: menos favorable y más favorable al uso apropiado.

**Resultados:** Según el análisis de sensibilidad, la proporción de uso inapropiado para ACTP podría oscilar entre el 29% en la aproximación menos favorable y el 13% en la más favorable. La proporción de uso inapropiado de CRC variaría desde el 16% en la menos favorable al 10% en la más favorable. Los factores asociados con el uso inapropiado fueron enfermedad vascular de un solo vaso no DAP y estar siguiendo un tratamiento médico sub-óptimo sin agotar todas las alternativas farmacológicas.

**Conclusiones:** Una parte sustancial de las revascularizaciones realizadas en Sanitas durante 1996 y 1997 lo fue por razones inapropiadas. La estrategia diseñada en este estudio servirá para estimular el uso apropiado de los procedimientos de RC en el ámbito privado, a disminuir el uso inapropiado, a evitar decisiones dirigidas a reducir indiscriminadamente el número de procedimientos y a ayudar al médico a tomar decisiones con un menor grado de incertidumbre.

**Palabras clave:** *Uso apropiado, revascularización coronaria (RC), angioplastia transluminal percutánea (ACTP), cirugía de by-pass (CRC), aseguramiento privado.*

Orive J I, Aguilar M D, Lázaro P, Fitch K, Montserrat D  
Medida de uso apropiado de revascularización coronaria en el ámbito de una compañía aseguradora privada  
*Mapfre Medicina*, 2002; 13: 118-125

### Correspondencia:

José Ignacio Orive Iglesias  
Dirección Médica  
Sanitas S.A. de Seguros  
Ribera del Loira, 52  
28042 Madrid  
E-mail: iorive@sanitas.es

### ABSTRACT

**Objetives:** To identify the appropriateness of use concerning coronary revascularization (CR), percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) and coronary artery bypass grafting (CABG) in a Spanish private medical insurance (PMI) company: Sanitas, S.A.

**Methods:** The assessment of the appropriateness was determined using the Spanish appropriateness standards, based on RAND/UCLA method, which is a modified Delphi process. The study consisted of a retrospective medical record review of 179 patients undergoing CR during 1996 and 1997 in three private hospitals in Madrid. Appropriateness results were established in accordance with a sensitivity analysis making the following assumptions less favourable and more favourable to the appropriateness.

**Results:** According to the sensitivity analysis, the inappropriate use of PTCA varied from 29% (less favourable) and 13% (more favourable). The inappropriate use of CABG ranged from 16% (less favourable) and 10% (more favourable). Single-vessel non proximal left anterior descending obstruction was positively associated with inappropriate use and other important risk factor to receive an inappropriate procedure was to be receiving sub-optimal medical treatment before running out all drug therapy alternatives.

**Conclusions:** A substantial proportion of CR procedures performed in Sanitas during 1996 and 1997 was rated as inappropriate. The designed strategy in this study will contribute to stimulate the appropriate use of CR in the PMI environment, to reduce the inappropriate use, to avoid strategies intended to cut down indiscriminately the number of procedures, and to help doctors in the decision making process with a less grade of uncertainty.

**Key words:** *Appropriateness of use, coronary revascularization (CR), percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), coronary artery bypass grafting (CABG), private medical insurance (PMI).*

Orive J I, Aguilar M D, Lázaro P, Fitch K, Montserrat D  
Appropriateness of use of coronary revascularization in a private medical insurance company  
*Mapfre Medicina*, 2002; 13: 118-125

**Fecha de recepción:** 26 de enero de 2001

### INTRODUCCIÓN

Un tema de gran debate en la literatura médica de los últimos años es el fenómeno de la variabilidad de la práctica clínica. Se ha documentado que el uso de procedimientos diagnósticos o terapéuticos puede variar de forma considerable entre países e incluso entre centros o médicos de la misma zona geográfica (1).

Entre las acciones más eficaces en calidad asistencial está la utilización apropiada de los procedimientos clínicos y la evaluación de sus resultados (*outcomes research*) (2, 3), cuyo ejercicio representa una respuesta profesional constructiva frente a la alta variabilidad en la práctica clínica.

La alta prevalencia de cardiopatía isquémica en la población española adulta podría explicar la realización creciente de intervenciones quirúrgicas de revascularización coronaria (CRC) o *by-pass* y de angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) (4, 5). Uno de los métodos para identificar los procedimientos que se realizan por razones inapropiadas es el llamado «método del uso apropiado de RAND». Este método fue desarrollado a mediados de los años ochenta por investigadores de RAND Corporation y de la Universidad de California en Estados Unidos (6, 7).

El método ha sido aplicado a varios procedimientos médicos en diversos países: Estados Unidos, Reino Unido, Suiza, Suecia y Holanda (7-10). En estos estudios se ha demostrado que una proporción no despreciable de los procedimientos se ha realizado por razones inapropiadas. Por ejemplo, en el Reino Unido se encontró un 16% de uso inapropiado de CRC (11) y en Holanda, el 29% de las ACTPs se habían realizado por razones inapropiadas (12).

La consultora TAISS (antes Unidad de Investigación en Servicios de Salud) en colaboración con la Sociedad Española de Cardiología y la Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular ha aplicado el método RAND en España para elaborar estándares de uso apropiado de revascularización coronaria, ACTP y CRC (13). La elaboración de los estándares consiste en calificar los procedimientos aplicables a cada una de las indicaciones, como apropiados, inapropiados o dudosos. Aplicando estos estándares a una muestra de pacientes revascularizados en España en 1997, se encontró que el 22% de las ACTP y el 8,5% de las CRC se habían realizado por razones inapropiadas (14).

### OBJETIVO DEL TRABAJO

Los objetivos específicos marcados para este estudio fueron los siguientes:

— Medir el grado de uso apropiado de las técnicas de revascularización coronaria (ACTP y CRC) en los pacientes pertenecientes a la aseguradora Sanitas reintervenidos en Madrid durante los años 1996 y 1997.

— Identificar las asociaciones entre grado de uso y diferentes variables independientes como tipo de procedimiento realizado, estado clínico del paciente, tratamiento médico y tipo de enfermedad vascular.

— Identificar las asociaciones entre uso inapropiado y las posibles variables independientes, ajustando el modelo con técnicas de regresión logística.

### METODOLOGÍA

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y de corte transversal. La muestra estudiada abarcó a todos los pacientes de Sanitas sometidos a procedimientos de revascularización coronaria (CRC y ACTP) durante 1996 y 1997 en los siguientes hospitales de Madrid: Clínica La Zarzuela, Hospital Rúber Internacional y Clínica Rúber. Las historias clínicas de los pacientes se obtuvieron a través de los facultativos que habían realizado el procedimiento y el trabajo de campo tuvo lugar entre los meses de febrero y mayo de 2000.

Se estableció como criterio de exclusión que el paciente hubiera sido sometido previamente a una CRC, o que en el momento de la revascularización se realizara simultáneamente otro procedimiento asociado, como por ejemplo valvuloplastia. Como referencia para medir el grado de uso apropiado se utilizó el documento de los estándares españoles de uso apropiado publicado en la *Revista Española de Cardiología* (13).

El grado de uso apropiado se ha obtenido clasificando cada uno de los procedimientos de revascularización en una de las indicaciones de la lista de estándares de uso apropiado y aplicándole el estándar correspondiente. La información necesaria para clasificar al paciente en la citada lista se obtuvo a partir de las historias clínicas de los pacientes sometidos a los procedimientos en estudio. Para asegurar la ausencia de errores en la introducción de los datos se hizo doble entrada por investigadores independientes.

En el tratamiento estadístico se ha utilizado el programa SPSS V.8.0 para Windows como base del análisis descriptivo y para los análisis univariante y multivariante. Basándose en la estructura de la lista de indicaciones de los estándares y en las definiciones operativas del estudio, se desarrolló un programa informático de transformación de variables primarias en las variables necesarias para clasificar cada paciente en una lista de indicaciones (variables secundarias). Según se combinaran las variables secundarias se estableció la variable final de clasificación, la que clasificaba cada procedimiento realizado en una indicación de la lista. El esquema de esta transformación se resume en el Gráfico 1.

Con la información recogida en los apartados destinados a patología cardíaca y características especiales del procedimiento se definieron las variables **Capítulo** (asintomático, angina estable crónica, angina inestable, infarto agudo, post-infarto, parada cardíaca, ACTP paliativa o CRC de emergencia) y **Sintomatología** (presencia o no de angina en días anteriores al procedimiento). Esta última variable sólo se aplicó a los capítulos de angina estable, post-infarto y parada cardíaca.

Según los datos recogidos en los apartados destinados a las exploraciones complementarias se definieron los resultados del **Test de esfuerzo** (positivo, negativo y no realizado o no concluyente), de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (**FEVI**) (> 50%, 30-50% y < 30%) y también la **Enfermedad vascular** (tronco común, tres vasos, dos vasos con afectación de la descendente anterior proximal [DAP], dos vasos sin afectación

de DAP, un solo vaso DAP y un sólo vaso no DAP).

Los datos relativos a las características del paciente y valoración del riesgo quirúrgico sirvieron para definir el **Riesgo quirúrgico** del paciente (bajo/moderado y alto). Y los datos de medicación antes y durante el ingreso y de las posibles intolerancias farmacológicas definieron el **Tratamiento médico** (óptimo y sub-óptimo).

Cuando la presencia de datos de las historias clínicas era insuficiente para clasificar al enfermo se hicieron asunciones sobre la información que faltaba. Dado que este hecho incidía en la medición del uso apropiado, se diseñó un análisis de sensibilidad con dos aproximaciones. En ambas aproximaciones, en ausencia de información, las asunciones eran favorables al uso apropiado. La segunda aproximación era la más favorable.

En los análisis univariantes se ha considerado la variable grado de uso como variable dependiente. Como variables independientes se han utilizado: sexo, edad, tensión arterial sistólica, obesidad, tipo de procedimiento, tipo de enfermedad vascular, tratamiento médico, riesgo quirúrgico y capítulo en el que se clasificaba al paciente. Como test de contraste de hipótesis se utilizó la t de Student en variables cuantitativas y la Chi-cuadrado en las categóricas. En todos los casos se han considerado las diferencias o asociaciones significativas para un nivel de significación alfa = 0,05.

Los modelos de regresión logística utilizaron como variable dependiente el grado de uso, dándole a «uso inapropiado» el valor 1 y a «uso apro-

piado/dudoso» el valor 0. Para ajustar los modelos por el posible efecto de confusión de las variables independientes, en el modelo final se han mantenido todas las variables independientes. Dado que un 23% de los casos no pudo ser estudiado, se calcularon los intervalos de confianza de los **Odds ratio (OR)** y al igual que en los análisis univariantes, se consideró el nivel de significación alfa = 0,05.

Los cuestionarios con información de los pacientes, nombres o cualquier otro dato que permitiera su identificación fue separado del resto del cuestionario para garantizar la confidencialidad, respetando la normativa de la LOPD (antes LOR-TAD) y siguiendo los pasos metodológicos diseñados en este proyecto.

## RESULTADOS

De los 233 procedimientos (100 ACTP y 133 CRC) que integran el total de la población revas-

cularizada en 1996 y 1997 por Sanitas en Madrid, han sido revisados 179 (76,8%). Diferenciando por procedimientos se han revisado 81 ACTP (81% de las ACTP) y 98 CRC (73,7% de las CRC). Los motivos de no-revisión se han clasificado en tres grupos: 1) procedimientos realizados fuera de la fecha de estudio, 2) no consta el procedimiento, y 3) no aparece la historia.

Los resultados del estudio descriptivo de la población revascularizada y los del análisis comparativo entre las características de la población revascularizada con ACTP y CRC fueron los siguientes (Tabla I):

— El 85% de la población estudiada fueron varones. La edad media de la población revascularizada en Sanitas (Madrid), durante los años 1996 y 1997, fue de 61,4 años. No hubo diferencias de sexo o edad media entre ambos procedimientos.

— La prevalencia de hipertensos en la población revascularizada fue del 45%. Se encontró asociación significativa entre la hipertensión y el procedimiento realizado: entre los pacientes re-

**TABLA I. Datos descriptivos de la población revascularizada. Estudio comparativo entre ACTP y CRC**

Variables	Total revascularizados		Comparación entre procedimientos				Valor de p
	%	n/N	ACTP		CRC		
Hombres	85	125/147	87	67/77	83	58/70	n.s.
Edad media (años)*	61,4	0,8	60	1,0	63	1,2	n.s.
Hipertensión arterial	45	50/111	57,6	34/59	30,8	16/52	< 0,01
Obesidad	17	25/147	23,4	18/77	10	7/70	< 0,01
Tratamiento sub-óptimo	41,4	53/128	55,2	37/67	26,2	16/61	< 0,01
Riesgo quirúrgico alto	5,4	8/147	5,2	4/77	5,7	4/70	n.s.
<b>Capítulo</b>							
Asintomático	11,6	17/147	11,7	9/77	11,4	8/70	n.s.
Angina estable crónica	49,7	73/147	50,6	39/77	48,6	34/70	
Angina inestable	34	50/147	31,2	24/77	37,1	26/70	
Infarto agudo	0,7	1/147	1,3	1/77	0	0/70	
Post-infarto	3,4	5/147	5,2	4/77	1,4	1/70	
Parada cardíaca	0,7	1/147	0	0/77	1,4	1/70	
<b>Enfermedad vascular</b>							
Tronco común	6,9	10/145	0	0/77	14,7	10/68	< 0,000
Tres vasos	20,7	30/145	1,3	1/77	42,6	29/68	
Dos vasos con DAP	10,3	15/145	3,9	3/77	17,6	12/68	
Dos vasos sin DAP	20,7	30/145	27,3	21/77	13,2	9/68	
Un vaso con DAP	13,8	20/145	18,2	14/77	8,8	6/68	
Un vaso sin DAP	27,6	40/145	49,4	38/77	2,9	2/68	

\* En la columna de % se presenta la media en años y en la n/N el error estándar. n.s.: no significativo.

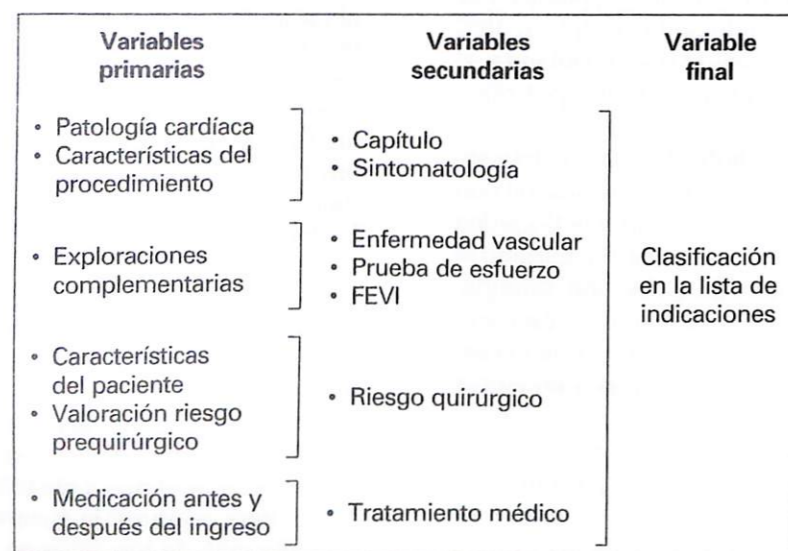


Gráfico 1. Transformación de las variables.

vascularizados con ACTP la prevalencia de hipertensión fue de 57,6%, mientras que en los pacientes a los que se les hizo CRC se encontró hipertensión en un 30,8%.

— El 17% de la población revascularizada presentaba una obesidad manifiesta (índice de masa corporal > 3). El porcentaje de obesos fue significativamente mayor en las ACTP.

— En un 41,4% de los pacientes el tratamiento médico recibido fue considerado como sub-óptimo. El tratamiento médico sub-óptimo fue significativamente mayor en los procedimientos de ACTP.

— Un 5,4% presentaba riesgo quirúrgico alto (índice de Parsonnet > 18), sin asociación significativa con el tipo de procedimiento.

— Más del 80% de los pacientes revascularizados se clasificó en los capítulos de angina estable crónica y angina inestable. No hubo asociación significativa entre el tipo de procedimiento y el capítulo en que se clasificaban.

— El tipo de patología vascular de los pacientes revascularizados estaba asociado estadísticamente con el procedimiento realizado: casi el 50% de las ACTP correspondía a enfermedades de un solo vaso no DAP, mientras que esto ocurría en menos del 3% de las CRC. Por el contrario, menos del 2% de las ACTP eran enfermedades de tres vasos o de tronco común, en tanto que cerca del 60% de las CRC presentaba alguna de estas dos afectaciones (tronco común o tres vasos).

Cinco procedimientos (dos ACTP y tres CRC) no pudieron clasificarse en la lista de indicaciones y, por tanto, no se les pudo incluir en la medición del grado de uso.

Con la aproximación menos favorable, la clasificación como uso inapropiado ocurría en el 29,3% de las ACTP y en el 16,4% de las CRC. Viendo todas las revascularizaciones en conjunto se consideró inapropiado el 15,5% (Tabla II). En todas las CRC realizadas por razones inapropiadas, la revascularización no era inapropiada,

lo inapropiado fue el procedimiento realizado (CRC).

Con la aproximación más favorable, el uso inapropiado de ACTP era del 13,3% y el de CRC del 10,4%. Globalmente era inapropiado el 7,0% de las revascularizaciones (Tabla III). Al igual que con la aproximación menos favorable, en todas las CRC inapropiadas no hubiera sido inapropiado realizar una ACTP.

En el análisis univariante, para la aproximación menos favorable, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el grado de uso y las variables de tratamiento médico sub-óptimo ( $p < 0,000$ ) y tipo de enfermedad vascular (un solo vaso no DAP,  $p < 0,000$ ) (Tabla IV).

**TABLA II. Resultados del grado de uso. Análisis de sensibilidad: aproximación menos favorable**

Grado de uso	Total revascularizados		ACTP		CRC	
	%	n/N	%	n/N	%	n/N
Apropiado	57	81/142	37,3	28/75	70,1	47/67
Dudoso	27,5	39/142	33,3	25/75	13,4	9/67
Inapropiado	15,5	22/142	29,3	22/75	16,4	11/67

**TABLA III. Resultados del grado de uso. Análisis de sensibilidad: aproximación más favorable**

Grado de uso	Total revascularizados		ACTP		CRC	
	%	n/N	%	n/N	%	n/N
Apropiado	65,5	93/142	50,7	38/75	73,1	49/67
Dudoso	27,5	39/142	36	27/75	16,4	11/67
Inapropiado	7	10/142	13,3	10/75	10,4	7/67

**TABLA IV. Asociaciones significativas según el análisis univariante del grado de uso. Análisis de sensibilidad: a**

Variables	Total revascularizados		Inapropiado		Apropiado/dudoso		Valor de p
	%	n/N	%	n/N	%	n/N	
Tratamiento sub-óptimo	39,3	53/153	77,8	21/27	31,1	32/103	<0,000
Un vaso sin DAP	27,6	40/145	69,7	23/33	15,6	17/109	< 0,000

\* Los valores ausentes de alguna de las variables no se incluyen en el análisis.

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el grado de uso y las siguientes variables: sexo, edad, obesidad, tensión arterial, procedimiento realizado, capítulo en el que se clasificó al paciente, FEVI y riesgo quirúrgico.

Con la aproximación más favorable se ha encontrado asociación estadística entre el grado de uso y las variables tipo de enfermedad vascular (un solo vaso no DAP,  $p < 0,001$ ) y capítulo en el que se clasificaba al paciente ( $p < 0,000$ ).

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el grado de uso y las siguientes variables: sexo, edad, obesidad, tensión arterial, procedimiento realizado y FEVI.

En el análisis multivariante, con la aproximación menos favorable, el ajuste del modelo de regresión logística por el resto de las variables independientes mostró una asociación significativa del grado de uso inapropiado con el tipo de enfermedad vascular y el tratamiento médico (Tabla V).

Con la aproximación menos favorable, veintituna de las veintidós ACTP inapropiadas fueron enfermedades de un solo vaso no DAP. En el 65% no hubo un test de esfuerzo positivo, y en el 35% restante, con test de esfuerzo positivo, el tratamiento médico fue sub-óptimo.

Las CRC inapropiadas no presentaron un patrón claramente identificable, sin embargo, con la

**TABLA V. Análisis multivariante. Variable dependiente: uso inapropiado. Análisis de sensibilidad: aproximación**

Variables independientes con asociación significativa	Odds ratio	I.C. 95%
Enfermedad de un vaso no DAP vs resto enfermedades vasculares	124	(12 - 1292)
Tratamiento médico sub-óptimo vs tratamiento óptimo	19	(4 - 96)
<b>Variables independientes sin asociación significativa</b>		
Sexo		
Edad		
Capítulo		
FEVI		
Riesgo quirúrgico		
Tipo de procedimiento		
-2LLo: 71,084		
Chi cuadrado: 64,413; df: 13; significación: < 0,000		

aproximación más favorable, el 90% de las ACTP inapropiadas se identificaron como enfermedades de un solo vaso no DAP y sin prueba de esfuerzo positiva.

## DISCUSIÓN

La sanidad pública y la privada se enfrentan desde hace tiempo, entre otros problemas, a la complejidad de sus servicios, la limitación de recursos, el envejecimiento de la población y la rápida innovación y difusión de tecnología médica (15, 16). A estos problemas se añade el hecho de que en los últimos 25 años el gasto sanitario ha crecido el doble de lo que ha crecido la riqueza en los países industrializados (17). Se ha estimado que la mayor parte del aumento del gasto sanitario en los países industrializados se debe al mayor volumen e intensidad de los servicios (18). Si se intenta disminuir el volumen de servicios sin disminuir la calidad asistencial será necesario encontrar mecanismos para asegurar que los recursos sean usados en servicios efectivos de un valor demostrado (19). La evidencia demuestra, sin embargo, una enorme variabilidad de la práctica clínica entre regiones, centros sanitarios y médicos (20). Ante estas observaciones parece razonable pensar que parte de los procedimientos aplicados es innecesaria, y que algunos pacientes requieren procedimientos necesarios que no les son aplicados.

Las soluciones restrictivas encaminadas a contener el crecimiento del gasto pueden afectar a la cantidad de servicios, pero no mejoran la calidad asistencial (20, 21).

Aunque el método de uso apropiado no es perfecto, se ha demostrado que los estándares de revascularización coronaria tienen un alto grado de consistencia y validez (21-25) y pueden ser aplicados para disminuir selectivamente el uso inapropiado y mejorar la calidad asistencial (14).

En Estados Unidos se detectó con el método de uso apropiado que una alta proporción de procedimientos médicos fue realizada inapropiadamente. Por ejemplo, fueron realizadas por razones inapropiadas el 17% de las angiografías coronarias, el 32% de las endarterectomías carotídeas, el 17% de las endoscopias del aparato digestivo superior (26) o el 16% de las histerectomías (27). También en el Reino Unido se ha objetivado que el 16% de las CRC y el 21% de las coronariografías se realizaron por razones inapropiadas (22). En otro estudio realizado en España se ha encontrado que el 15% de las revascularizaciones coro-

narias se realizó por razones inapropiadas (21% de las ACTP y el 1,5% de las CRC) (14).

En nuestro estudio hemos visto que en la aproximación menos favorable 22 intervenciones (15,5%) se realizaron por razones inapropiadas, así como el 29,3% de las ACTP y el 16,4% de las CRC. En la aproximación más favorable diez revascularizaciones (7%) fueron catalogadas como uso inapropiado, siendo inapropiadas el 13,3% ACTP y el 10,4% CRC. Estas cifras están en línea con el estudio citado previamente (14) y con los hallazgos de estudios realizados en otros países (28-37). La tasa de uso inapropiado para la CRC siempre aparece en todos los estudios más baja que en las ACTP. Es importante señalar que en todas las CRC realizadas a pacientes de Sanitas por razones inapropiadas (11 casos), la revascularización no era inapropiada, lo inapropiado fue el procedimiento. Este hecho sugiere una falta de coordinación entre cardiólogos y cirujanos cardiovasculares en el ámbito de la sanidad privada.

Las diferencias más notables entre las poblaciones revascularizadas con ACTP y CRC fueron los factores de riesgo para la coronariopatía, como hipertensión y obesidad, y el tratamiento médico recibido. El tratamiento médico sub-óptimo fue significativamente mayor en los procedimientos ACTP, lo que hace pensar que algunos pacientes fueron revascularizados sin haber sido agotadas todas las posibilidades terapéuticas farmacológicas.

En lo referente al estudio de sensibilidad realizado, el análisis univariante muestra una asociación positiva entre la enfermedad de un solo vaso no DAP y el uso inapropiado, asociación que también se encuentra en los estudios realizados en el estado de Nueva York (28, 29). Una de las explicaciones invocadas es el rápido avance de las técnicas de revascularización coronaria, especialmente para la ACTP, que han mejorado significativamente los resultados clínicos con la introducción de nuevas técnicas y nuevos catéteres y dispositivos «stent».

Algunas estrategias orientadas a disminuir la utilización inapropiada han demostrado ser altamente eficaces. Por ejemplo, en el estado de Nueva York, una iniciativa dirigida a mejorar la utilización de revascularización coronaria logró conseguir unas tasas de utilización inapropiada del 2,4% y del 4% en la CRC y ACTP, respectivamente (28, 29).

Los estándares que propone este método no permiten reducir a fórmulas simplistas las decisiones de revascularización coronaria, no son algo rígido ni dogmático ni deben ser considerados como una imposición. Por el contrario, deben ser

vistos como una ayuda en la toma de decisiones, en la práctica habitual y con los pacientes que normalmente acuden a los servicios hospitalarios privados.

### CONCLUSIONES

— La mejora de la calidad asistencial en el ámbito privado debe ir unida a la adaptación de los sistemas de información, mejorando la introducción de datos y la codificación.

— El grado de uso apropiado de revascularización coronaria mejoraría si antes de realizar una ACTP en pacientes con enfermedad de un solo vaso se agotasen todas las posibilidades farmacológicas.

— En todas las CRC inapropiadas no hubiese sido inapropiado realizar una ACTP, lo que sugiere una escasa coordinación entre especialistas a la hora de decidir la revascularización de un paciente. El grado de uso inapropiado mejoraría si antes de realizar una CRC se discutiesen los casos entre cardiólogos y cirujanos, por ejemplo mediante sesiones clínicas y equipos multidisciplinares.

### BIBLIOGRAFÍA

- LÁZARO P, FITCH K. From universalism to selectivity: Is «appropriateness» the answer? *Health Policy*. 1996; 36: 261-272.
- DELAMOTHE T (ed). *Outcomes into Clinical Practice*. Londres: BMJ Publishing Group, 1994.
- AL-ASSAF A F. Healthcare outcomes management and quality improvement. *J R Soc Health*. 1996; 116: 245-252.
- ASÍN CARDIEL E, COSÍN AGUILAR J, DEL RÍO DEL BUTO A (directores). *Normas de actuación clínica en Cardiología*. Madrid: Sociedad Española de Cardiología, 1996.
- LÁZARO P. Angioplastia coronaria y cirugía coronaria: algunas consideraciones socioeconómicas. *Rev Esp Cardiol*. 1993; 46 (supl 3): 7-20.
- PARK R E, FINK A, BROOK R H, et al. Physician ratings of appropriate indications for six medical and surgical procedures. *Am J Pub Health*. 1986; 76: 766-772.
- HILBORNE L H, LEAPE L L, KAHAN J P, PARK R E, KAMBERG C J, BROOK R H. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. A literature review and ratings of appropriateness and necessity. 1991: *RAND, JRA-01*. Santa Mónica (CA): RAND Corporation, 1991.
- LEAPE L L, HILBORNE L H, KAHAN J P, et al. Coronary artery bypass graft surgery: A literature review and ratings of appropriateness and necessity. 1991: *RAND, JRA-02*. Santa Mónica (CA): RAND Corporation, 1991.

- BERRA A, HUNTER D, MARTÍN A, CALAHORRA L, LÁZARO P. *Cirugía de la hipertrofia benigna de próstata. Estándares de Uso Apropiado*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo-Instituto de Sanidad Carlos III, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, julio 1996.
- QUINTANA J M, AROTESGUI I, AZKARATE J, GOENAGA J I, ELEXPE X, LETONA J, ARCELAY A. Evaluation of explicit criteria for total hip joint replacement. *J Clin Epidemiol*. 2000; 53: 1200-1208.
- GRAY D, HAMPTON J R, BERNSTEIN S J, KOECCOFF J, BROOK R H. Audit of coronary angiography and bypass surgery. *Lancet*. 1990; 335: 1317-1320.
- BERNSTEIN S J, RIGTER H, BROOK R. The appropriateness of use of coronary revascularization in the Netherlands: Dutch vs. US perspectives. *11th Annual Meeting of the International Society of Technology Assessment in Health Care*. Estocolmo, Suecia, 4-7 junio 1995, abstract n.º 56.
- LÁZARO P, FITCH K, MARTÍN Y. Estándares para el uso apropiado de la angioplastia coronaria transluminal percutánea y cirugía aorto-coronaria. *Rev Esp Cardiol*. 1998; 51: 689-715.
- AGUILAR M D, LÁZARO P, FITCH K, SILVA D. Una estrategia diseñada para reducir la utilización innecesaria de revascularización coronaria en España. Necesidad sanitaria, demanda y utilización. *XIX Jornadas de Economía de la Salud*. Zaragoza: Asociación de Economía de la Salud, 1999; 623-635.
- LÁZARO P, POZO F, RICOY J R. Una estrategia de investigación en el sistema nacional de salud: II. Investigación en servicios de salud. *Med Clin (Barc)*. 1995; 104: 67-76.
- LÁZARO P. *Evaluación de Tecnología Médica*. Valencia: M/CQ ediciones, 1994.
- OECD HEALTH DATA. *A software package for the international comparison of health care systems. Version 1.5*. París, Francia: OECD, 1993.
- EDDY D M. Broadening the responsibilities of practitioners. The team approach. *JAMA*. 1993; 269: 1849-1855.
- LÁZARO P, AZCONA B. Clinical practice, ethics, and economics: the physician at the crossroads. *Health Policy*. 1996; 37: 185-198.
- LEAPE L L, PARK R E, SOLOMON D H, CHASSIN M R, et al. Relation between surgeon's practice volumes and geographic variation in the rate of carotid endarterectomy. *New Engl J Med*. 1989; 321: 653-657.
- BERNSTEIN S J, HOFER T P, MEIJLER A P, RIGTER H. Setting standards for effectiveness: A comparison of expert panels and decision analysis. *Int J Qual Health Care*. 1997; 9: 255-263.
- BERNSTEIN S J, KOECCOFF J, GRAY D, HAMPTON J R, BROOK R H. The appropriateness of the use of cardiovascular procedures: British versus US perspectives. *Int J Tech Ass Health Care*. 1993; 9: 3-10.
- BROOK R H, KOECCOFF J B, PARK R E, CHASSIN M R, WINSLOW C M, HAMPTON J R. Diagnosis and treatment of coronary disease: Comparison of doctors' attitudes in the USA and the UK. *Lancet*. 1988; i: 750-753.
- SHEKELLE P G, CHASSIN M R, PARK R E. Assessing the predictive validity of the RAND/UCLA appropriateness method criteria for performing carotid endarterectomy. *Int J Tech Assess Health Care*. 1998; 14: 707-727.
- CHASSIN M R, KOECCOFF J, PARK R E, WINSLOW C M, KAHN K L, et al. Does inappropriate use explain geographic variations in the use of health care services? A study of three procedures. *JAMA*. 1987; 258: 2533-2537.
- BERNSTEIN S J, MCGLYNN E A, SIU A L, ROTH C P, et al. The appropriateness of hysterectomy. *JAMA*. 1993; 269: 2398-2402.
- LEAPE L L, HILBORNE L H, PARK R E, BERNSTEIN S J, et al. The appropriateness of use of coronary artery bypass graft surgery in New York State. *JAMA*. 1993; 269: 753-760.
- HILBORNE L H, LEAPE L L, BERNSTEIN S J, PARK R E, FISKE M E, KAMBERG C J, et al. The appropriateness of use of percutaneous transluminal coronary angioplasty in New York State. *JAMA*. 1993; 269: 271-276.
- RIGTER H, MEIJLER A P, MCDONNELL J, SCHOLMA J K, BERNSTEIN S J. Indications for coronary revascularization: A Dutch perspective. *Heart*. 1997; 77: 211-218.
- MEIJLER A P, RIGTER S J, BERNSTEIN J K, SCHOLMA J, MC DONNELL A, et al. The appropriateness of intention to treat decisions for invasive therapy in coronary artery disease in The Netherlands. *Heart*. 1997; 77: 219-224.
- LEAPE L L, HILBORNE L H, SCHWARTZ S, BATES D W, RUBIN H R, SLAVIN P, et al. The appropriateness of coronary artery by-pass graft surgery in Academic Medical Centers. *Ann Intern Med*. 1996; 125: 8-18.
- KADEL C. Appropriateness and necessity rating for coronary angioplasty. *Herz*. 1996; 21: 347-358.
- ANDERSON G M, PINFOLD S P, HUX J E, NAYLOR C D. Case selection and appropriateness of coronary angiography and coronary artery by-pass surgery in British Columbia and Ontario. *Can J Cardiol*. 1997; 13: 246-252.
- BENGSTON A, HERLITZ J, KARLSSON T, BRANDRUP-WOGENSEN G, HJALMARSON A. The appropriateness of performing coronary angiography and coronary artery revascularization in a Swedish population. *JAMA*. 1994; 271: 1260-1265.
- MCGLYNN E, NAYLOR D, ANDERSON G M, LEAPE L L, PARK R E, HILBORNE L H, et al. Comparison of the appropriateness of coronary angiography and coronary artery by-pass graft surgery between Canada and New York State. *JAMA*. 1994; 272: 934-940.
- WINSLOW C M, KOECCOFF J B, CHASSIN M, KANOUSE D E, BROOK R H. The appropriateness of performing coronary artery by-pass surgery. *JAMA*. 1988; 260: 505-509.

# Metilación del gen p16 en el carcinoma broncogénico no microcítico. Implicación pronóstica

## Methylation of gene p16 in non-small cell bronchogenic carcinoma. Prognostic implication

<sup>1</sup> Servicio de Análisis Clínicos

<sup>2</sup> Servicio de Cirugía II

Hospital Clínico San Carlos  
Madrid

Sanz-Casla M. T. <sup>1</sup>

Maestro M. L. <sup>1</sup>

Godino A. <sup>1</sup>

Zanna I. <sup>1</sup>

Vidaurreta M. <sup>1</sup>

Almansa I. <sup>1</sup>

Balibrea J. L. <sup>2</sup>

### RESUMEN

La importancia sociosanitaria del cáncer de pulmón radica en su elevada incidencia y mortalidad. En la actualidad se considera el cáncer como el resultado de una acumulación de alteraciones genéticas que afectan a diversos genes con distintas funciones celulares. Los estudios genéticos han demostrado alteraciones en la región 21 del brazo corto del cromosoma 9 (9p21), que son frecuentemente identificadas en el cáncer humano. Esta región contiene un gen supresor llamado p16, que codifica las proteínas p16 y p19. Se ha observado que, aunque la pérdida de heterocigosidad (LOH) es un mecanismo frecuente de inactivación del gen, la metilación del promotor de p16 también es una alteración importante que suprime la función del gen.

Se estudió una serie de 98 pacientes diagnosticados de carcinoma de pulmón no microcítico. Se analizó la LOH en 9p21 mediante el análisis de polimorfismos de microsatélites y el estado de metilación del gen p16. El 23,5% de los pacientes presentaban LOH y/o inestabilidad en 9p21 y el 54,5% metilación de p16. Los pacientes que no presentaban alteraciones genéticas en p16 tenían un riesgo relativo de fallecer 1,67 veces mayor ( $p = 0,1$ ) que los que sí presentaban alguna de estas alteraciones.

**Palabras clave:** Cáncer de pulmón no microcítico, pronóstico, alteraciones genéticas, gen supresor p16.

Sanz-Casla M T, Maestro M L, Godino A, Zanna I, Vidaurreta M, Almansa I, Balibrea J L

Metilación del gen p16 en el carcinoma broncogénico no microcítico. Implicación pronóstica  
*Mapfre Medicina*, 2002; 13: 126-134

### Correspondencia:

José Luis Balibrea  
Servicio de Cirugía II  
Hospital Clínico San Carlos  
Martín Lagos, s/n  
28040 Madrid

### ABSTRACT

The importance of lung cancer to be situated in a high effect and in a high mortality. Nowadays cancer is considered the final result of multiple genetic alterations that affect several genes with several functions. One of the most common chromosome abnormality found in these tumors are the alterations of 21 region on the short arm of chromosome 9 (9p21). This region contain a suppressor gene called p16 which encodes the p16 and p19 proteins. It was observed that, although loss of heterozygosity (LOH) is a frequent mechanism of gene inactivation, the promoter of suppressor gene p16 methylation is also an important alteration that give rise to gene inactivation.

Were tested 98 patients with non-small cell lung cancer. Was analyzed LOH in 9p21 by means of microsatellite polymorphism studies and methylation status of p16. 23.5% of the patients showed LOH and/or inestability of 9p21 and 54.5% of them showed methylation of p16. Patients which didn't show genetics alterations in p16 had a relative risk of death 1.67 times most often ( $p = 0.1$ ) than patients which showed theses.

**Key words:** Non-small cell lung cancer, prognosis, genetic changes, suppressor gene p16.

Sanz-Casla M T, Maestro M L, Godino A, Zanna I, Vidaurreta M, Almansa I, Balibrea J L

Methylation of gene p16 in non-small cell bronchogenic carcinoma. Prognostic implication  
*Mapfre Medicina*, 2002; 13: 126-134

**Fecha de recepción:** 20 de febrero de 2001

Trabajo subvencionado por las Ayudas a los Proyectos de Investigación de la Fundación MAPFRE Medicina 2000.

### INTRODUCCIÓN

La importancia del carcinoma broncogénico está basada en dos aspectos fundamentales, su elevada incidencia y su elevada mortalidad: es la primera causa de muerte por cáncer en el varón y la segunda en la mujer (1). El conocimiento de los factores pronóstico clásicos (tipo histológico, estadio, grado de diferenciación) no nos ha aportado la información suficiente para clasificar los tumores según su agresividad. Esto puede ser debido al diferente comportamiento biológico que presentan estos tumores con el mismo estadio y tipo histológico y, por tanto, es necesario profundizar en el conocimiento de nuevos factores que pueden tener importancia pronóstica (2-5). Con esta orientación, nuestro grupo de trabajo se ha planteado el estudio de algunos de estos factores biológicos, entre los que destacan las numerosas alteraciones genéticas que presentan las células tumorales de los pacientes afectos de carcinoma broncogénico, a menudo implicadas en estadios precoces del desarrollo tumoral y de cuyo conocimiento puede obtenerse información pronóstica que podría ser útil en la selección de una población de alto riesgo candidata a complementar el tratamiento quirúrgico con medidas adyuvantes más agresivas.

En la actualidad se considera el cáncer como una enfermedad genética, resultante de la acumulación de alteraciones genéticas que participan en el control del crecimiento celular (6, 7). Dentro de estas alteraciones genéticas, la región cromosómica 9p21 está involucrada en inversiones, traslocaciones y deleciones hetero y homocigotas en una gran variedad de líneas celulares malignas incluyendo las procedentes de gliomas, cáncer broncogénico de células no pequeñas, leucemias y melanomas (8). Se ha demostrado que la región contiene un gen llamado MTS1 (supresor múltiple de tumores) que codifica un inhibidor previamente identificado (p16) de la quinasa 4 ciclin-dependiente. La secuencia del gen MTS1 hallada por Kamb es idéntica a la del gen p16 hallado por Serrano *et al.*

La proteína p16 se une al CDK4 e inhibe la capacidad de CDK4 de interaccionar con la ciclina D y estimular el paso a través de la fase G1 del ciclo celular. Las deleciones o mutaciones el gen p16 pueden afectar al balance relativo entre el p16 funcional y la ciclina D, dando lugar a un crecimiento celular anormal. Kamb y Nobori observaron una alta frecuencia de deleciones y mutaciones del p16 en muchas líneas celulares tumorales lo que apoyaba la hipótesis del papel principal del

gen p16 en la inhibición del desarrollo de tumores malignos. Es importante señalar que la capacidad del p16 para inducir la parada del ciclo celular se pierde en células carentes de proteína funcional del gen del retinoblastoma. Así, la pérdida de p16, la sobreexpresión de ciclinas, y la pérdida del gen del retinoblastoma tienen efectos semejantes en la progresión de G1, y podrían representar un sendero común en la tumorigénesis. *In vivo*, la presencia de una proteína Rb funcional parece ser necesaria pero no suficiente para otorgar una sensibilidad completa al control del crecimiento celular dependiente de p16 (9-12). La inactivación de genes supresores de tumores por deleciones grandes, mutaciones intragénicas, mutaciones que alteran el *splicing* y mutaciones que afectan al promotor, pero además se ha demostrado un mecanismo de inactivación que no implica pérdida del material genético. Merlo *et al.* (1995) demostraron que aunque la pérdida de heterocigosidad (LOH) en 9p21 es una de las alteraciones genéticas más frecuentes identificadas en cáncer humano, las mutaciones puntuales de p16 en el otro cromosoma son relativamente raras. En líneas celulares monosómicas con p16 sin anomalías estructurales, este gen se encontraba metilado en su isla CpG situada en 5'. Este patrón de metilación está asociado con un bloqueo transcripcional completo, que es reversible tras tratamiento con 5-deoxiazacitidina. Además, la metilación de novo de la isla CpG de 5' de p16 se halló en aproximadamente el 20% de diferentes neoplasias primarias, pero no en células normales, representando potencialmente una vía común de inactivación de genes supresores de tumores en cánceres humanos. Little y Wainwright sugieren la existencia de una actividad metilante sobre p16 dependiente de un gen regulador, capaz de frenar la inhibición de la proliferación celular inducida por p16 (13, 14). El conocimiento de estos mecanismos podría contribuir al desarrollo de nuevos tratamientos.

El objetivo de este trabajo es estudiar la LOH en la región 9p21 (locus D9S1747) y el estado de metilación del gen p16 en una población de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico mediante el análisis de los polimorfismos de microsatélites.

### PACIENTES Y MÉTODOS

#### Pacientes

Este estudio se ha realizado en 98 pacientes diagnosticados de carcinoma broncogénico no

microcítico e intervenidos quirúrgicamente en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, entre 1992 y 1996. Los pacientes se incluyeron en un programa de seguimiento.

## Método

### Procesamiento de las muestras

Durante el acto quirúrgico se extrajeron dos muestras de tejido pulmonar de cada paciente, una de tejido tumoral y otra de tejido sano alejada de la periferia del tumor. Las muestras se congelaron inmediatamente en nitrógeno líquido y se conservaron a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta su posterior procesamiento.

### Examen histológico

El examen histológico fue realizado en al menos dos zonas de cada muestra, tanto del tumor como de la parte no tumoral. Los tumores fueron clasificados según los criterios de la clasificación propuesta por la OMS y el estadio tumoral TNM según la modificación descrita por Mountain (3).

### Determinaciones

**Extracción del DNA.** El tejido fue digerido en una solución (SDS al 10%, EDTA 1 mM, TRIS 50 mM y 0,5 mg/ml de proteinasa K) durante 12 horas a  $37^{\circ}\text{C}$ . La extracción del DNA se realizó mediante un método convencional con fenol-cloroformo.

**Estudio de la LOH.** Amplificación mediante la reacción en cadena de polimerasa (PCR). La amplificación de cada secuencia se realizó en un volumen final de 50  $\mu\text{l}$  que contenía: 50 ng de DNA genómico, 8  $\mu\text{l}$  de tampón estándar para PCR (10 x PCR Buffer II de Roche), 1,25 mM de  $\text{MgCl}_2$ , 20 pmol de cada primer (Progenetic) (Tabla I), 200  $\mu\text{M}$  de dNTP (GeneAmp® dNTPs de Perkin Elmer) y 0,5 U de Taq DNA polimerasa (Amplitaq® DNA Polimerase de Roche). La amplificación se realizó en un termociclador (GeneAmp PCR System 9600 de Perkin Elmer) con un ciclo inicial de cinco minutos a  $95^{\circ}\text{C}$  para desnaturalizar el DNA. Posteriormente se realizaron 30 ciclos en los que cada uno comprendía: 30 segundos a  $95^{\circ}\text{C}$ , 60 segundos a  $55^{\circ}\text{C}$  y 60 segundos a  $70^{\circ}\text{C}$  para la elongación. Se realizó un último ciclo a  $70^{\circ}\text{C}$  durante diez minutos para la elongación final. En cada amplificación se incorporó un control negativo.

### Estudio de la metilación.

• Modificación con bisulfito: se desnaturalizó 1  $\mu\text{g}$  de DNA con NaOH (concentración final 0,2 M) en un volumen de 50  $\mu\text{l}$  durante 15 minutos a  $37^{\circ}\text{C}$ . Para completar la desnaturalización se incubaron las muestras a  $80^{\circ}\text{C}$  durante un minuto e inmediatamente se enfriaron en hielo. Cada muestra fue tratada con 1 ml de bisulfito sódico 3 M a pH 5 y 12,5  $\mu\text{l}$  de hidroquinona 40 mM; posteriormente se incubaron las muestras a  $50^{\circ}\text{C}$  durante 16 horas. El DNA modificado con bisulfito fue purificado mediante el método de resinas de purificación de DNA de Wizard (Promega). La modificación fue completada tratando las muestras con NaOH (concentración final 0,3 M) e incubándolas a  $37^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos. La purificación del DNA se completó mediante las columnas de purificación de DNA QIAamp (Qiagen). El DNA fue

eluido y almacenado a  $4^{\circ}\text{C}$  hasta su posterior utilización (13).

• Amplificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR): la amplificación de cada secuencia se realizó en un volumen final de 50  $\mu\text{l}$  que contenía aproximadamente 50 ng de DNA modificado con bisulfito o 50-100 ng de DNA no modificado, 5  $\mu\text{l}$  de tampón estándar para PCR (tampón 10x sin Mg de EcoTaq), 2,5 mM de  $\text{MgCl}_2$ , 300 ng de cada primer en la reacción (Progenetic) (Tabla I), 200  $\mu\text{M}$  de dNTP (Promega) y 1,25 U de Taq polimerasa (EcoTaq de Promega). La amplificación se realizó en un termociclador (GeneAmp PCR System 9600 de Perkin Elmer) con un ciclo inicial de cinco minutos a  $95^{\circ}\text{C}$  para desnaturalizar el DNA. Posteriormente se realizaron 35 ciclos en los que cada uno comprendía: 30 segundos a  $96^{\circ}\text{C}$ , 30 segundos a  $65^{\circ}\text{C}$  (DNA no modificado y DNA modificado-metilado) o 60  $^{\circ}\text{C}$  (DNA modificado con bisulfito-no metilado) y 30 segundos a  $72^{\circ}\text{C}$  para la elongación. Se realizó un último ciclo a  $72^{\circ}\text{C}$  durante diez minutos para la elongación final. En cada amplificación se incorporó un control negativo.

### Electroforesis y revelado

Se realizó una electroforesis en un gel de poli-acrilamida al 8% en TBE al 0,5%. Además de las muestras se cargaron un blanco y un leader (PhiX 174/Hae III Markers de Promega) para comparar el tamaño de los fragmentos de la amplificación. El gel se reveló con una disolución de nitrato de plata al 0,1%.

### Análisis estadístico

Se obtuvieron los porcentajes totales de pérdida de heterocigosidad y de metilación, y se realizó la comparación entre la frecuencia de las alteraciones y las distintas variables clínicas cualitativas por el método de  $\chi^2$  o mediante el test de Fisher cuando no se pudo aplicar el primero. Las variables cuantitativas se compararon con la prueba de la *t* de Student. Se calcularon los riesgos relativos como magnitud de la asociación y sus intervalos de confianza al 95%. Para el análisis estadístico de la probabilidad de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier. Las diferencias entre las curvas de supervivencia se examinaron por el método de Long-Rank. Para los cálculos de la supervivencia se consideró el tiempo transcurrido entre el momento de la intervención quirúrgica y la fecha de la última revisión o

fallecimiento. Mediante un estudio estadístico univariante inicial se seleccionaron los factores con carácter pronóstico. Una vez seleccionados, se aplicó un estudio multivariante mediante un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox que permite conocer los factores pronóstico independientes.

## RESULTADOS

### Descripción de la población

La población objeto de nuestro estudio consta de 98 pacientes, 95 varones y 3 mujeres. La edad media fue 65,8 años, con un rango entre 42 y 84 años. El 9,3% eran no fumadores.

La distribución respecto al tipo histológico de acuerdo con la OMS fue: 55 epidermoide (56,1%), 33 adenocarcinoma (33,7%), cuatro de células grandes (4,0%), dos de células pequeñas (2,0%) y cuatro broncoalveolar (4,0%). La clasificación por estadios según la clasificación de Moun-tain de 1986 fue la siguiente: 38 en estadio I (38,8%), 3 en estadio II (2,0%), 50 en estadio IIIa (51,0%), 6 en estadio IIIb (6,1%), 2 en estadio IV (2,0%).

Con relación al grado de diferenciación: tumores bien diferenciados 23 (25,8%), tumores moderadamente diferenciados 35 (39,3%) y poco diferenciados 31 (34,8%). De nueve tumores desconocemos su grado de diferenciación.

Según el tamaño tumoral los tumores se clasificaron en: 9 en T1 (9,2%), 50 en T2 (51,0%), 34 en T3 (34,7%) y 5 (5,1%) en T4. Con relación a la afectación tumoral de los ganglios se clasificaron en tres grupos: 60 sin afectación ganglionar (61,2%), 6 con N1 (6,1%) y 31 con N2 (31,6%) y uno con N3 (1,0%). En el estudio previo a la cirugía se diagnosticaron tres pacientes con metástasis a distancia (M1).

### Análisis de las alteraciones genéticas de p16 (9p21)

#### Análisis de la metilación de p16

Se realizó el estudio de la metilación de p16 en 44 pacientes. El 54,5% de los pacientes (24/44) presentaban metilación de p16 frente al 45,5% (20/44) que no la presentaban.

Se estudió la relación de la metilación de p16 con las variables clínico-patológicas (edad, sexo, tabaco), no encontramos ninguna relación significativa.

TABLA I. Secuencias de los primers utilizados en las amplificaciones mediante PCR

Cromosoma	Símbolo del locus	Banda	Primers: sense 5' → 3'	Primer antisense 5' → 3'	T <sup>a</sup>	Tamaño bp
9p	D9S1747	21	ATTCAACGAGTGGGATGAAG	TCCAGGTTGCTGCAAATGCC	55	150
9p	p16-W <sup>t</sup>		CAGAGGGTGGGGCGGACCGC	CGGGCCGCGCCGTGG	65	140
	p16-M		TTATTAGAGGGTGGGGCGGATCGC	GACCCCGAACC CGACCGTAA	65	150
	p16-U		TTATTAGAGGGTGGGGTGGATIGI	CAACCCCAAAACCAACCAATAA	60	151
	p16-M2		TTATTAGAGGGTGGGGCGGATCGC	CCACCTAAATCGACCTCCGACCG	65	234
	p16-U2		TTATTAGAGGGTGGGGTGGATIGI	CCACCTAAATCAACCTCCACCA	60	234

p16-W<sup>t</sup> representa el primer de DNA no modificado.

p16-M y p16-M2 representan los primers del DNA modificado y metilado.

p16-U y p16-U2 representan los primers del DNA modificado y no metilado.

Las diferencias entre las secuencias de los primers de DNA modificado metilado y no metilado están subrayadas.

Respecto a la relación con los factores pronóstico clásicos observamos que, en cuanto al tipo histológico, presentan metilación el 52,9% de los adenocarcinomas, el 59,1% de los epidermoides, el 50% de los tumores de células grandes y en ninguno de los dos casos de células pequeñas ( $p = 0,61$ ). El 55,6% de los tumores bien diferenciados presentaban metilación, el 52,9% de los moderadamente diferenciados y un 62,5% de los indiferenciados ( $p = 0,85$ ). Con relación al estadio, un 50% de los pacientes que se encontraban en estadio I presentaban metilación, un 56,0% en estadio IIIA y un 66,7% en estadio IIIB ( $p = 0,84$ ).

**Análisis de la pérdida de heterocigosidad (LOH) e inestabilidad de 9p21**

En este estudio analizamos por separado si nuestros pacientes presentaban LOH y/o inestabilidad en la región 9p21 y lo relacionamos con las variables clínico-patológicas y los factores pronóstico clásicos.

En nuestra serie de 98 pacientes, encontramos que un 9,2% (9/98) presentaron LOH, un 14,3% (14/98) presentaron inestabilidad y un 23,5% (23/98) presentaron LOH o inestabilidad.

En el análisis de la LOH podemos resaltar que el 66,7% de los tumores broncoalveolares presentaron LOH, el 15,2% de los tumores epidermoides y ninguno de los tumores adenocarcinomas, de células grandes y de células pequeñas ( $p = 0,007$ ).

En el estudio de la inestabilidad, encontramos que el 66,7% de las mujeres presentaron inestabilidad y un 12,6% de los hombres ( $p = 0,05$ ). El 55,6% de la población que no era fumador presentaba inestabilidad y el 10,2% que sí lo era ( $p = 0,003$ ).

En el estudio de la variable (LOH o inestabilidad) encontramos que el 55,6% de los pacientes no fumadores presentaba alguna de estas alteraciones y un 20,5% de los pacientes fumadores ( $p = 0,03$ ). Y con relación al tipo histológico, el 75% de los tumores broncoalveolares presentó alguna de estas alteraciones, el 25% de los tumores de células grandes, el 29,1% de los tumores epidermoides, el 9,1% de los tumores adenocarcinomas y ninguno de los tumores de células pequeñas ( $p = 0,02$ ).

**Análisis de las alteraciones genéticas en conjunto**

En este análisis agrupamos a todos aquellos pacientes que tenían algún tipo de alteración en

9p21: metilación y/o LOH y/o inestabilidad. Un 49,9% de los pacientes (42/98) presentaba alguna alteración frente al 57,1% (56/98) que no la presentaba.

En el estudio de la relación con las variables clínico-patológicas y los factores pronóstico clásicos estudiados podemos destacar que respecto al tipo histológico, encontramos alguna alteración en el 30,3% de los adenocarcinomas, el 49,1% de los epidermoides, el 75,0% de los broncoalveolares, el 50% de los tumores de células grandes y ninguna alteración en los tumores de células pequeñas ( $p = 0,13$ ). El 43,5% de los tumores bien diferenciados, el 45,7% de los moderadamente diferenciados y el 41,9% de los tumores indiferenciados presentaban alguna alteración ( $p = 0,95$ ). En relación con el estadio, un 42,1% de los pacientes en estadio I presentaba alguna alteración, el 50% en estadio II, el 46,0% en IIIA, el 33,3% en IIIB y ninguno del estadio IV ( $p = 0,60$ ).

**Evolución postoperatoria de los pacientes afectos por cáncer de pulmón. Análisis de la influencia pronóstica: supervivencia**

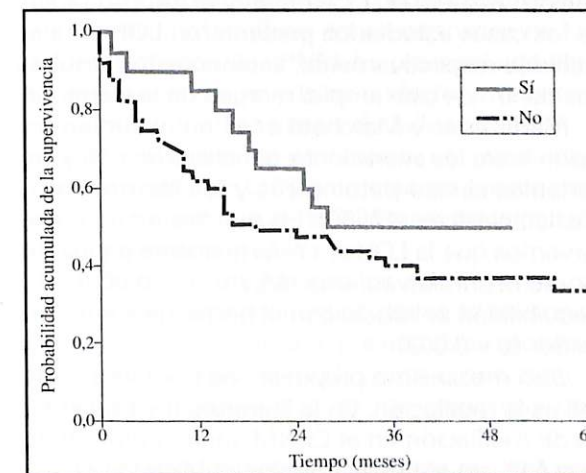
De los 98 pacientes de nuestro estudio, 56 pacientes murieron como consecuencia de la neoplasia en el transcurso de su seguimiento, en un paciente no se pudo determinar su evolución. En nuestro estudio únicamente hemos incluido a aquellos pacientes que fallecieron como consecuencia de su cáncer de pulmón. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 47 meses. La SG al año fue del 67,4 % y a los cuatro años del 40,6 %.

Se estudiaron si las variables clínico-patológicas y los factores pronóstico clásicos tenían relación con la SG de los pacientes. Los factores pronóstico clásicos que presentaron significado pronóstico fueron el tipo histológico ( $p = 0,04$ ), el grado de diferenciación ( $p = 0,007$ ), el estadio tumoral ( $p = 0,004$ ), la afectación ganglionar ( $p = 0,022$ ) y la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico ( $p = 0,002$ ).

Estudiamos si la metilación, la pérdida de heterocigosidad (LOH) y la inestabilidad así como la presencia de cualquiera de estas alteraciones en conjunto tenía relación con la SG de los pacientes (Tabla II). Encontramos significado pronóstico cuando consideramos las variables LOH e inestabilidad en conjunto ( $p = 0,18$ ) así como cuando consideramos todas estas alteraciones (metilación, LOH e inestabilidad) en conjunto ( $p = 0,20$ ) (Figuras 1 y 2). Los nuevos factores pronóstico mostraron un efecto protector; así los pacientes con tumores que presentaban metilación el RR de

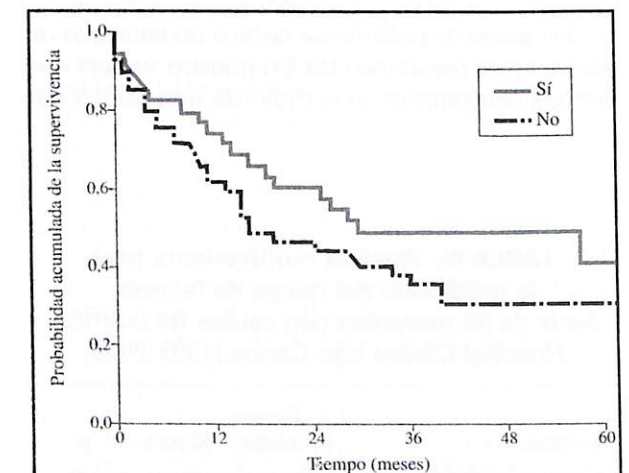
**TABLA II. Análisis de la supervivencia global acumulada en relación con los nuevos factores pronóstico. Serie de 98 pacientes con cáncer de pulmón. Hospital Clínico San Carlos (1993-2000)**

Variable	N.º casos	N.º muertes	Probabilidad acumulada (%)				R.R.	IC (95%)	p
			12	24	36	48			
<b>Metilación</b>									
Sí	24	13	57,0	52,6	48,2	48,2	0,74	0,31-	0,51
No	20	13	53,1	4,5	37,2	31,9	1	1,79	
<b>LOH p16</b>									
Sí	9	4	87,5	75,0	50,0	50,0	0,76	0,27-	0,36
No	74	45	62,3	48,1	41,0	37,7	1	2,12	
<b>Inestabilidad</b>									
Sí	14	6	83,3	58,3	50,0	50,0	0,80	0,34-	0,31
No	80	46	67,4	52,9	43,6	40,6	1	1,88	
<b>LOH + inestabilidad</b>									
Sí	23	10	85,0	65,0	50,0	50,0	0,78	0,39-	0,18
No	71	42	65,0	50,2	42,8	39,3	1	1,57	
<b>Conjunta</b>									
Sí	42	20	74,3	61,1	50,4	50,4	0,63	0,35-	0,20
No	55	35	62,5	47,3	37,7	33,0	1	1,14	



**Figura 1.** Curva de supervivencia global acumulada según la presencia de LOH o inestabilidad. Serie de 98 pacientes con cáncer de pulmón. Hospital Clínico San Carlos (1993-2000).

fallecer es 0,74 veces menor ( $p = 0,1$ ); los que presentan LOH el RR es de 0,74 veces menor ( $p = 0,36$ ), los que presentan inestabilidad tienen un RR 0,80 veces menor ( $p = 0,31$ ) y aquellos con inestabilidad un RR 0,78 veces menor ( $p = 0,18$ ). Cuando analizamos estas variables en conjunto, los



**Figura 2.** Curva de supervivencia global acumulada según la presencia en conjunto. Serie de 98 pacientes con cáncer de pulmón. Hospital Clínico San Carlos (1993-2000).

pacientes que presentan alguna de estas alteraciones tienen un RR de fallecer 0,63 veces menor ( $p = 0,20$ ).

Una vez evaluadas las variables que influyen en la SG realizamos en análisis multivariante según el modelo estadístico de Cox que permite es-

tablecer cuales de los factores relacionados con la SG son factores pronóstico independientes. Como se observa en la Tabla III, los factores que presentaron significado pronóstico independiente en la SG de los pacientes fueron el estadio tumoral, el grado de diferenciación y la presencia de alguna alteración genética considerada en conjunto. Considerando todas las alteraciones genéticas en conjunto, aquellos pacientes que no presentaban alguna alteración tenían un RR de fallecer 1,67 veces mayor ( $p = 0,10$ ).

Cuando se introdujo la interacción de todas las alteraciones genéticas consideradas en conjunto por estadio se obtuvo un RR ajustado de 2,61 para estadios precoces (IC 95% = 0,85-8,03) y de 1,33 (IC 95% = 0,62-2,84) en estadios avanzados, independientemente del grado de diferenciación. Al seleccionar los tipos histológicos más frecuentes (adenocarcinoma y epidermoide) se reprodujo el análisis y se obtuvo un RR ajustado de 4,10 en estadios precoces (IC 95% = 1,12-1,08) y de 1,23 (IC 95% = 0,58-2,60) en estadios avanzados independientemente del grado de diferenciación.

**DISCUSIÓN**

El cáncer de pulmón se debe a un acúmulo de alteraciones genéticas (15). En nuestro trabajo nos hemos centrado en el estudio de uno de los ge-

**TABLA III. Análisis multivariante para la predicción del riesgo de fallecer. Serie de 98 pacientes con cáncer de pulmón. Hospital Clínico San Carlos (1993-2000)**

Variable	Riesgo relativo	IC 95%	p
<b>Estadio</b>			<b>&lt; 0,001</b>
I + II	1		
III	3,03	1,54-5,94	
<b>Cáncer previo</b>			<b>&lt; 0,001</b>
Sí	4,04	1,93-8,48	
No	1		
<b>Grado de diferenciación</b>			<b>0,02</b>
Bien	1		
Moderado + indiferenciado	2,42	1,07-5,49	
<b>Conjunta</b>			<b>0,10</b>
Sí	1		
No	1,67	0,90-3,12	

nes supresores de tumores implicados en la aparición del CPNM, el gen p16. Diversos autores han demostrado que p16 está implicado en la aparición de diversos tipos de tumores humanos como el melanoma, páncreas, esófago, cabeza y cuello y el CPNM. Nosotros hemos estudiado las causas de inactivación del gen p16: metilación del gen, inestabilidad de microsátelites y pérdida de heterocigosidad en la región 9p21 (16).

A lo largo de los últimos años se han publicado diversos trabajos con resultados no concluyentes de las alteraciones genéticas más frecuentes en el gen p16 y su frecuencia e implicación pronóstica en CPNM.

En un principio se pensó que el principal mecanismo de inactivación de p16 eran las mutaciones puntuales; sin embargo, éstas suponen sólo el 10%. Las deleciones homocigotas suponen del 20 al 30% de los casos de inactivación del gen (12).

En 1994, Merlo *et al.* describieron LOH en la región 9p21 en un 67% de los CPNM estudiados (17). Sin embargo, a lo largo de estos años se han publicado distintos trabajos con porcentajes de LOH tan dispares como del 0 al 83%. En el caso de la inestabilidad de microsátelites, los resultados varían entre un 2 y un 55% (7, 12, 18, 19). En nuestro estudio el 9,2% (9/98) y el 14,3% (14/98) de los casos estudiados presentaron LOH e inestabilidad respectivamente, estando estos resultados dentro de este amplio margen de la literatura.

Merlo *et al.* y Marchetti *et al.* no observan relación entre las alteraciones genéticas de p16 y las variables clínico-patológicas y los factores pronóstico clásicos (17, 20). En nuestro estudio observamos que la LOH era más frecuente en los tumores broncoalveolares (66,7%,  $p = 0,003$ ) y la inestabilidad se asoció con el hecho de ser no fumador ( $p = 0,003$ ).

Otro mecanismo propuesto de inactivación de p16 es la metilación. En la literatura los porcentajes de metilación en el CPNM varían entre un 34 y un 61% en aquellos trabajos publicados en los que se utiliza el método de Herman *et al.* (Methylation-specific PCR). Kashiwabara *et al.* observaron un 34% (10/29) de metilación, Ahrendt *et al.* un 38% (19/50) y Esteller *et al.* un 41%. Belinsky *et al.* estudiaron el estado de metilación sólo en tumores epidermoides observando metilación en el 61,1% (11/18). Además confirman que existe correlación entre la falta de expresión de la proteína p16 y el estado de metilación en los tumores epidermoides (21-25).

En nuestro estudio el 54,5% (24/44) de los tumores presentaban metilación del gen, existiendo un ligero mayor porcentaje en los tumores epi-

dermoides (59,1%) que en los adenocarcinomas (52,9%), no siendo significativo. Kashiwabara *et al.* observaron un mayor porcentaje de metilación en tumores epidermoides (38%) que en adenocarcinomas (27%). Belinsky *et al.* y Kashiwabara *et al.* sugieren que la metilación de p16 podría ser un hecho precoz en la aparición del CPNM. Belinsky *et al.* estudiaron tumores epidermoides y lesiones precursoras observando que según avanza la progresión de la enfermedad, aumenta el porcentaje de la metilación (un 17% hiperplasia, un 24% metaplasia, un 50% carcinoma *in situ* y un 61% en los tumores epidermoides) (21, 24). Nosotros, al igual que otros autores, no encontramos diferencias en la metilación en los estadios iniciales o avanzados (50,0% en estadio I, 56,0% en estadio IIIa y 66,7% en estadio IIIb).

Cuando estudiamos la presencia de alguna alteración genética en p16 observamos que el 49,9% (42/98) de los CPNM presentaban algún tipo de alteración en p16, por lo que podemos decir que las alteraciones de p16 son un hecho frecuente en nuestra población. Huang *et al.*, exponen en su trabajo que, en varios estudios realizados, las alteraciones de p16 ocurren entre un 27 y un 54% de los CPNM, siendo su significado pronóstico todavía incierto (26).

Es importante estudiar si la alteración en el gen supresor p16 influye en el pronóstico de los pacientes afectos de CPNM. La presencia de alteraciones genéticas en p16 es un factor pronóstico independiente en el riesgo de fallecer, según el análisis multivariante efectuado. Los pacientes diagnosticados de CPNM en estadio precoz presentaban mayor riesgo de fallecer si no tenían alteración genética en p16.

Todavía son muy pocos los estudios realizados sobre el valor pronóstico de las alteraciones genéticas de p16 o de la expresión de la proteína, que puedan aclarar la implicación pronóstica de estos hechos en la SG de los pacientes con CPNM.

Sólo existen publicaciones sobre el valor pronóstico de la expresión de la proteína p16, siendo éstos contradictorios. Hommura *et al.* aseguran que la falta de expresión de la proteína no es un factor pronóstico significativo en la SG (27). Por otro lado, autores como Huang *et al.*, Kratzke *et al.* y Taga *et al.* coinciden en que los pacientes con alteraciones en la expresión proteica presentaron una supervivencia menor, sobre todo en estadios iniciales y en tumores epidermoides (26). Geradts *et al.* observaron que los pacientes con una expresión normal de la proteína presentan peor pronóstico; hecho que coincide con nuestros resultados al encontrar que estas alteraciones parecen

ser un factor protector en el riesgo de fallecer (19).

La presencia de metilación en el gen p16 parece ser un hecho frecuente en CPNM y además tienen lugar en estadios precoces de la enfermedad. Por tanto, parece importante intensificar el estudio sobre esta alteración genética en CPNM con el fin de obtener unos resultados más concluyentes en cuanto a prevalencia y, sobre todo, a la implicación pronóstica.

**BIBLIOGRAFÍA**

- MINNA J D, HIGGINS G A, GLATSTEIN E J. Cancer of the lung. En: V T DeVita Jr, S Hellman, S A Rosenberg (eds), *Cancer: principles and practice of oncology*. Philadelphia: J B Lippincott, 1989; 3.ª ed, 597-642.
- BALIBREA J L. Tumores pulmonares. En: J L Balibrea (ed), *Tratado de cirugía*. Barcelona: Toray, 1988; 1258-1280.
- MOUNTAIN C F. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*. 1997; 111 (6): 1710-1717.
- LIPFORD E H, EGGLESTON J C, LILLEMOR K D. Prognostic factors y surgically resected limited stage non-small cell carcinoma of the lung. *Am J Sur Pathol*. 1984; 8: 357-362.
- MAESTRO M L, RODRÍGUEZ R, SANZ M T, TORRES A, BALIBREA J L. Cáncer de pulmón: hacia un nuevo concepto de marcador tumoral. *Cir Esp*. 1998; 63: 53-60.
- KERN J, FILDERMAN A. Oncogenes and growth factors in human lung cancer. *Clin Chest Med*. 1993; 14: 31-41.
- SALGIA R, SKARIN A T. Molecular abnormalities in lung cancer. *J Clin Oncol*. 1998; 16: 1207-1217.
- DE VOS S, MILLER C W, TAKEUCHI S, GOMBART A F, CHO S K, KOEFFLER H P. Alterations of CDKN2 (p16) in non-small cell lung cancer. *Genes Chromosomes Cancer*. 1995; 14: 164-170.
- LIGGETT W H, SIDRNSKY D Jr. Role of the p16 Tumor Suppressor Gene in Cancer. *J Clin Oncol*. 1998; 16: 1197-1206.
- KAMB A, GRUIS N A, WEAVER-FELDHAUS J, LIU Q, HARSMAN K, TAVTIGIAN S V, *et al.* A cell cycle regulator potentially involved in the genesis of many tumor types. *Science*. 1994; 264: 436-440.
- SERRANO M, LEE H, CHIN L, CORDON-CARDÓ C, BEACH D, DEPINHO R. Role of the INK4a locus in tumor suppression and cell mortality. *Cell*. 1996; 85: 27-37.
- CAIRNS P, POLASCIK T J, EBY Y, TOKINO K, CALIFANO J, MERLO A, *et al.* Frequency of homozygous deletion at p16/CDKN2 in primary human tumours. *Nature Genet*. 1995; 11: 210-212.
- HERMAN J G, MERLO A, MAO L, LAPIDUS R G, ISSA J, DAVISON E N, SIDRANSKY D, BAYLIN S B. Inactivation of the CDKN2/p16/MTS1 gene is frequently associated with aberrant DNA methylation in all common human cancers. *Cancer Res*. 1995; 55: 4525-4530.

14. GONZÁLEZ-ZULUETA M, BENDER C M, YANG A S, NGUYEN T, BEAR R W, VAN TORNOUT J M, JONES P. Methylation of the 5' CpG island of the P16/CDKN2 tumor suppressor gene in normal and transformed human tissues correlates with gene silencing. *Cancer Res.* 1995b; 55: 4531-4535.
15. SHAPIRO G I, PARK J E, EDWARDS C D, MAO L, MERLO A, SIDRANSKY D, EWEN M E, ROLLINS B J. Multiple mechanisms of p16 INK4a inactivation in non-small cell lung cancer cell lines. *Cancer Res.* 1995a; 55: 6200-6209.
16. SERRANO M, HANNON G J, BEACH D. A new regulatory motif in cell-cycle control causing specific inhibition of cyclin D/CDK4. *Nature.* 1993; 366: 704-707.
17. MERLO A, GABRIELSON E, ASKIN F, SIDRANSKY D. Frequent loss of chromosome 9 in human primary non-small cell lung cancer. *Cancer Res.* 1994; 54: 640-642.
18. GORGOULIS V, ZACHARATOS P, KOTSINAS A, LILO-GLOU T, KYROUDI A, VESLEMES M, et al. Alterations of the p16-pRb pathway and the chromosome locus 9p21-22 in non-small-cell lung carcinomas. *Am J Pathol.* 1998; 153: 1749-1765.
19. GERADTS J, FONG K, ZIMMERMAN P, MAYNARD R, MINNA J. Correlation of abnormal Rb, P16ink4a, and expression with 3p loss of heterozygosity, other genetic abnormalities, and clinical features in 103 primary non-small cell lung cancers. *Clin Can Res.* 1999; 5: 791-800.
20. MARCHETTI A, BUTTITTA F, PEELEGRINI S, BERTACCA G, CHELLA A, CARNICELLI V, et al. Alterations of p16 (MTS1) in node-positive non-small cell lung carcinomas. *J Pathol.* 1997; 181: 178-182.
21. KASHIWABARA K, OYAMA T, SANO T, FUKUDA T, NAKAJIMA T. Correlation between methylation status of the p16/CDKN2 gene and the expression of p16 and Rb proteins in primary non-small cell lung cancers. *Int J Cancer.* 1998; 79: 215-220.
22. OKAMOTO A, HUSSAIN S P, HAGIWARA K, SPILLARE E A, RUSIN M R, DEMETRICK D J, et al. Mutations y the p16/INK4/MTS1, P15/MTS2 AND P18 genes in primary and metastatic lung cancer. *Cancer Res.* 1995; 55: 1448-1451.
23. MERLO A, HERMAN J, MAO L, LEE D, GABRIELSON E, BURGER P, BAYLIN S, SIDRANSKY D. 5' CpG island methylation is associated with transcriptional silencing of the tumor suppressor p16/CDKN2/MTS1 in human cancers. *Nature.* 1995; 7 1: 686-692.
24. BELINSKY S, NIKULA K, PALMISANO W, MICHELS R, SACCOMANNOS G, GABRIELSON E, et al. Aberrant methylation of p16INK4a is an early event in lung cancer and a potential biomarker for early diagnosis. *Proc Natl Acad Sci.* 1998; 95: 11892-11896.
25. HERMAN J, GRAFF J, MYÖHÄNEN S, NELKIN B, BAYLIN S B. Methylation-specific PCR: a novel PCR assay for methylation status of CpG island. *Proc Natl Acad USA.* 1996; 93: 9821-9826.
26. HUANG C, TAKI T, HIGASHIYAMA M, KOHNO N, MIYAKE M. p16 protein expression is associated with a poor prognosis in squamous cell carcinoma of the lung. *Br J Cancer.* 2000; 82: 374-380.
27. HOMMURA F, DOSAKA-AKITA H, KINOSHITA I, MISHINA T, HIROUMI H, OGURA S, et al. Predictive value of expression of p16INK4A, retinoblastoma and p53 proteins for the prognosis of non-small-cell lung cancers. *Br J Cancer.* 1999; 81: 696-701.

## Aplicación de los criterios pronósticos de Chang a los pacientes ingresados en cuidados intensivos

### *Application of Chang's predicted criteria to hospitalized patients in the intensive care unit*

Hospital General Docente Enrique Cabrera  
La Habana, Cuba

Pérez Assef A.  
Gómez Plasencia R. F.  
Naranjo Igarza S.  
Cid Rodríguez F.

#### RESUMEN

Se realizó un estudio prospectivo de 748 pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital General Docente Enrique Cabrera, de ciudad de La Habana, Cuba, desde el 1 de junio de 1997 al 31 de mayo de 1999. A cada paciente se le realizó el cálculo diario del APACHE-II y se determinó si cumplían o no alguno de los criterios de Chang *et al.* Se constató una relación directa entre el APACHE-II máximo elevado y la mortalidad y se validaron los criterios de Chang como predictores exactos de la misma.

**Palabras clave:** APACHE, APACHE-II, acute physiological and chronic health evaluation, unidades de cuidados intensivos, pronóstico de los pacientes ingresados en cuidados intensivos.

Pérez Assef A, Gómez Plasencia R F, Naranjo Igarza S, Cid Rodríguez F  
Aplicación de los criterios pronósticos de Chang a los pacientes ingresados en cuidados intensivos  
*Mapfre Medicina, 2002; 13: 135-138*

**Correspondencia:**  
Albadio Pérez Assef  
Calle J # 15038 entre 7 y D. Altabana Boyeros  
C.P. 10800  
Ciudad de La Habana  
Cuba  
E-mail: reime@cubatel.get.cma.net

#### ABSTRACT

A prospective study (research) was carried out on 748 patients in the Intensive Care Unit of Enrique Cabrera Hospital, located in Habana city, in Cuba. This research was started from June 1st, 1997 up to May 31st, 1999. An APACHE (acute physiology and chronic health evaluation) daily test was made to each and every patient, and it was determined if Chang's criteria were fulfilled or not. A direct interrelation between high maximum APACHE-II and the rate of mortality was found. The Chang's criteria were validated as accurate predictions of mortality.

**Key words:** APACHE, APACHE-II, acute chronic health evaluation, intensive care units.

Pérez Assef A, Gómez Plasencia R F, Naranjo Igarza S, Cid Rodríguez F  
Application of Chang's predicted criteria to hospitalized patients in the intensive care unit  
*Mapfre Medicina, 2002; 13: 135-138*

**Fecha de recepción:** 24 de enero de 2001

### Premio Junta General del Principado de Asturias - Sociedad Internacional de Bioética (SIBI)

Convocatoria 2002

- Los trabajos versarán sobre los contenidos de la Convención de Asturias de Bioética (Convención o Convenio sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina del Consejo de Europa), y se presentarán con este título (y el subtítulo que se estime por el autor del trabajo).
- El Premio está dotado con 6.000 Euros y un diploma.
- Los trabajos se enviarán antes del 30 de noviembre de 2002 a la SIBI.

#### Información:

Sociedad Internacional de Bioética (SIBI)  
C/ Cabrales, 48, 1.º - 33201 Gijón (Asturias, España)  
Tel.: +34 985 34 81 85 - Fax: +34 985 35 34 37  
E-mail: bioetica@sibi.org  
Web: www.sibi.org

### I Congreso Internacional IESKA 2002 Presente y futuro de los sistemas sanitarios

(Los resultados del Congreso servirán a la Comisión  
Europea en Bruselas  
para iniciar cambios en las instituciones sanitarias)

Barcelona, 28 y 29 de junio de 2002

#### Información:

Instituto de Estudios Superiores Kassandra  
Vinculado a la Universidad de FH Gelsenkirchen  
Srta. Belén Carmona  
C/ Provença, 535  
08025 Barcelona  
Tel.: 93 433 53 12  
E-mail: ieska@ieska.com  
www.ieska.com

## INTRODUCCIÓN

Debido a la gravedad de los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos (UCI) se han perfeccionado numerosos sistemas de puntuación con el objetivo de predecir el pronóstico de los mismos (1-3). En 1981 Knaus *et al.* publicaron APACHE-I (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*), que consideraba 34 variables con un rango de puntuación de 0 a 4 a partir de cifras consideradas normales (4). Estos mismos autores dieron a conocer en 1985 el APACHE-II, reduciendo las variables fisiológicas a 12 y añadiendo una puntuación adicional según la edad y la frecuencia de enfermedades crónicas (5). Posteriormente fue publicado el APACHE-III en un intento por perfeccionar el sistema anterior (6), pero debido a su complejidad, costo y a que no arroja ventajas manifiestas sobre el APACHE-II (1, 7), continúa utilizándose éste último en numerosas investigaciones médicas (7-16).

En 1988 fueron publicados los criterios de Chang *et al.* (9) que recomendaron la determinación diaria del APACHE-II. Empleando este sistema han sido descritos tres grupos de pacientes en los cuales la mortalidad siempre sería del 100%, a pesar del tratamiento impuesto (13, 14).

El objetivo de nuestro trabajo es utilizar, por primera vez en Cuba, estos criterios y valorar su eficacia como predictores de la mortalidad en pacientes críticos.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio prospectivo de 748 pacientes con estancia mayor de 24 horas ingresados en la UCI del Hospital General Docente Enrique Cabrera de Ciudad de La Habana, Cuba, desde el primero de junio de 1997 al 31 de mayo de 1999, ambos inclusive. A cada paciente se le calculó el APACHE-II diariamente utilizando las peores variables en 24 horas. Se determinó si cumplían o no alguno de los criterios de Chang *et al.*:

Criterio 1: APACHE-II mayor de 35 al ingreso.

Criterio 2: mayor de 29 y menor o igual de 35 al ingreso, con una disminución menor de tres puntos del día 1 al 2.

Criterio 3: APACHE-II mayor de 27 cualquier día, con un incremento de más de dos con relación al día previo.

Se relacionó el APACHE-II máximo de cada paciente durante su estancia en la UCI, así como la

presencia de algún criterio de Chang con el estado al ingreso (vivo o fallecido).

Los datos fueron procesados utilizando Microsoft Access y Microsoft Excel'97 sobre una computadora IBM compatible, empleándose los porcentajes como expresión de las tasas de mortalidad y de comparación de los resultados y el test de Chi-cuadrado para establecer la significación estadística de los criterios utilizados (significativo  $p < 0,05$ ), expresándose los resultados en tablas confeccionadas al efecto.

## RESULTADOS

Se constató una relación directa entre el APACHE-II máximo calculado a los pacientes diariamente en cuidados intensivos y la tasa de mortalidad, tal y como se observa en la Tabla I. Del total de 748 pacientes fallecieron 123, con una mortalidad del 16,4%. Aquéllos con puntuaciones bajas tuvieron buen pronóstico comparándoles con los pacientes de mayor APACHE-II; con menos de 5 puntos no falleció ninguno y sólo el 0,4% de aquéllos con puntuaciones entre 5 y 9.

A partir de los 15 puntos la tasa de mortalidad aumentó rápidamente, siendo del 100% en todos los pacientes con APACHE-II igual o mayor a 25.

Estos resultados se aprecian mejor en la Tabla II, donde aquellos enfermos con APACHE-II inferior a 20 puntos tuvieron una tasa de mortalidad de sólo el 3,7%; mientras que, a partir de 20, la misma aumentó al 97,1%, resultado altamente significativo ( $p < 0,001$ ).

**TABLA I. Mortalidad según rangos de APACHE-II máximo**

APACHE-II máximo	Vivos	Fallecidos	Total	Tasa de mortalidad (%)
< 5	308	0	308	0
5-9	255	1	256	0,4
10-14	51	3	54	5,6
15-19	8	20	28	71,4
20-24	3	30	33	90,9
25-29	0	24	24	100,0
30-34	0	18	18	100,0
≥ 35	0	27	27	100,0

Fuente: Encuesta.

**TABLA II. Tasa de mortalidad comparativa entre pacientes según intervalos de APACHE-II máximo ( $p < 0,001$ )**

APACHE-II	Vivos	Fallecidos	Total	Tasa de mortalidad (%)
< 20	622	24	646	3,7
≥ 20	3	99	102	97,1
Total	625	123	748	16,4

Fuente: Encuesta.

**TABLA III. Mortalidad según la presencia de criterios de Chang *et al.* ( $p < 0,001$ )**

Criterios	Vivos	Fallecidos	Total	Tasa de mortalidad (%)
Ningún criterio	625	62	687	8,9
Criterio 1	—	13	13	100,0
Criterio 2	—	16	16	100,0
Criterio 3	—	32	32	100,0
Total	625	123	748	16,4

Fuente: Encuesta.

Se constató en el estudio que todos los pacientes que cumplieron alguno de los criterios de Chang *et al.* fallecieron; mientras que en aquéllos que no tuvieron ninguno la tasa de mortalidad fue significativamente inferior (8,9%,  $p < 0,001$ ), resultados mostrados en la Tabla III.

## DISCUSIÓN

A pesar de que en 1991 fue publicado el APACHE-III (6), numerosos estudios publicados en los últimos años han continuado empleando el APACHE-II (7-16) debido al mayor costo y laboriosidad del primero y a que no arroja ventajas significativas sobre este último (1, 7).

Nuestros resultados coinciden con otros autores que han empleado este sistema y que constataron un incremento paralelo del mismo con la

tasa de mortalidad (7-12). Knaus *et al.* encontraron que la misma fue de 1,9% en pacientes entre 0 y 4 puntos, la cual se incrementó progresivamente hasta el 84% a partir de 35 (5). Koperna y Schulz, en un reciente estudio, hallaron una relación directa entre los valores del APACHE-II y la mortalidad, la cual fue significativamente elevada a partir de 20 puntos (10), lo que coincide con nuestro estudio donde la misma fue del 97,1% con esta puntuación ( $p < 0,001$ ) y se corresponde con la existencia de un grupo de pacientes llamados de «alto costo», que representando el 8% de los ingresados en las unidades de cuidados intensivos consumen los mismos recursos que el resto y tienen una mortalidad superior al 70% (1).

Se han propuesto diferentes métodos para calcular APACHE-II. Originalmente Knaus *et al.* utilizaron las peores variables en las primeras 24 horas (5). También ha sido utilizada su determinación en las primeras 12 horas (9), al momento del ingreso, 24 horas antes de la muerte (15) y los dos primeros días de ingresado (16). En 1988 Chang *et al.* describieron tres criterios pronósticos en los pacientes ingresados en las UCI, calculados a partir de la determinación diaria del APACHE-II y que se asociaban a una mortalidad del 100% (13, 14).

Nuestros resultados validan estos criterios, ya que la presencia de cualquiera de ellos se asoció al fallecimiento de los pacientes que las presentaban y que demuestran que la determinación del APACHE-II diario es extremadamente útil como predictor de la mortalidad en los pacientes críticos.

## CONCLUSIONES

1. Se comprobó una relación directa entre el APACHE-II máximo alcanzado por los pacientes ingresados en cuidados intensivos con la tasa de mortalidad de los mismos.

2. Se demostró la existencia de dos grupos bien definidos según APACHE-II, uno cuando estuvo por debajo de 20 puntos con una mortalidad de sólo el 3,7% y otro cuando fue igual o mayor de 20, con una tasa de mortalidad del 97,1% ( $p < 0,001$ ).

3. Se concluyó que los criterios de Chang *et al.* son predictores exactos de la mortalidad, falleciendo todos los pacientes que presentaron cualquiera de los tres, lo que contrastó significativamente con aquéllos que no cumplieron ningún criterio y que tuvieron una baja tasa de mortalidad.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. HUNT J P, MEYER A A. Predicting Survival in the Intensive Care Unit. *Current Problems in Surgery*. 1997; 34 (7): 535-599.
2. EACHEMPATI S R, HYDOL, BARRIE P S. Gender-based difference in outcome in patients with sepsis. *Arch Surg*. 1999; 134 (12): 1342-1347.
3. RODRÍGUEZ M R, WANG N E, PEARL R G. Prediction of poor outcome of intensive care unit patients admitted from the emergency department. *Crit Care Med*. 1997; 25 (11): 1801-1806.
4. KNAUS W A, ZIMMERMAN J E, WAGNER D P, et al. APACHE- Acute Physiology Chronic Health Evaluation: A physiologically based classification system. *Crit Care Med*. 1981; 9: 591-597.
5. KNAUS W A, DRAPER E A, WAGNER D P, ZIMMERMAN J E. APACHE-II. A severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985; 13: 818-829.
6. KNAUS W A, WAGNER D P, DRAPER E A, et al. The APACHE-II prognosis system: Risk prediction of Hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest*. 1991; 100: 1619-1636.
7. MARKGRAF R, DEUTSCHINOFF G, PIENKA L, SCHOLTEN T. Comparison of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and III and simplified Acute Physiology Score II: a prospective cohort study evaluating these methods to predict outcome in a German Interdisciplinary intensive care unit. *Care Med*. 2000; 28 (1): 258-260.
8. ANGUS D C, CLERMONT G, KRAMER D J, LINDE-ZWIRB W T, PINSKY M R. Short-term and long-term outcome Prediction with the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II System after orthotopic liver transplantation. *Crit Care Med*. 2000; 28 (1): 50-56.
9. DAHN P, TUTTLE-NEWHALL J E, YOWELL C W, BYRNE R R, PRICE D T. Indications for surgical intensive care unit Admission of postoperative urologic patients. *Urology*. 2000; 55 (3): 334-348.
10. KOPERNAT, SCHULZ F. Relaparotomy in peritonitis: prognosis and treatment of patients with persisting intraabdominal infection. *Word J Surg*. 2000; 24 (1): 32-37.
11. LIPSETT P A, SWOBODA S M, DICKERSON J, et al. Survival and functional outcome after prolonged intensive care unit stay. *Ann Surg*. 2000; 231 (2): 262-268.
12. KATSARAGAKIS P, PAPADIMITROPOULOS K, ANTONAKIS P, STERGIPOULUS S, KONSTADOULAKIS M M, ANDROVLAKIS G. Comparison of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE-II) and Simplified Acute Score II (SAPS-II) scoring systems in a single Greek Intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000; 28 (2): 426-432.
13. CHANG R W S, JACOB S, LEE B, PACE N. Predicting deaths among intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 1988; 16: 34-42.
14. ROGER J, FULLER H D. Use of Daily Acute Physiology and Chronic Evaluation (APACHE-II) score to predict individual patient survival rate. *Crit Care Med*. 1995; 22: 1402-1405.
15. MC LEAN R F, TARSHIS J, MAZER C D, SZALAI J P. Death in two Canadian intensive care units: institutional differences and changes over time. *Crit Care Med*. 2000; 28 (1): 100-103.
16. ERWIN P J, LEWIS H, DOLAN S, et al. Lipopolysaccharide binding protein in acute pancreatitis. *Crit Care Med*. 2000; 28 (1): 104-109.

# Perspectivas prometedoras en la enfermedad cerebrovascular isquémica. Parte I: patogenia

## Promising perspectives in the ischemic cerebrovascular disease. Part I: pathogenesis

Servicio de Medicina Interna  
Hospital Manuel Ascunce Domenech  
Camagüey, Cuba

Pila Pérez R.  
Rodríguez López A. J.  
Pacheco Mejías A.  
Pila Peláez R.  
Barreras González I.

**FUNDACION MAPFRE MEDICINA**

**CURSOS Y REUNIONES CIENTÍFICAS  
2002**

Octubre	Actividades	Lugar	Organizado
Días 3 y 4	I Jornadas Internacionales de Salud Laboral del siglo XXI. Vigilancia de la salud <i>versus</i> reconocimientos médicos	C. R. Majadahonda	IMCL
Días 24 y 25	V Jornadas de Valoración del Daño Corporal	Madrid	IGS
Noviembre			
Días 14 y 15	XXIX Simposium Internacional de Traumatología y Ortopedia: Biomateriales, trasplantes e ingeniería tisular en cirugía ortopédica y traumatología	C. R. Majadahonda	IMTR

**RESUMEN**

Se realiza una revisión fisiopatológica de los diferentes aspectos que inciden en la enfermedad cerebrovascular isquémica, lo cual permitirá nuevas posibilidades terapéuticas en el futuro de esta enfermedad de gran morbi-mortalidad en el mundo.

**Palabras clave:** Enfermedad cerebrovascular isquémica, fisiopatología.

Pila Pérez R, Rodríguez López A J, Pacheco Mejías A, Pila Peláez R, Barreras González I  
Perspectivas prometedoras en la enfermedad cerebrovascular isquémica. Parte I: patogenia  
*Mapfre Medicina*, 2002; 13: 139-145

**Correspondencia:**  
Rafael Pila Peláez  
General Gómez, 452  
Camagüey  
CP-70100

**ABSTRACT**

A revision was conducted based on the pathophysiology of the various aspects that affect the ischemic cerebrovascular disease, which will enable new therapeutic possibilities of this disease in the future, that accounts for gran morbidity in the world

**Key words:** Ischemic cerebrovascular disease, pathophysiology.

Pila Pérez R, Rodríguez López A J, Pacheco Mejías A, Pila Peláez R, Barreras González I  
Promising perspectives in the ischemic cerebrovascular disease. Part I: pathogenesis  
*Mapfre Medicina*, 2002; 13: 139-145

**Fecha de recepción:** 20 de diciembre de 2000

Es un hecho real que hasta hace unos años no había podido ser probada con verdadera eficacia una determinada intervención terapéutica que pudiera modificar de forma relevante el curso de la enfermedad cerebrovascular isquémica, una vez iniciada la misma, con vista a reducir no sólo su mortalidad, sino también la incapacidad funcional que puede dejar como secuela (1).

Sin embargo esto ha motivado que en los últimos años se haya desencadenado en el mundo científico contemporáneo una verdadera revolución, con la perspectiva de modificar sustancialmente la conducta terapéutica en esta enfermedad, la cual en estos momentos está enfocada hacia los dos aspectos determinantes en la reducción de la extensión del infarto cerebral, que son (2):

1. Restitución rápida del flujo sanguíneo cerebral: la precocidad en el inicio del tratamiento a fin de lograr una rápida reperfusión es esencial para prevenir o limitar la necrosis neuronal y se considera actualmente un objetivo de primera magnitud en un paciente con isquemia cerebral.

2. Neuroprotección: consiste en el bloqueo de la cascada enzimática que tiene lugar durante la isquemia cerebral y que conduce a la muerte neuronal.

Para poder comprender las acciones de las diferentes intervenciones terapéuticas que podrían ser útiles en cada una de estas direcciones, es necesario revisar primeramente los aspectos fundamentales relacionados con la patogenia de la isquemia cerebral.

El infarto cerebral, ocasionado por una oclusión arterial aguda y la consiguiente caída del flujo sanguíneo cerebral (FSC) regional, se hace evidente morfológicamente entre las cuatro y seis horas de iniciado el evento isquémico y queda bien establecido alrededor de las 24 horas (3).

Las alteraciones de la viabilidad y del funcionamiento del tejido cerebral atraviesan por una serie de etapas que están en directa relación con la reducción del FSC a determinados niveles que se denominan umbrales críticos del FSC regional, que incluyen (4):

— Si el FSC es mayor de 20 ml/100 g de tejido cerebral/minuto: no hay alteraciones metabólicas y funcionales en tejido cerebral.

— Si el FSC cae a un nivel entre 15 y 18 ml/100 g de tejido cerebral/minuto: la actividad eléctrica falla y aparecen síntomas neurológicos, a éste se le denomina umbral de «fallo eléctrico».

— Si el FSC cae a un nivel entre 10 y 12 ml/100 g de tejido cerebral/minuto: se produce agota-

miento de las reservas energéticas celulares, a éste se le denomina umbral de «fallo energético».

Durante la ocurrencia de un evento isquémico se distinguen en la zona afectada dos áreas fundamentales (5):

1. Un área central de intensa isquemia, propensa a una muerte neuronal más precoz (zona de infarto cerebral central).

2. Una zona periférica, que rodea a la anterior con una menor reducción del FSC y en el que la perfusión es sostenida fundamentalmente a expensas de la circulación colateral, a la que se denomina «zona de penumbra isquémica», cuyas condiciones de flujo se ubican entre los umbrales de «fallo eléctrico» y «fallo energético»; y aunque es inactiva funcionalmente, es potencialmente recuperable si se restablece la perfusión en un período no muy prolongado. Esta área, inestable y dinámica, representa hoy en día el principal foco hacia donde se dirigen las vertientes terapéuticas actuales, con vistas a recuperar la integridad funcional de esta zona y evitar que pase a formar parte del área cerebral infartada.

### OCLUSIÓN ARTERIAL ISQUÉMICA

Es evidente que las oclusiones trombóticas de los vasos cerebrales constituyen el mecanismo fisiopatológico primordial, junto a los fenómenos embólicos y el vasoespasmo, en la génesis de los eventos isquémicos cerebrales (6).

En este proceso trombótico, las plaquetas desempeñan el papel primario, al formarse inicialmente el trombo blanco en el sitio de la lesión vascular, que a su vez representa la etapa previa de la constitución del coágulo o trombo rojo (6).

Las plaquetas que circulan por la sangre se mantienen inactivas por la acción de sustancias tales como el óxido nítrico y la prostaciclina (agentes antiagregantes plaquetarios producidos por el endotelio). Sin embargo ante determinadas situaciones ellas pueden ser activadas (7):

1. La lesión traumática del endotelio vascular determina la exposición de colágeno, el cual, al contactar con las plaquetas, produce su activación.

2. También el contacto con una placa de aterosclerosis grave, por rotura de la misma, con exposición del núcleo ateromatoso que determina activación de las plaquetas.

3. En ausencia de lesión endotelial puede haber también activación plaquetaria en estados de hipercoagulabilidad como son las coagulación in-

travascular diseminada (CID) y la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT).

En esta activación plaquetaria desempeñan un papel fundamental las glicoproteínas (GP) que están en la membrana plaquetaria, actuando como receptores e intervienen en la adhesión y agregación plaquetaria, al interactuar con los mecanismos activadores anteriores. Existen cuatro tipos de glicoproteínas (8):

1. GP Ia: receptor de colágeno.
2. GP Ib: receptor del factor Von Willebrand.
3. GP IIb/IIIa: receptor del fibrinógeno, fibronectina y factor Von Willebrand.
4. GP IV: receptor de trombospondina.

Cuando se produce esta activación ocurre una serie de cambios en la plaqueta (9):

1.º Cambios en su morfología: de una forma lisa, se transforma en una esfera con prolongaciones o pseudópodos, iniciándose la adhesión plaquetaria.

2.º Una vez activada la plaqueta, elementos de su citoplasma como los gránulos alfa y delta emigran hacia la membrana, produciendo la liberación en el plasma de su contenido, que incluye: adenosín difosfato (ADP), beta-tromboglobulina, factor IV plaquetario, serotonina, factor Von Willebrand y fibrinógeno; estas sustancias participan en una cascada de reacciones que terminan con la agregación plaquetaria.

Posteriormente se desencadena la cascada enzimática de los factores plasmáticos de la coagulación, interactúan para finalizar con la activación de la trombina que conduce a la formación de la malla de fibrina donde quedan atrapados los hematíes para formar el trombo rojo, en este proceso desempeñan un papel primordial los factores procoagulantes naturales del organismo, que se encuentran normalmente en equilibrio con los anticoagulantes naturales (7).

### Edema cerebral

Un elemento importante que contribuye a aumentar la zona de lesión cerebral es el edema cerebral, del cual se distinguen dos tipos (10):

1. Edema intracelular: relacionado con las alteraciones en los mecanismos intrínsecos celulares, sobre todo con las bombas iónicas de la membrana. Tiene mucha menor relevancia desde el punto de vista fisiopatológico.

2. Edema intersticial o vasogénico: es el más importante pues puede incrementar el peso del

cerebro hasta un 10%, pudiendo no sólo ocasionar herniaciones cerebrales que conducen a la muerte, sino que también contribuye a aumentar la zona de lesión cerebral. En su génesis intervienen dos elementos importantes:

a) Alteraciones de la barrera hematoencefálica y daño endotelial en la isquemia cerebral: determinada por la liberación de enzimas proteasas y metaloproteinasas que atacan la matriz extracelular de la pared capilar, alterando la permeabilidad capilar, las cuales son liberadas sobre todo durante la reperfusión, lo que determina que este edema sea tardío y aparezca mucho después que se inicia el evento isquémico, generalmente después de las primeras 24 horas (11).

b) Migración leucocitaria: cuando ocurre la isquemia cerebral y se produce el infarto cerebral, los leucocitos migran hacia la zona del infarto, contribuyendo al componente inflamatorio del mismo al formar parte del edema vasogénico. Esta migración es facilitada por su unión a receptores de adhesión de las células endoteliales, también hay receptores y contrareceptores en leucocito, plaquetas, células endoteliales y células musculares lisas; la expresión de estos receptores se produce como resultado de la isquemia a través de la acción de citocinas inflamatorias, trombina y/o radicales libres de superóxido. Estos receptores de adhesión incluyen selectinas, integrinas e inmunoglobulinas (ICAM-1 a ICAM-2) (12) (Figura 1).

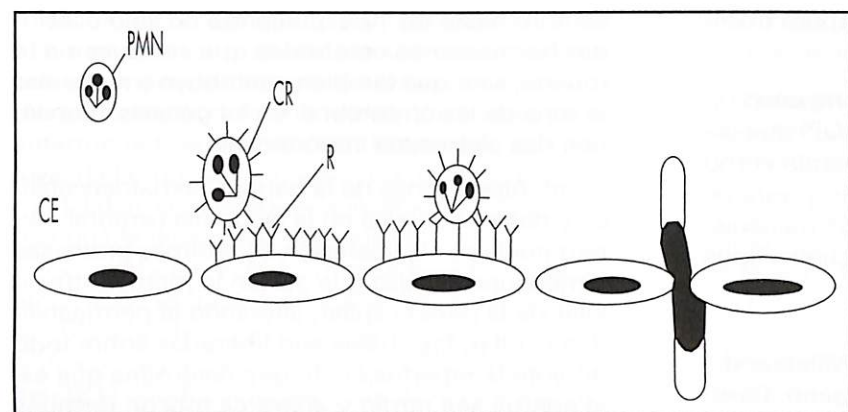
En estas dos direcciones relacionadas con la producción del edema vasogénico, actualmente se trabaja con la experimentación de productos que:

1. Inhiban las metaloproteínas y de esta forma disminuyan la permeabilidad capilar (11).

2. Inhiban los estimuladores del alza de los receptores de adhesión o bloqueen funcionalmente a estos receptores y de esta forma frenen la migración leucocitaria (13).

### DAÑO NEURONAL ISQUÉMICO

En la génesis del daño cerebral isquémico hay un grupo de factores que operan como una red con interrelaciones intrincadas y efectos superpuestos, en la que cada factor como causa menor contribuirá en su medida a que el efecto total, en conjunto, sea muy potente. Se considera actualmente que ninguno de ellos es dominante o controlador, es decir, se hace difícil un enfoque tera-



**Figura 1.** Adhesión y migración leucocitaria. PMN: leucocitos polimorfonucleares; CE: células endoteliales; R: receptores; CR: contrarceptores.

péutico verdaderamente eficaz en este sentido, pues cuando se controla uno de estos factores con una línea terapéutica, no se lograría una reducción o control importante del daño isquémico, ya que quedarían actuando el resto de los factores, entre los que se incluyen: excitocinas, calcio, radicales libres de oxígeno, endotelio activado, leucocitos, citoxinas, edema, factor de activación plaquetaria, plaquetas, eicosanodios, coagulación, endotelina, expresión genética alterada, óxido nítrico, acidosis, etc. (14) (Figura 2).

Entre los procesos neuronales desempeña un papel primordial la «excitotoxicidad», término acuñado por Olney, que se utiliza para describir las situaciones que activan de manera excesiva los receptores de glutamato causando lesión o muerte neuronal (15).

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio en el sistema nervioso central (SNC) de mamíferos; la activación de sus receptores desempeña un papel fundamental en el daño neuronal isquémico porque media la excitotoxicidad,

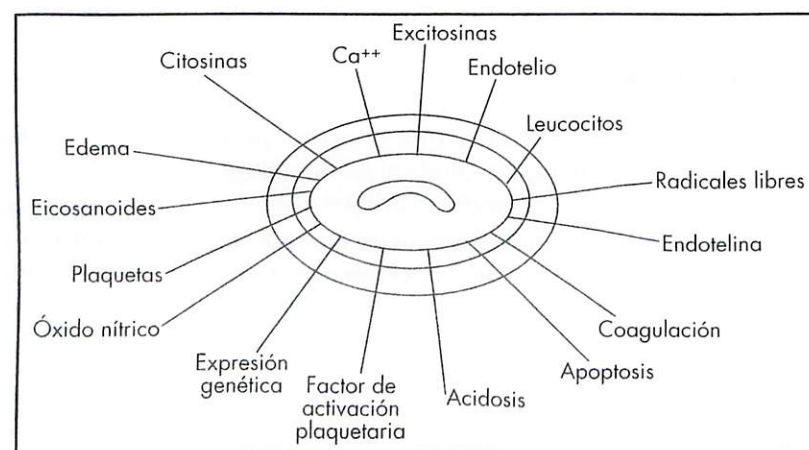
pues durante el proceso hipóxico-isquémico existe un exceso en la liberación de glutamato. Él va a actuar sobre dos tipos diferentes de receptores (16):

a) **Metabotrópicos:** metabólicamente vinculados a la proteína G y relacionados directamente al recambio de fosfatil inositol y posiblemente a otros sistemas de segundos mensajeros.

b) **Inotrópicos:** son canales permeables a cationes controlados por ligandos denominados según su agonista prototipo selectivo y así se clasifican en:

1. Receptores NMDA: N-metil-D-aspartato.
2. Receptores AMPA: ácido alfa-amino-hidroxil-5-metil-isoxazol propiónico.
3. Receptores KA: cainato.

Estos receptores se componen de diferentes unidades ensambladas para formar un canal permeable a iones, se han caracterizado cinco subunidades de receptores NMDA y de receptores AMPA (17).



**Figura 2.** Interrelación de factores de daño cerebral.

En tanto que los receptores NMDA tienen una permeabilidad selectiva para el calcio  $Ca^{++}$ , aunque se han descrito áreas con neuronas con receptores AMPA con una mayor permeabilidad al  $Ca^{++}$ , en dependencia de la composición de las subunidades del receptor (18).

Durante el evento isquémico hay liberación excesiva de glutamato que activaría a estos receptores, sobre todo los NMDA, lo que se traduce a su vez por un flujo tóxico interno de  $Ca^{++}$ , producido por un aumento de la permeabilidad de la membrana plasmática para este catión, lo que unido a la liberación de  $Ca^{++}$  de los almacenes intracelulares (mitocondrias y retículo endoplasmático) determinan un incremento notable en los niveles intracelulares de  $Ca^{++}$ . La toxicidad de este  $Ca^{++}$  intraneuronal está determinada por la activación que provoca sobre las proteincinasas, apoyando en un círculo vicioso una mayor entrada de  $Ca^{++}$  a través de la membrana plasmática.

También este  $Ca^{++}$  activa las proteasas, cinasas, fosfolipasas y nucleasas que inducen la muerte celular (19).

El empleo de los antagonistas de los receptores para el glutamato, sobre todo para los NMDA, puede prevenir el daño neuronal, conllevando un efecto neuroprotector. Sin embargo el problema fundamental de estos agentes estriba en que ellos ocasionan, como efectos colaterales importantes, coma y psicosis por el bloqueo total de los receptores de glutamato que producen.

La solución de este problema pudiera ser el uso de antagonistas parciales asociados o el desarrollo de fármacos más selectivos dirigidos a combinaciones específicas de subunidades o de fármacos específicos para bloquear la cascada de eventos posteriores a la activación del receptor NMDA y la elevación del  $Ca^{++}$  intracelular. Uno de los segundos mensajeros para el daño neuronal es el óxido nítrico (NO). El NO es un radical libre, ya que posee un electrón, que es sumamente reactivo y cuyas dianas biológicas intracelulares incluyen (21):

1. Anión superóxido  $O_2^-$ : NO se une con el  $O_2^-$  para formar el peroxinitrito que es una importante toxina neuronal.
2. Proteínas que contienen sulfuro de hierro y proteínas que contienen hierro (Fe): éstas constituyen enzimas respiratorias mitocondriales.

En la síntesis de NO participa el óxido nítrico sintetasa (NOS), del cual se han encontrado tres isoenzimas (22):

- a) Neuronal (NOS n).
- b) Endotelial (NOS e).

c) Inmunológica (NOS i).

Para disminuir la neurotoxicidad por NO se han empleado inhibidores de la NOS, pero por desgracia estos fármacos eran muy específicos y además de inhibir la NOSn, también lo hacían a la NOSe y de esta forma reducían también el NO vascular, que contrariamente al NO neuronal, tiene efecto beneficioso al producir vasodilatación, por lo que al inhibirse la NOSe se origina vasoconstricción y agravamiento de la isquemia. Actualmente se ensaya con fármacos que inhiben específicamente a la NOSn o a enzimas que están relacionados con el proceso de síntesis del NO neuronal (23).

El peroxinitrito y el óxido nítrico utilizan como neuromensajero al sistema de la guanilciclase para sus acciones tóxicas, que están dirigidas hacia la respiración mitocondrial, al inactivar enzimas mitocondriales: succinato deshidrogenasa, NADH deshidrogenasa y la adenosín trifosfatasa ATPasa mitocondrial y citocromo oxidasa.

También ellos activan la enzima nuclear poli ADP-ribosa sintetasa que consume el NAD y ARN, lípidos y proteínas, así como la reacción de nitración sobre los residuos de tirosina y de esta forma determina la inhibición de la actividad de las proteínas (21) (Figura 3). La toxicidad de los radicales libres de oxígeno es reconocida como un elemento relevante en el daño neuronal, existiendo varios factores que predisponen a la formación de los mismos (24):

1. Metabolismo rápido de las purinas en conversión de hipoxantina a xantina, y de xantina a ácido úrico que reduce el oxígeno ( $O_2$ ) para formar radical superóxido ( $O_2^-$ ).
2. La cascada de ácido araquidónico también puede ser otra fuente de radicales libres de oxígeno.
3. El incremento de la concentración de hierro libre derivado de la isquemia junto a la acidosis puede catalizar la formación de más radicales hidroxilos reactivos y tóxicos.

La isquemia completa puede limitar la formación de radicales libres por la ausencia de oxígeno, por esta razón la isquemia incompleta y la reperusión permiten suministrar el oxígeno requerido para la formación de los radicales libres (25).

Otras vías de señalización que intervienen en el daño neuronal isquémico incluyen la neurotropina y las citocinas.

La neurotropina es un elemento que proporciona aumento de la supervivencia al estimular la síntesis de proteínas, la reparación del DNA y la expresión de los depuradores de radicales libres. Después de la isquemia hay depresión de la vía

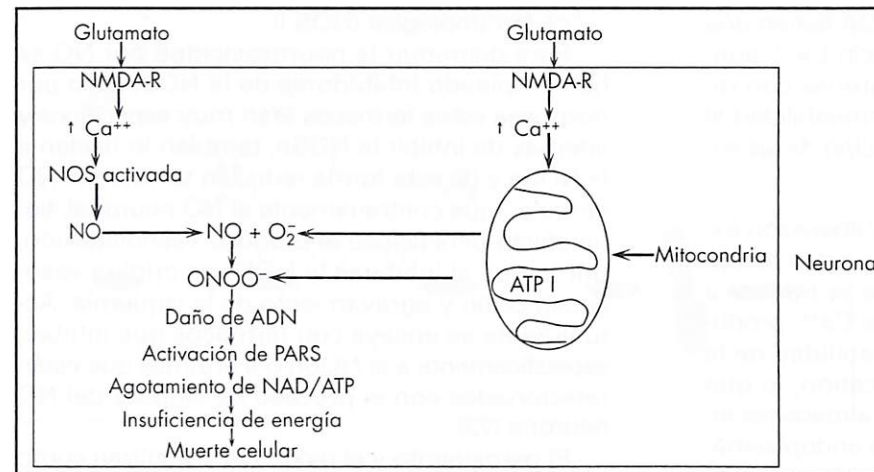


Figura 3. Daño neuronal por excitotoxicidad y óxido nítrico. NMDA-R: receptor NMDA; ONOO: peroxinitrito; PARS: poli ADP ribosa sintetasa.

de la neurotropina, por lo que disminuye su acción neuroprotectora (26).

Las citocinas pueden asumir la doble función neuroprotectora e inductora de muerte celular. Durante el evento isquémico en las neuronas vulnerables, las citocinas activan los mecanismos de muerte celular (13).

El zinc (Zn) ha probado ser también un agente que incrementa sus niveles intracelulares durante el evento isquémico por movimiento transináptico del mismo, confirmándose también su acción tóxica contribuyente a la muerte neuronal (5).

En las últimas décadas se reconoce que la disfunción mitocondrial es el evento clave en la cascada de reacciones que conducen al daño cerebral isquémico, esto se debe a que las mitocondrias suministran la principal porción de ATP producido por la oxidación de la glucosa. Después de un episodio isquémico transitorio hay una insuficiencia mitocondrial reversible por la falta de saturación con oxígeno de la enzima de la cadena respiratoria (citocromo oxidasa), aunque cuando se vuelve a suministrar el oxígeno el defecto funcional se corrige. La situación es diferente después de un período prolongado de isquemia; en estas condiciones el defecto funcional se transforma en daño estructural de la mitocondria, el cual consiste en la descomposición del esqueleto de lípidos de las membranas mitocondriales dependiente de fosfolipasa A2. También hay daño a los complejos respiratorios, es decir, a componentes proteicos esenciales de las membranas mitocondriales. Estos daños se deben a peroxidación lipídica de la membrana y a oxidación de las proteínas de los complejos respiratorios, ambos son causados por especies reactivas de oxígeno (radicales libres), ellos se van a producir fundamentalmente duran-

te la reperfusión, después de un episodio isquémico prolongado (27).

Un mecanismo importante en el daño mitocondrial es ocasionado por el flujo interno de  $Ca^{++}$ , con su consiguiente acúmulo intramitocondrial, que determina activación sostenida del poro de transición de la permeabilidad mitocondrial (TPM), lo que ocasiona grave disfunción mitocondrial, la mitocondria deja de producir ATP y se convierte en fuente de radicales libres y se produce la muerte celular (muerte celular retardada) que ocurre durante la reperfusión (28).

Se experimenta con la ciclosporina A que puede actuar como inhibidor de poro TPM (28).

En los eventos isquémicos cerebrales, la muerte neuronal ocurre no sólo durante el período de caída del FSC, si no también durante la reperfusión, y atendiendo a los cambios morfológicos encontrados en ella se distinguen dos tipos de procesos: necrosis y apoptosis (29).

La necrosis, también llamada necrosis eosinofílica, se caracteriza por cambios citoplasmáticos más precoces, que son ocasionados por la pérdida de integridad de la membrana citoplasmática con hinchazón del citoplasma celular. Estos cambios citoplasmáticos preceden a la rotura de núcleos picnóticos en múltiples fragmentos con encogimiento celular (cariorrhexis) que ocurre en la última etapa de la necrosis (29).

Aunque la muerte neuronal postisquémica ocurre a través de vías añadidas o combinaciones de necrosis y apoptosis, la necrosis neuronal eosinofílica es observada en la muerte neuronal precoz, sobre todo en las neuronas selectivamente vulnerables del cerebro; mientras que la apoptosis, identificada por primera vez por Flemige en 1885, en los últimos años ha adquirido cada vez más importancia en diferentes variantes de en-

fermedades humanas, y se observa como un evento tardío durante un episodio isquémico, muchas veces en relación directa con la reperfusión (29).

La apoptosis se caracteriza porque los cambios nucleares, consistentes en encogimiento y fragmentación nuclear, preceden a los cambios citoplasmáticos que incluyen dilatación del retículo endoplasmático, encogimiento de la célula y formación de yemas citoplasmáticas que dan lugar a los cuerpos apoptóticos (30).

Como puede reconocerse, la necrosis en su última etapa puede confundirse con la apoptosis, siendo identificados hoy en día a través de procesos enzimáticos: la desoxinucleotidil transferasa terminal (tdt) y la polimerasa de ADN (30).

De esta forma hemos expuesto hasta aquí los principales elementos que condensan los avances en el conocimiento profundo de los mecanismos fisiopatológicos que han sido obtenidos en los últimos años y que han permitido el desarrollo de nuevas posibilidades terapéuticas con un futuro promisorio en el tratamiento de la enfermedad cerebrovascular isquémica.

## BIBLIOGRAFÍA

- MOSTACERO E. Neurotoxicidad, neuroprotección y ventana terapéutica en la isquemia cerebral. *Rev Neurol.* 1999; 29 (6): 513-514.
- FISHER M. Characterizing the target of acute stroke therapy. *Stroke.* 1997; 28: 866-872.
- GARCÍA J. The evolution of brain infarcts. A review. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1992; 51: 387-393.
- MARTÍNEZ-VILA E, IRINA-SIEIRA P, GALLEGU-CULLERÉ J. Situación actual de la neuroprotección en el ictus. *Rev Neurol.* 1999; 29 (6): 526-536.
- ROBERSON J, NOWAK T. *Fronteras en la enfermedad cerebrovascular. Mecanismos, diagnóstico y tratamiento.* Barcelona: Futura Publishing Company Inc, 1999; 2-10.
- GOLDSZMIDT A, WITY K T. Recent advances in stroke therapy. *Curr Opin Neurol.* 1998; 11: 57-64.
- PULSINELLI W. Pathophysiology of acute ischemic stroke. *Lancet.* 1992; 339: 533-536.
- HARKER L. Therapeutic inhibition of platelet function in stroke. *Cerebrovasc Dis.* 1998; 8 (suppl 5): 8-18.
- GARCÍA J, LIU K, YOSHIDA Y. Influx of leukocytes and platelets in an evolving brain infarct. *Am J Patol.* 1994; 144: 188-199.
- ONAL M, FISHER M. Acute stroke therapy, a clinical overview. *Eur Neurol.* 1997; 38: 141-154.
- CLARK R, LEE E, WHITE R. Reperfusion following focal stroke hastens inflammation and resolution of ischemic injury. *Brain Res Bull.* 1994; 35: 387-392.
- FRENETTE P, WAGNER D. Adhesion molecules. Part I. *N Engl J Med.* 1996; 334: 1526-1529.
- PANTONIL L, SARTI C, INZITARI D. Cytokines and cell adhesion molecules in cerebral ischemia: experimental basis and therapeutic perspectives. *Arterioscler Thromb Vas Biol.* 1998; 18: 503-513.
- MUIR K, GROSET D. Neuroprotection for acute stroke. Making clinical trials work. *Stroke.* 1999; 30: 180-182.
- MODY I, MAC DONALD J F. NMDA receptor-dependent excitotoxicity. The role of intracellular  $Ca^{++}$  release. *Trends Pharmacol Sci.* 1995; 16: 356-359.
- CHOI D, LOBNER D, DUGAN L. Glutamate receptor-mediated neuronal death in the ischemic brain. In: Hu (ed), *Ischemic Stroke: from basic mechanisms to new drug development.* Basel: Karger, 1998; 2-13.
- GINSBERG M. Neuroprotection in brain ischemia- an update. Part I. *Neuroscientist.* 1995; 60: 95-103.
- LIPTON S, ROSENBERG P. Mechanisms of disease. Excitatory aminoacids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med.* 1994; 330: 613-622.
- KRISTIAN T, SIESJO B. Calcium in ischemic cell death. *Stroke.* 1998; 29: 705-718.
- ZINVIN J. Neuroprotective therapies in stroke. *Drugs.* 1997; 54 (suppl 3): 83-89.
- DAWSON D. Nitric oxide and focal cerebral ischemia. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1994; 6: 299-324.
- SAMDANI A, DAWSON T, DAWSON D. Nitric oxide synthase in model of focal ischemia. *Stroke.* 1997; 28: 1283-1288.
- NISHIKAWA T, KIRSCH J, KOEHLER R, MIYABE M, TRYSTMAN R J. Nitric oxide synthase inhibition reduces caudate injury following transient focal ischemia in cats. *Stroke.* 1994; 25: 877-885.
- CHAN P. Role of oxidants in ischemic brain damage. *Stroke.* 1996; 27: 1124-1129.
- SCHMIDLEY J. Free radicals in central nervous system ischemia. *Stroke.* 1990; 21: 1086-1090.
- LEWIN G, BARDE Y. Physiology of neurotrophins. *Annu Dev Neurosci.* 1996; 19: 289-317.
- DUGAN L, SENSIN S, CANZONIERO L. Mitochondrial production of reactive oxygen species in cortical neurons following exposure to N-methyl-D-aspartate. *J Neurosci.* 1995; 15: 6377-6388.
- FISHER M, GARCÍA J. Evolving stroke and the ischemic penumbra. *Neurology.* 1996; 46: 884-888.
- FERRER I. Mecanismo de muerte neuronal en la isquemia cerebral. *Rev Neurol.* 1999; 29 (6): 515-521.
- BUJA L, EIGENBRODT M, EIGENBRODT E. Apoptosis and necrosis. Basic types and mechanisms of cell death. *Arch Pathol Lab Med.* 1993; 117: 1208-1214.

# Peritonitis espontánea por *Rhodococcus equi*

## Presentation of one case of spontaneous peritonitis by *Rhodococcus equi*

Hospital Universitario de GC Dr. Negrín  
Las Palmas de Gran Canaria

Suárez-Ortega S.  
Artiles Vizcaíno J.  
Medina Guerra C.  
Arkuch Saade M. E.

### RESUMEN

Una mujer de 79 años ingresó en nuestro hospital para evaluación de distensión abdominal y cuadro constitucional. Se objetivó ascitis y cavernomatosis portal por ecografía, revelando el cultivo del líquido ascítico crecimiento de *Rhodococcus equi*. A pesar del tratamiento experimenta deterioro, y tras éxitus se realiza necropsia, que demuestra carcinoma pancreático extenso. Se comenta la rareza de la infección peritoneal por *Rhodococcus equi* y la insistencia de la literatura en considerar a este germen como contaminante.

**Palabras clave:** Peritonitis espontánea, *Rhodococcus equi*.

Suárez-Ortega S, Artiles Vizcaíno J, Medina Guerra C, Arkuch Saade M E  
Peritonitis espontánea por *Rhodococcus equi*

Mapfre Medicina, 2002; 13: 146-148

### Correspondencia:

Saturnino Suárez Ortega  
Urbanización El Arco, 16  
La Atalaya  
35307 Santa Brígida. Las Palmas

### ABSTRACT

A woman of 79 years old was admitted at our hospital for evaluation of abdominal distension and constitutional syndrome. Ascitis and thrombosis of the portal vein was watched in the ultrasonic study, and *Rhodococcus equi* grew in the culture of ascitic fluid. In spite of the treatment she experiences deterioration, and after she passes away and autopsy was made, it demonstrates excessive pancreatic carcinoma. We comment the scarcity of the peritoneal infection by *Rhodococcus equi* and the bibliography overvalues in considering to this bacteria like polluting agent.

**Key words:** Spontaneous peritonitis, *Rhodococcus equi*.

Suárez-Ortega S, Artiles Vizcaíno J, Medina Guerra C, Arkuch Saade M E  
Presentation of one case of spontaneous peritonitis by *Rhodococcus equi*  
Mapfre Medicina, 2002; 13: 146-148

**Fecha de recepción:** 24 de abril de 2001

### INTRODUCCIÓN

La peritonitis espontánea (PE) se caracteriza por la presencia de infección peritoneal en ausencia de un foco por contigüidad. En relación con el *Rhodococcus equi* (RE) esta infección sólo ha sido detectada en dos ocasiones en la bibliografía investigada (MEDLINE, 1960-2001) (1, 2). Se presenta un caso de PE por RE asociada a carcinoma de páncreas y cavernomatosis de la porta.

### CASO CLÍNICO

Mujer de 79 años que ingresa por dolor abdominal difuso y febrícula. En los seis meses previos había experimentado progresiva distensión abdominal y síndrome constitucional. A la exploración clínica se objetiva discreta palidez y abdomen blando, depresible, con ascitis moderada. Rx PA de tórax con cardiomegalia. Ecografía abdominal con engrosamiento de pared del colon descendente, abundante ascitis, imagen portal sugestiva de cavernomatosis de la porta y esplenomegalia. Rectosigmoidoscopia normal. Antígeno carcinoembrionario y alfafetoproteína normales. Leucocitos 3.500/mm<sup>3</sup>; proteínas totales de 59,3 gr/l; resto de analítica general sin datos relevantes; líquido ascítico turbio: 580 leucocitos (90% mononucleares, 10% polinucleares), proteínas totales de 28 gr/l, glucosa 108 mg/dl, colesterol de 51 mg/dl, triglicéridos de 113 mg/dl y adenosina desaminasa de 10 U/l (valor normal hasta 45 U/l). Citologías del líquido ascítico negativas para malignidad con criterios de reacción inflamatoria crónica. Tras paracentesis evacuadora se inicia tratamiento con analgesia, diuréticos y ceftriaxona. El primer cultivo del líquido ascítico, en medio aerobio, fue positivo para RE. La sensibilidad a la ceftriaxona fue indeterminada. El cultivo control practicado al décimo día de antibioterapia fue negativo. A pesar de ello continúa el deterioro y fallece, revelando la necropsia cavernomatosis de la porta, carcinoma pancreático extenso y lesiones isquémicas en colon descendente. No se encontraron metástasis a nivel peritoneal, pero sí en hilio hepático y micrometástasis hepáticas.

### DISCUSIÓN

El RE es una bacteria grampositiva, perteneciente al género *Rhodococcus*. Con las mycobac-

terias y nocardias comparte la positividad a la tinción de Ziehl-Nielsen y el producir una clínica de carácter crónico. Su hábitat habitual es el suelo y desde él, a través de la alimentación, lo adquieren los animales herbívoros, detectándose fácilmente en sus heces (3). Aunque el RE ha sido sobrealorado como contaminante (4), la reciente epidemia de SIDA y otros estados de inmunosupresión han demostrado que es un agente etiológico oportunista con elevada frecuencia (5, 6). Varias comunicaciones recientes de infecciones por RE en territorio español (7, 8) sugieren que es un germen que se debe considerar en nuestro medio en las infecciones de pacientes inmunocomprometidos. La presencia de una neoplasia pancreática y leucopenia determinaron la inmunodepresión en este caso. La mucosa colónica alterada podría haber facilitado la llegada del RE desde la luz colónica hasta el peritoneo.

Por tratarse de un germen de crecimiento intracelular lo habitual es que la respuesta clínica a los betalactámicos sea mala, si bien se han descrito aceptables niveles de respuesta con este grupo de antibióticos, a pesar de no tener un antibiograma favorable (9). La pauta más recomendada, en base a estudios realizados en animales, es la asociación de eritromicina y rifampicina durante dos meses (10). La negatividad de un segundo cultivo del líquido ascítico sugiere que haya habido respuesta a la ceftriaxona en este caso.

Los siguientes datos justifican el diagnóstico de PE por RE

1. Clínica compatible.
2. Reacción inflamatoria peritoneal de carácter crónico.
3. Presencia de un foco (mucosa colónica alterada), capaz de infectar por contigüidad o a través de la vía linfática o hemática el peritoneo.
4. Inmunidad alterada por neoplasia pancreática extensa y cavernomatosis de la porta.

### BIBLIOGRAFÍA

1. FRANKLIN D B, YIUNG J J, HAWKIN S S. Corynebacterium equi peritonitis in a patient receiving peritoneal dialysis. *South Med J*. 1989; 82: 1046-1047.
2. PELOUX Y, DURAND J M, FOSSE T. Peritonite a Corynebacterium (*Rhodococcus*) equi chez un cirrhotique. *Sem Hop Paris*. 1985; 61: 2441-2442.
3. BARTON M D, HUGHES K L. Ecology of *Rhodococcus equi*. *Vet Microbiol*. 1984; 9: 65-76.
4. VESTBO J, LUNDGREN J D, GAUB J, RODER B, GUTSCHIK E. Severe *Rhodococcus equi* pneumonia: case report and literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1991; 10: 762-768.

5. VERVILLE T D, HUYCKE M M, GREENFIELD R A, FINE D P, KUHLS T L, SLATER L N. Rhodococcus equi infections of humans 12 cases and review of the literature. *Medicine*. 1994; 73: 119-132.
6. BROWN A E. Other corynebacteria and Rhodococcus. En: G L Mandell, J E Bennett, R Dolin (eds), *Principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone, 1994; 4.ª ed, 1872-1880.
7. ARRIZABALAGA J, IRIBARREN J A, GARDE C, RODRÍGUEZ ARRONDO F J, GARCÍA ARENZANA J M, IDÍGORAS P. Rhodococcus equi en pacientes con infección por el VIH: dos nuevos casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1992; 10: 211-215.
8. DE QUIROS J F, TELENTI M, FLEITES A, MORENO TORRICO A, FIGUEROA E. Neumonía por Rhodococcus equi en un paciente afecto de síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Med Clin (Barc)*. 1991; 96: 541-543.
9. NORDMAN P, KELLER M, ESPINASSE F, RONCO E. Correlation between antibiotic resistance, phage-like particle presence, and virulence in Rhodococcus equi human isolates. *J Clin Microbiol*. 1994; 32 (3): 377-383.
10. HILLIDGE C J. Use of erythromycin-rifampin combination in treatment of Rhodococcus equi pneumonia. *Vet Microbiol*. 1987; 14 (3): 337-342.

### XIII Congreso Nacional de Salud Laboral en la Administración Pública

Cáceres, 2-4 de octubre de 2002

**Organizado por:**

Sociedad Española de Salud Laboral en la Administración Pública

(S.E.S.L.A.P.)

Junta de Extremadura

Secretaría del Congreso:

Foro Formación y Publicaciones Extremadura, S.L.  
C/ Jesús Delgado Valhondo, 1A

1005 Cáceres

Tel.: 927 23 92 22 - Fax: 927 23 61 71

E-mail: foroformacion@terra.es

### Societat Catalana de Seguretat i Medicina del Treball XIV Premio

Colabora: Fundació Mutua Universal

— Tema: Salud Laboral.

— El Premio está dotado con 4.500 Euros.

— Los trabajos se enviarán antes del 25 de octubre de 2002 a la Societat Catalana de Seguretat i Medicina del Treball.

**Información:**

Sociedad Catalana de Seguridad

i Medicina del Treball

C/ Tapinería, 10 pral.

08002 Barcelona

Tel.: 93 310 11 44

Fax: 93 310 52 30

E-mail: scsmt@arrakis.es

http://arrakis.es/~scsmt

### VI Jornadas de Patología Ocupacional Respiratoria

Barcelona,

11 y 12 de noviembre de 2002

**Información e inscripciones:**

Servei de Pneumologia

Hospital General Vall d'Hebron

Passeig Vall d'Hebron, 119-129

08035 Barcelona

Tel.: 93 274 61 57

Tel. y fax: 93 274 60 83 (de 8,00-17,00 h.)

### 10èmes Journées Lyonnaises de Chirurgie du Genou Le Genou du Sportif

Lyon, 10-12 Octobre 2002

**Secretaría:**

A.L.R.M. (Nataly Revel)

c/o Centre Livet - 8, rue de Margnolles

69300 Caluire - Lyon (F)

Tel.: 00 33 (0) 472 07 62 22

Fax: 00 33 (0) 472 07 06 66

E-mail: alrm@wanadoo.fr

www.lyon-genou.com

Sr. Director:

Pensamos que es gran interés para todos los profesionales de la salud realizar unas puntualizaciones sobre la valoración preoperatoria a nivel general. Esta abarca el conjunto de pruebas analíticas, exploraciones complementarias y valoración clínica de todo paciente que va a ser sometido a una intervención quirúrgica.

Con ello pretendemos la optimización clínica del paciente para que esté en las mejores condiciones de ser operados y anestesiado.

Todos coincidimos en que la finalidad básica y fundamental de toda valoración preoperatoria es: mejorar el estado previo del paciente, planificar la conducta a seguir, transmitir una información adecuada al mismo y obtener el consentimiento informado, para así, de esta manera, reducir la morbi-mortalidad preoperatorias (1).

Numerosos estudios realizados describen una práctica preanestésica común y extrapolable a numerosos centros y servicios hospitalarios. Radiografía, electrocardiograma, Hb-Hto, coagulación, glucemia, creatinina e iones se solicitan casi siempre en más del 60% de los pacientes (1). Esta unanimidad en la solicitud de pruebas coincide también con el inconveniente de que el anestesiólogo que las realiza no es habitualmente el que decide la planificación del acto anestésico (presión asistencial).

Asimismo, parece relevante que a pesar de la batería de pruebas complementarias que podemos solicitar, la práctica habitual anestésica queda poco o nada condicionada a ello, sujetándose sólo a cambios en menos del 1,2% de los casos (no modificación del plan anestésico) (2).

Debemos insistir en el desarrollo de un protocolo selectivo de valoración preanestésica, que aunque suponga un verdadero reto, sea realizable a través de un enfoque multidisciplinario (dirección, programación, servicios...) (1).

Numerosos trabajos y citas bibliográficas (3) aconsejan que la solicitud de pruebas complementarias se ciñan única y exclusivamente a datos objetivos recogidos por la exploración física y la historia clínica. La solución al problema pasa evidentemente por una buena anamnesis y exploración clínica de todo paciente que vaya a ser intervenido. Sin embargo, a todo ello se añade en la actualidad una presión médico-legal sobreañadida (demandas judiciales). La falta de valoración preanestésica o complementación de datos es una de las causas más frecuentes de demanda. La piedra angular debe ser la historia clínica y la exploración. Los análisis de sangre, radiografías y demás pruebas complementarias deben de solicitarse cuando estén específicamente indicados. La bibliografía, como bien aclara el artículo, apoya esta práctica evitando aumentar costes, obtener falsos positivos y evidentemente molestias al paciente.

Nuestra especialidad sufre una presión médico-legal importante (tal como lo refleja la encuesta) objetiván-

dose una gran diferencia generalizada y lo que realmente realizamos (4). ¿Podemos desembocar en una verdadera medicina defensiva? La utilización indiscriminada de pruebas complementarias y el temor a demandas judiciales así lo manifiestan. Del triángulo médico-científico, legal-judicial y coste-económico debe surgir una actuación consensuada que permita dirigir la consulta preanestésica a cauces más racionales.

El enfoque multidisciplinario y la comunicación entre servicios es prudente y necesaria. El consenso, la aceptabilidad general de las pruebas y la cobertura legal racional deben evitar situaciones que alteren la evidencia clínica y científica. Con todo ello, nuestro reto debe ser el acuerdo general y consensuado, estableciéndose unas bases más racionales de actuación preoperatorias, que nos permitan planificar la anestesia y valorar los riesgos sobreañadidos.

En conclusión, el objetivo global de la valoración preoperatoria y/o anestésica es disminuir la morbi-mortalidad perioperatoria. Con ello conseguimos familiarizarnos con la patología médico-quirúrgica del paciente, establecer una estrecha relación médico-paciente, obtener el consentimiento informado del paciente y elaborar un plan anestésico adecuado al tipo de intervención (traumatología, cirugía ortopédica, etc.).

La entrevista con el paciente debe ser el pilar fundamental. La anamnesis cuidadosa, la revisión sistemática de todos sus antecedentes médico-quirúrgicos y una exploración física pertinente deben constituir los cimientos que nos permitan consultar con otras especialidades (cardiología, neumología, etc.), solicitar pruebas complementarias (radiografías, RMN, etc.) en la elaboración del plan anestésico-quirúrgico.

### BIBLIOGRAFÍA

1. VILARASAU FARRÉ J, MARTIN-BARANERA M, OLIVA G. Encuesta sobre la valoración preoperatoria en los centros quirúrgicos catalanes (I). ¿Cuál es la práctica preoperatoria? *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2001; 48: 4-10.
2. ESCOLANO, ALONSO J, GOMAR C, SIERRA P, CASTILLO J, CASTAÑO J. Utilidad de la radiografía preoperatoria de tórax en cirugía electiva. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 1994; 41: 7-12.
3. ROIZEN M. Evaluación preoperatoria. En: R D Miller (ed), *Anestesia*. Barcelona: Ediciones Doyma, 1993; 675-701.
4. OLIVA G, VILARASAU FARRÉ J, MARTIN-BARANERA M. Encuesta sobre la valoración preoperatoria en los centros quirúrgicos catalanes (II). ¿Cuál es la actitud y la opinión de los profesionales implicados? *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2001; 48: 11-16.

Dr. J. García Romero\*

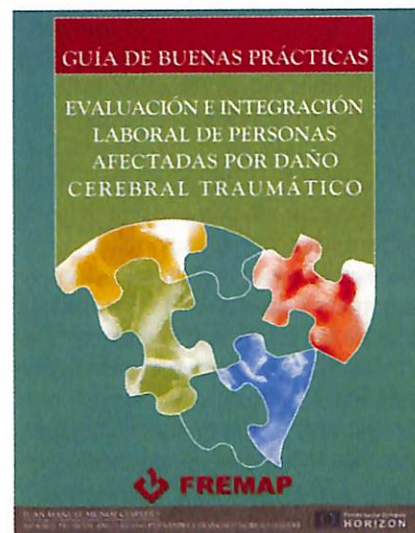
Dra. B. Fernández Abascal\*

Dr. F. Sánchez Carrillo\*\*

Dr. M. Gil Fernández\*\*

\* Hospital de Vinaroz (Castellón)

\*\* Hospital General de Huelva



**GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS.  
EVALUACIÓN E INTEGRACIÓN  
LABORAL DE PERSONAS  
AFECTADAS POR DAÑO  
CEREBRAL TRAUMÁTICO**

J. M. MUÑOZ CÉSPEDES  
Edita: FREMAP  
Año 2002, págs. 112

El interés del Centro de Prevención y Rehabilitación FREMAP (Majadahonda, Madrid) por contribuir al mejor tratamiento y ayuda a las personas afectadas por problemas de daño cerebral no es reciente. Integrado en la red asistencial de FREMAP, Mutua de Accidentes de Trabajo y Enfermedades Profesionales de la Seguridad Social n.º 61, institución con más de 70 años de historia y dedicación a los accidentes de trabajo y enfermedades profesionales en nuestro país, viene aportando cuantos medios profesionales y técnicos son posibles al tratamiento de los traumatismos craneales (TEC) como consecuencia de las contingencias citadas. Fruto del esfuerzo y dedicación durante estos años es la presente publicación.

Desde 1994, el Centro de Prevención y Rehabilitación FREMAP, junto con el Área de Neurociencias de la Fundación MAPFRE Medicina, promueve reuniones anuales sobre Daño Cerebral Traumá-

tico y Calidad de Vida, abordando los problemas mediante programas monográficos con un enfoque profesional transdisciplinar. Entre éstas destacamos: daño cerebral traumático, neuropsicología y calidad de vida, tumores cerebrales, demencias, cerebro y lenguaje, epilepsia, cerebro y salud mental, neuropsicología infantil, etc. Como refrendo a estas actividades, la Fundación MAPFRE Medicina constituyó la citada Área de Neurociencias, concede anualmente becas para la investigación y estudio de los problemas que afectan al cerebro, financia el trabajo de la Unidad de Neurociencias en la Clínica Puerta de Hierro de Madrid y, finalmente, edita monografías y números específicos de su revista *MAPFRE Medicina* sobre estos problemas.

Aún así, el daño cerebral traumático y los problemas que origina continúan multiplicándose como resultado de muy diversas contingencias. Por ello, nuestro compromiso ha de proseguir con más ánimo, decisión y fuerza, estructurándose sobre nuevas inquietudes y aportaciones, y con mayor firmeza sobre el trabajo responsable y bien hecho. Con este fin se ha escrito la presente *Guía de Buenas Prácticas para la Evaluación e Integración Laboral de Personas Afectadas por Daño Cerebral Traumático*, fruto del trabajo de investigación realizado por el doctor Juan Manuel Muñoz Céspedes, profesional de referencia en la neuropsicología de nuestro país.

Dichos trabajos se realizaron en el Centro de Prevención y Rehabilitación FREMAP, dentro del marco del Proyecto STELA, de la Iniciativa Comunitaria Empleo HORIZON-INTEGRA del Fondo Social Europeo, que comprendió el período 1997-2000, con el patrocinio del IMSERSO-Instituto de Migración y Servicios Sociales del Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, y la participación de AS-

PAYM de Castilla y León, el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, la Fundación AME, el Centro Nacional de Paraplégicos de Toledo y el Centre D'Activité de Jour de L'ADAPT de París (Francia).

La participación de nuestro Centro en el Proyecto STELA ha hecho posible el intercambio de experiencias entre profesionales de muy diversas instituciones y centros europeos de rehabilitación, mejorando con ello la formación, inquietudes y aportaciones de nuestros profesionales, que se han enriquecido con los conocimientos y experiencias de los demás.

Esta Guía persigue promover y facilitar la rehabilitación profesional de cuantas personas sufren daño cerebral traumático, uno de los retos más ilusionantes para los profesionales. Si complejos son los problemas que ocasionan el daño cerebral, más aun lo son cuando, tratándose con frecuencia a personas jóvenes, éstas se encuentran abocadas a permanecer el resto de sus días segregadas, sin posibilidades de participación social mediante el desempeño de un trabajo normalizado, de la forma que estuviese técnicamente indicada: empleo ordinario, empleo con apoyo, empleo protegido, etc., o en cualquier otro espacio socio-laboral que se cree para los afectados. En todo caso, las instituciones y los profesionales debemos promover y contribuir a su preparación laboral.

Lograr un trabajo, mantenerlo y progresar en él, como asiste la igualdad de oportunidades y el derecho a cualquier ser humano, ha de ser el objetivo de cuantos trabajamos en la rehabilitación del daño cerebral traumático. En este sentido, esperamos que esta Guía sea una herramienta de consulta y orientación cuyo contenido contribuya al logro del fin último de todo proceso de rehabilitación: el retorno a la integración y participación social mediante el trabajo

de la persona, derecho inalienable de todo ser humano.

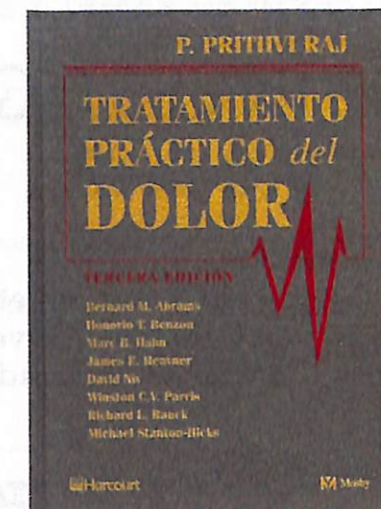
La experiencia en el Centro de Rehabilitación FREMAP en el tratamiento del daño cerebral traumático es alentadora. Se ha conseguido la readaptación profesional en determinados casos, en otros nos hemos encontrado con problemas de difícil superación que representan, para todos nosotros, sin duda, un reto profesional.

Deseamos pues que esta publicación sea útil y eficaz para cuantos profesionales e instituciones se esfuerzan a diario por mejorar las posibilidades de readaptación profesional y, en definitiva, por lograr mayores cotas de vida de los pacientes y de sus familias.

Distribución gratuita, previa solicitud escrita a:

Centro de Prevención y  
Rehabilitación FREMAP  
Servicio de Readaptación  
Profesional  
Ctra. Pozuelo-Majadahonda,  
km. 3,500  
28220 Majadahonda  
(Madrid)

F. Moreno Bellido  
A. Ruano Hernández



**TRATAMIENTO PRÁCTICO  
DEL DOLOR**

P. PRITHVI RAJ  
3.ª edición  
Editorial Harcourt  
Año 2002

El libro en su tercera edición se ha convertido en un clásico para los estudiosos del dolor; el actual ha integrado y rehecho sus capítulos, incluyendo temas como el tratamiento del dolor en el espacio exterior, el dolor geriátrico y la formación de especialistas.

La incorporación de más de 100 expertos no ha supuesto una pérdida en la claridad y en la uniformidad del texto, destacando el indudable concepto pe-

dagógico y docente de todos ellos, facilitada por la amplia bibliografía que figura al final de cada capítulo. Han incorporado, de gran importancia en los momentos actuales, un capítulo sobre los aspectos económicos de la medicina del dolor, en el que se analizan los principios de coste-eficacia con relación a las tendencias existentes en todos los países de la medicina basada en los resultados.

La obra está dividida en nueve partes, en las que desde las consideraciones generales hasta el apéndice final se efectúa una amplia y minuciosa descripción de conceptos, definiciones, indicaciones, contraindicaciones y seguimientos en estas unidades de tratamiento del dolor que se han impuesto en los actuales centros sanitarios.

Los cuadros, gráficos, esquemas y reproducciones de diagnóstico por imagen, así como la impresión, facilitan una cómoda lectura y comprensión por parte del lector. Como indica el Dr. Raj en el Prefacio, el texto tiene una audiencia diana que son los especialistas en formación. Sin embargo, consideramos que es útil para los especialistas y todas las unidades del dolor que están en funcionamiento.

**27º Congreso Internacional  
de Salud en el Trabajo**

Iguassu Falls (Brasil), 23-28 de febrero de 2003

Secretaría del Congreso:  
Av. Cândido de Abreu, 200 Galeria - sala 6  
CEP 80530-902 Curitiba-Pr-Brazil  
Tel.-fax: (55 41) 353 67 19  
E-mail: icoh2003@icoh2003.com.br  
www.icoh2003.com.br



## BECAS DE INVESTIGACIÓN 2002-2003

Se convocan **53 Becas de Investigación**, con el objetivo de facilitar un apoyo económico para la realización de trabajos de investigación en el campo de las Ciencias de la Salud

### REQUISITOS

1. Estar en posesión del título de licenciado de una universidad española o extranjera siempre que, en este último caso, se encuentre legalmente convalidado en España.
2. Carta o certificación con la que se acredite suficientemente la vinculación con un centro de investigación o universidad para la adecuada realización del proyecto.
3. Ser ciudadano español o de la Unión Europea, residente en España.

### CONDICIONES GENERALES

1. El importe de la beca será de 9.000 EUROS.
2. La duración será de un año.
3. Para optar a la concesión de becas, se habrá de remitir la documentación indicada por correo certificado hasta el 15 de octubre de 2002 a la dirección de la Fundación MAPFRE Medicina, Ctra. Pozuelo a Majadahonda, s/n, 28220 Majadahonda (Madrid).
4. El fallo de la Convocatoria se hará pública a partir de enero de 2003.
5. La Fundación MAPFRE Medicina podrá declarar desiertas las becas objeto de la convocatoria, en cualquiera de sus áreas, cuando a juicio de la Comisión de Valoración correspondiente, los solicitantes no alcanzan el nivel requerido.
6. Los resultados de la investigación serán publicados en las revistas *MAPFRE MEDICINA* o *INVESTIGACIÓN CARDIOVASCULAR* en primicia, comprometiéndose los becarios a no realizar publicaciones previas salvo en ese medio.

### PRESENTACIÓN DE SOLICITUDES

Las solicitudes deberán ir acompañadas de los siguientes documentos:

- a) Cuestionario estandarizado, que se encuentran a disposición de los interesados en la página web de la Fundación MAPFRE Medicina, [www.mapfremedicina.es](http://www.mapfremedicina.es)
- b) Currículum vitae de cada investigador.
- c) Certificación de estar en posesión del título de licenciado por una universidad española o extranjera, siempre que se encuentre convalidado en España.
- d) Certificación académica de estudios expedida por la universidad o institución académica equivalente donde se hayan cursado.
- e) Fotocopia del Documento Nacional de Identidad, para los ciudadanos españoles y del pasaporte y fotocopia del permiso o certificado de residencia para los ciudadanos de la Unión Europea.
- f) Memoria explicativa del proyecto de investigación para el que solicita la beca, en la que indicará los objetivos y se especificará la previsión de gastos (adquisición de equipos y otros).

### INFORMACIÓN:

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



## ÁREAS Y TEMAS DE INVESTIGACIÓN

### Geriatría (n.º becas: 4)

1. Cardiología geriátrica: cardiología isquémica, insuficiencia cardíaca.
2. Demencias.
3. Dependencia.
4. Enfermedad articular/artrosis. Órganos de los sentidos: vista/oído.
5. Evaluación geriátrica/adecuación de pacientes y recursos.
6. Oncología geriátrica.

### Gestión Sanitaria (n.º becas: 6)

1. Adecuación de procedimientos.
2. Bioética.
3. Calidad. Acreditación.
4. Cirugía Mayor Ambulatoria: gestión, planificación y recursos.
5. Estudio coste/efectividad.
6. Evaluación de protocolos.
7. Gestión Clínica.
8. Gestión de Recursos Humanos.
9. Protocolización y optimización de costes en el laboratorio clínico.
10. Seguridad clínica de los pacientes.

### Medicina Cardiovascular (n.º becas: 15)

1. Resincronización Ventricular. Impacto económico-sanitario y relación coste-beneficio de la estimulación biventricular.
2. Fibrilación Auricular. Nuevas perspectivas diagnósticas y terapéuticas en pacientes con y sin Cardiopatía Estructural.
3. Miocardiopatías. Bases bioquímicas, genéticas y moleculares implicadas en su desarrollo y perpetuación.
4. Intervencionismo Coronario. Angioplastia facilitada y mecanismos y tratamientos de la restenosis coronaria tras intervencionismo. Agentes anti-proliferativos.
5. Cardiopatías Congénitas. Avances en su diagnóstico y tratamiento.
6. Endotelio Vascular. Nuevos avances en el conocimiento del daño vascular y progresión de la placa.
7. Diagnóstico por Imagen. Ecocardiografía *versus* Resonancia Nuclear Magnética en el diagnóstico y detección precoz y seguimiento de miocardiopatías.

### Medicina Clínica y Laboral (n.º becas: 8)

1. Complicaciones clínicas de las plastias ligamentosas de rodilla.
2. Embolismo graso: marcadores predictivos.
3. Condiciones de trabajo y cervicalgias.
4. *Helicobacter Pylori* y AINES, ¿dualidad indicadora de gastropatías?
5. Heparinas de bajo peso molecular y anestesia epidural. ¿Riesgo para el paciente?

6. Infarto Agudo de Miocardio y reincorporación laboral, factores pronósticos objetivos.

### Neurociencias (n.º becas: 2)

1. Neurotraumatología.
2. Patología vascular cerebral.
3. Neurooncología.
4. Procesos neurodegenerativos.
5. Nuevas aportaciones terapéuticas y tecnológicas en neurorrehabilitación.
6. Programas y estrategias de rehabilitación neuropsicológica.

### Psicología Clínica y de la Rehabilitación (n.º becas: 3)

1. Diseño de sistemas de ayuda mutua entre profesionales hospitalarios orientados a mejorar sus capacidades de afrontamiento de problemas clínicos.
2. Diseño de sistemas y contenidos de formación orientados a mejorar las capacidades de ayuda humana y terapéutica de los profesionales sanitarios.
3. Sistemas de intervención en psicología en emergencias y catástrofes, unidades de cuidados intensivos, paliativos y terminales, etc.
4. Diseño de programas orientados a mejorar las capacidades y habilidades para la búsqueda y el logro de un empleo de las personas con discapacidades.
5. Agresividad y/o consumo de drogas en los accidentes viarios.

### Rehabilitación (n.º becas: 5)

1. Evaluación isocinética de la columna lumbar en patología laboral.
2. Evaluación isocinética de la mano.
3. Diseños de sistemas ortóticos para la columna dorso-lumbar que ayuden y prevengan lesiones en trabajadores de esfuerzo.
4. Estudios isocinéticos de la marcha.
5. Indicaciones y uso actual de las ondas de choque en la medicina laboral.

### Traumatología (n.º becas: 10)

1. Biomateriales.
2. Trasplantes y cultivos celulares en Cirugía Ortopédica.
3. Prótesis de disco intervertebral.
4. Infecciones en Cirugía Ortopédica.
5. Estimulación ósea.

Los solicitantes deberán remitir por correo toda la documentación relacionada con estas bases, indicando en el sobre «Becas de Investigación», tal como se expone a continuación:

Fundación MAPFRE Medicina  
Becas de Investigación

Área de \_\_\_\_\_  
Ctra. de Pozuelo a Majadahonda, s/n  
28220 MAJADAHONDA (Madrid)



## BECAS DE INVESTIGACIÓN DEL ÁREA SOCIAL 2002-2003

Se convocan 4 Becas de Investigación del Área Social, con el objetivo de fomentar estudios e investigaciones tendentes a la mejora de las condiciones de vida y la integración social de personas de la Tercera Edad y/o con Discapacidad

### REQUISITOS

1. Estar en posesión del título de licenciado o diplomado de una universidad española o extranjera siempre que, en este último caso, se encuentre legalmente convalidado en España.
2. Carta o certificación con la que se acredite suficientemente la vinculación con un centro de investigación, universidad o entidad para la adecuada realización del proyecto.
3. Ser ciudadano español o de la unión europea, residente en España.

### CONDICIONES GENERALES

1. El importe de la beca será de 4.500 EUROS.
2. La duración será de un año.
3. Para optar a la concesión de becas se habrá de remitir la documentación indicada por correo certificado hasta el 15 de octubre de 2002 a la dirección de la Fundación MAPFRE Medicina, Ctra. Pozuelo a Majadahonda, s/n, 28220 Majadahonda (Madrid).
4. El fallo de la Convocatoria se hará pública a partir de enero de 2003.
5. La Fundación MAPFRE Medicina podrá declarar desiertas las becas objeto de la convocatoria, cuando a juicio de la Comisión de Valoración correspondiente, los solicitantes no alcanzaran el nivel requerido.
6. Los resultados de la investigación serán publicados en las revistas MAPFRE MEDICINA en primicia, comprometiéndose los becarios a no realizar publicaciones previas salvo en ese medio.

### PRESENTACIÓN DE SOLICITUDES

Las solicitudes deberán ir acompañadas de los siguientes documentos:

- a) Cuestionario estandarizado, que se encuentran a disposición de los interesados en la página web de la Fundación MAPFRE Medicina, [www.mapfremedicina.es](http://www.mapfremedicina.es)
- b) Currículum vitae de cada investigador.
- c) Certificación de estar en posesión del título de Licenciado o Diplomado por una universidad española o extranjera, siempre que se encuentre convalidado en España.
- d) Certificación académica de estudios expedida por la universidad o institución académica equivalente donde se hayan cursado.
- e) Fotocopia del Documento Nacional de Identidad, para los ciudadanos españoles y del pasaporte y fotocopia del permiso o certificado de residencia para los ciudadanos de la Unión Europea.
- f) Memoria explicativa del proyecto de investigación para el que solicita la beca, en la que indicará los objetivos y se especificará la previsión de gastos (adquisición de equipos y otros).
- g) Carta o certificación con la que se acredite suficientemente la vinculación con un centro de investigación, universidad o entidad para la adecuada realización del proyecto.

### TEMAS DE INVESTIGACIÓN

- ✓ Tema 1: La Psicología aplicada al apoyo e integración de personas de la Tercera Edad y/o con Discapacidad.
- ✓ Tema 2: El sistema escolar y la discapacidad.
- ✓ Tema 3: El empresario ante la contratación de personas con discapacidad.
- ✓ Tema 4: Integración Laboral de personas con discapacidad.
- ✓ Tema 5: Aplicación de la Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud -CIF.
- ✓ Tema 6: Inmigrantes con discapacidad, integración socio-laboral en nuestra sociedad.
- ✓ Tema 7: Normalización de la discapacidad desde la educación.



- ✓ Tema 8: Integración laboral de personas afectadas por daño cerebral.
- ✓ Tema 9: Servicios de intermediación laboral, programas y proyectos innovadores.
- ✓ Tema 10: Programas de Evaluación y orientación profesional: bolsas de empleo.
- ✓ Tema 11: Aplicación de la ley de Prevención de Riesgos Laborales en Centros Especiales de Empleo y en puestos de trabajo con personas con discapacidad.
- ✓ Tema 12: Integración sociolaboral de personas mayores con discapacidad sobrevenida por accidente.
- ✓ Tema 13: Perfil sociolaboral de los trabajadores en puestos de trabajo con alto riesgo de accidente laboral.
- ✓ Tema 14: Proyectos de apoyo a colectivos desfavorecidos.
- ✓ Tema 15: Nuevos yacimientos de empleo para personas mayores y con discapacidad.

- ✓ Tema 16: Adaptación a la vejez.
- ✓ Tema 17: Financiación de las dependencias en la Tercera Edad.
- ✓ Tema 18: Provisión de servicios sanitarios geriátricos.

Los solicitantes deberán remitir por correo toda la documentación relacionada con estas bases, indicando en el sobre «Becas de Investigación del Área Social», tal como se expone a continuación:

Fundación MAPFRE Medicina  
Becas de Investigación del Área Social  
Tema n.º \_\_\_\_\_  
Ctra. de Pozuelo a Majadahonda, s/n  
28220 MAJADAHONDA (Madrid)

## BECAS LARRAMENDI 2003

Para el año 2003 se convocan 3 Becas según las siguientes bases:

1. La dotación económica de la Beca será de 9000 EUROS
2. Los solicitantes han de reunir las siguientes condiciones:
  - Ser ciudadano de cualquier país iberoamericano.
  - Estar en posesión de titulación académica de grado superior.
  - Ser presentado por una universidad, institución educativa o de investigación, que expresamente se comprometa a supervisar las actividades formativas y de investigación del candidato.
3. Las solicitudes constarán de los siguientes documentos:
  - Expediente académico oficial y *Curriculum Vitae*.
  - Memoria en la que se expongan los objetivos que pretende conseguir y el trabajo que desea realizar, avalado por la entidad que lo presente.
4. La duración de la Beca será de un año y no podrá ser prorrogada. Al final de la misma el interesado ha de presentar una memoria refrendada por el director de la entidad en la que se ha desarrollado, exponiendo los resultados obtenidos.
5. La Fundación se reserva la prioridad en la publicación de dichos resultados.
6. Las solicitudes serán dirigidas antes del 31 de octubre, a la Fundación MAPFRE Medicina, carretera de Pozuelo a Majadahonda, s/n - 28220 Majadahonda (Madrid) especificando en el sobre «Becas Larramendi - Área Médica».
7. La resolución del concurso se hará público antes del día 31 de enero 2003.



### INFORMACIÓN:

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

# MAPFRE MEDICINA



FUNDACION MAPFRE MEDICINA

<http://www.mapfremedicina.es>

## 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: _____	<input type="checkbox"/> Nueva suscripción
	<input type="checkbox"/> Cambio de domicilio
Nombre y 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 vengán 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



**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)

# Capsidol

Crema de Capsaicina al 0,025%

El nuevo concepto en analgesia tópica

Nueva  
presentación  
tubo de 60 g

Bloquea la transmisión  
del dolor articular y muscular  
(Por inhibición de la sustancia P)

Aprobado  
FDA

**COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada 100 g contienen: oleoresina de cápsico (expresada en Capsaicina) 0,025 g. (1 g de crema contiene: 0,00025 g de capsaicina). **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 reaccumulación en las neuronas sensitivas periféricas, lo que induce una reducción de la sensibilidad al dolor en la piel y las articulaciones. **DATOS FARMACÉUTICOS Instrucciones de uso y manipulación** No requiere instrucciones especiales de uso y manipulación. **Presentación y PVP** Tubo con 30 g de crema. PVP IVA4, 1.579,- PTA N.M. Tubo con 60 g de crema. PVP IVA4, 1.976,- PTA N.M. 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  
PVP IVA 4  
1.976 PTA  
2 meses de  
tratamiento

tubo 30 g  
PVP IVA 4  
1.579 PTA  
1 mes de  
tratamiento



Laboratorios Viñas sa

Provenza, 386 Tel. 93-207 05 12 - 08025 Barcelona