

MAPFRE MEDICINA

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

SUMARIO

153 EDITORIAL

ARTÍCULOS ORIGINALES

155 Estudio experimental de cementos óseos acrílicos de reducida toxicidad para cirugía ortopédica

**B. DE LA TORRE
B. VÁZQUEZ
M. FERNÁNDEZ
et al.**

Experimental study of acrylic bone cements of reduced toxicity for orthopaedic surgery

155

165 Comportamiento y pronóstico del síndrome de disfunción múltiple de órganos

**A. PÉREZ ASSEF
F. CID RODRÍGUEZ
R. F. GÓMEZ PLASENCIA
et al.**

Prognosis and behavior of the multiplied organ dysfunction syndrome

165

170 Papel del IGF-I y de la IGBP-3 en la regeneración tras la hepatectomía, efecto de la isquemia-reperfusión previa a la hepatectomía

**I. IBÁÑEZ DE CÁCERES
J. ARIAS
M. A. VILLANÚA
et al.**

Role of IGF-I and IGBP-3 in regenerating liver after ischemia-reperfusion-hepatectomy

170

180 Trasplante meniscal: efecto sobre el cartílago articular. Estudio experimental en corderos

**G. MORA
E. ÁLVAREZ
P. RIPALDA
et al.**

Meniscal trasplant: articular cartilage effect. Experimental study in sheep

180

186 Programa de rehabilitación de las capacidades atencionales en pacientes con demencia tipo Alzheimer y enfermedades cerebrovasculares

**B. LÓPEZ LUENGO
S. FERNÁNDEZ GUINEA
M. L. DELGADO LOSADA
et al.**

Program for the rehabilitation of attentional processes in patients with Alzheimer's disease and stroke

186

SUMMARY

EDITORIAL 153

ORIGINAL ARTICLES



FUNDACION MAPFRE MEDICINA

SUMARIO

(continuación)

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

197 Perspectivas prometedoras en la enfermedad cerebrovascular isquémica. Parte II: tratamiento

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

Promising perspectives in the ischemic cerebrovascular disease. Part II: treatment **197**

205 Riesgo laboral y residencial por exposición a campos electromagnéticos

**L. DE LA PEÑA FERNÁNDEZ
J. M. PASTOR VEGA
M. J. RUIZ GÓMEZ
et al.**

Labour and residential risk due to electromagnetic fields exposition **205**

COMUNICACIÓN BREVE

214 Compromiso vertebral en la displasia fibrosa poliostótica

**L. F. ESTRADA ÁLVAREZ
A. TORO POSADA**

Vertebral affection in the polyostotic fibrous dysplasia **214**

219 NOTICIAS

NEWS 219

222 NORMAS DE PUBLICACIÓN

INSTRUCTIONS FOR PUBLISHING ARTICLES 222

SUMMARY

(continued)

REVIEW ARTICLES

Promising perspectives in the ischemic cerebrovascular disease. Part II: treatment **197**

Labour and residential risk due to electromagnetic fields exposition **205**

BRIEF COMMUNICATION

Vertebral affection in the polyostotic fibrous dysplasia **214**

NEWS 219

INSTRUCTIONS FOR PUBLISHING ARTICLES 222

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.^a Antón García
Ricardo Cámara Anguita
Antonio Carabias Aguilar
Javier Coba Sotés
Vicente Concejero López
Antonio Delgado Lacosta
Fernando García de Lucas
Pedro García Méndez
José Manuel Gómez López
Carlos Hernando de Larramendi
Carmen Hernando de Larramendi

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

Consejo Asesor:

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

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

Secretaría de Redacción:
Carmen Amado Castela

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

ISSN: 1130-5665

MAMEE6 13(3) 153-224 (2002)

 **FUNDACION MAPFRE MEDICINA**

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



FIPP MEMBRU DE LA FEDERACION INTERNACIONAL DE LA PRENSA PERIODICA

Publicación trimestral (4 números al año). Textos originales, 2002. Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, sin la autorización por escrito de los titulares del Copyright. Fundación MAPFRE Medicina no se hace responsable del contenido de ningún artículo firmado por autores ajenos al staff editorial de la Revista. Únicamente, publica artículos que reflejan las opiniones individuales de los mismos.

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



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



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

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

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
Web: www.mapfremedicina.es

La celebración, en Barcelona del 7 al 12 de julio, de la XIV Conferencia Internacional sobre SIDA ha puesto de manifiesto la terrible realidad de esta pandemia. La esperanza de vida en el África subsahariana es inferior a 40 años, cinco países de la zona verán reducida hasta el 2010 su población a causa del SIDA y en otros dos la tasa de crecimiento será cero. En alguno de ellos, a finales del 2001, un tercio de su población adulta era seropositiva.

En 1981 en la revista *Morbidity and Mortality Weekly Report*, los Centers for Disease Control de Atlanta publican cinco casos de neumonía por *pneumocystis carinii* en varones homosexuales activos con antecedentes de infecciones por cándidas y citomegalovirus, sugiriendo que el origen podría ser debido a alteraciones de la inmunidad relacionada con sus prácticas sexuales.

Ese mismo año se describen ocho casos de sarcomas de Kaposi generalizados en homosexuales con antecedentes de ETS, infecciones por citomegalovirus y hepatitis B. También en 1981 se comunican trece casos de neumonía por *pneumocystis carinii* de los que siete eran homosexuales y seis adictos a drogas intravenosas. Todos ellos presentaban alteraciones en la inmunidad celular.

Siegel y colaboradores interpretan estos cuadros nosológicos como debidos a una severa inmunodeficiencia adquirida y se comienza a hablar de factores de riesgo como ser homosexual y drogadicto por vía intravenosa. Las alteraciones en la inmunidad se describen como deplección de linfocitos T, anergia, disminución de las respuestas proliferativas linfocitarias y defectos en la actividad natural Killer cell. La respuesta de la inmunidad tumoral es normal.

Es en 1982 cuando se publican los tres primeros casos del síndrome entre hemofílicos heterosexuales. Este hecho hace sugerir la posible transmisión del agente por los hemoderivados. En Nueva York vivían las cinco primeras mujeres en las que se diagnostica el mismo cuadro que en los homosexuales y drogadictos. Cuatro eran drogadictas y, otra, pareja estable de un drogadicto. Se comienzan a publicar los primeros casos en niños de madres drogadictas.

En 1983, Lissen y colaboradores presentan los primeros casos en España, tres hemofílicos con SIDA que recibían tratamiento con hemoderivados procedentes de Estados Unidos. Es también en 1983 cuando el Instituto Pasteur de París se aísla un retrovirus confirmado posteriormente por los investigadores de Atlanta. Montagnier en Francia y Gallo en Estados Unidos simbolizan la carrera para descubrir la etiología del SIDA.

La detección mediante técnicas de inmunoensayo (Elisa) de anticuerpos frente al virus por sus imperfecciones, aconsejaba, para su comprobación, la técnica de Western Blot, que estudia los vibriones. Se comprueba que el virus afecta a los linfocitos T en sangre periférica, linfáticos, bazo y células cerebrales.

Las formas clínicas, la epidemiología, la distribución mundial, la prevención y los tratamientos van produciendo multitud de trabajos clínicos en todos los países que permiten en pocos años describir los agentes etiológicos, patogenia y formas clínicas hasta llegar al momento actual.

Hoy, las líneas de investigación en cuanto a la aparición de vacunas y la presentación de nuevos fármacos, se ven empañados por el factor ético. En el primer mundo el acceso a las medicaciones, caras, pero posibles, ha cambiado la historia natural de la enfermedad, habiendo descendido de modo extraordinario el número de defunciones. En cambio, en el tercer mundo, la falta de infraestructuras sanitarias, el factor económico y el desconocimiento de la enfermedad hacen realidad las cifras reflejadas más arriba.

En Barcelona la OMS se ha comprometido a facilitar fármacos antiretrovirales a la mitad de los seropositivos. Del mismo modo, la presentación de la nueva vacuna en fase III de la que se comprobará su eficacia en 16.000 voluntarios en Tailandia, suponen un nuevo hito en la prevención de la enfermedad. El nuevo fármaco T-20, inicio de una nueva generación, los inhibidores de la fusión, que bloquean la entrada del virus en las células, viene a solucionar el problema de las resistencias y efectos secundarios de los antiretrovirales en uso.

De las variables consideradas básicas para la pandemia: variables de conducta, variables biológicas, variables demográficas y los factores económicos y políticos, son éstos últimos en función de los sistemas de salud, pobreza, privación, falta de educación, guerra, disturbios sociales y estatus del sexo femenino, los que engloban las especiales características del SIDA en África.

La prevención y atención sanitaria, las infraestructuras y el acceso a los tratamientos éticamente no pueden discutirse. Los países ricos han de facilitar la medicación retroviral a todos los afectados. No sólo consiste en bajar los precios de los fármacos. En el África subsahariana un simbólico dólar es inalcanzable para muchas economías. Las Naciones Unidas calculan unos 68 millones de muertes por SIDA hasta el año 2020.

Esperemos, con confianza, que la próxima Conferencia, que se celebrará en Bangkok en 2004, supongan una inflexión en las tendencias de la enfermedad para los países del tercer mundo y que las líneas de investigación abiertas para el tratamiento: bloqueo de la entrada del virus en las células; actuación sobre los factores extracelulares que promueven la infección y disminuyen la respuesta inmune y una vacuna que genere anticuerpos específicos neutralizantes, sean una realidad en beneficio de los 40 millones de afectados existentes. Confiamos que así sea.

Estudio experimental de cementos óseos acrílicos de reducida toxicidad para cirugía ortopédica

Experimental study of acrylic bone cements of reduced toxicity for orthopaedic surgery

¹ Instituto de Ciencia y Tecnología de Polímeros, CSIC, Madrid

² FREMAP, Majadahonda (Madrid)

³ Clínica CEMTRO, Madrid

⁴ Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca

⁵ Hospital Provincial de Ávila, Ávila

de la Torre B. ¹

Vázquez B. ¹

Fernández M. ¹

García de Lucas F. ²

Guillén P. ³

de Pedro J. A. ⁴

López-Bravo A. ⁵

San Román J. ¹

RESUMEN

En este trabajo se presenta el estudio de la biocompatibilidad de un cemento óseo formulado con una amina de reducida toxicidad, 4-N,N-dimetilaminobencil alcohol, DMOH, en comparación con la N,N-dimetil-4-toluidina, DMT, de las formulaciones comerciales. Para ello se han realizado experimentos *in vivo* por implantación intramuscular de varillas de cemento curado en el músculo dorsal de ratas, así como experimentos en conejos mediante la implantación del cemento en su estado pastoso en el fémur del animal con el fin de reproducir la situación clínica. El análisis histológico de varillas explantadas, de cemento experimental y control (CMW 3), a las cuatro semanas reveló, en ambos casos, la formación de una membrana limitante de tejido conectivo laxo infiltrado por leucocitos polimorfonucleares, macrófagos y eosinófilos, si bien, esta membrana fue algo más delgada para el cemento experimental. No se apreciaron, sin embargo, zonas de necrosis alrededor del material implantado. Los resultados obtenidos del estudio histológico del tejido óseo mostraron restos de necrosis (llevándose a cabo el proceso de reabsorción por los osteoclastos), la presencia de reacción inflamatoria con aparición de macrófagos y células gigantes multinucleadas que rodean a los restos del material, y la presencia de eosinófilos que revelan una reacción de hipersensibilidad del tejido óseo al material. La reacción celular adyacente al cemento experimental fue ligeramente menor que la observada frente al cemento control.

Palabras clave: N,N-dimetilaminobencil alcohol, cementos óseos, poli(metacrilato de metilo), biocompatibilidad.

de la Torre B, Vázquez B, Fernández M, García de Lucas F, Guillén P, de Pedro J A, López-Bravo A, San Román J
Estudio experimental de cementos óseos acrílicos de reducida toxicidad para cirugía ortopédica
Mapfre Medicina, 2002; 13: 155-164

Correspondencia:

Julio San Román
Instituto de Ciencia y Tecnología de Polímeros.
C/ Juan de la Cierva, 3
28006-Madrid
E-mail: jsroman@ictp.csic.es

ABSTRACT

In this article we report the study on the biocompatibility of an acrylic bone cement formulated with an activator of reduced toxicity, 4-N,N-dimethylaminobenzyl alcohol, DMOH, in comparison to that currently used in the commercial formulations, N,N-dimethyl-4-toluidine, DMT. To that end, *in vivo* experiments were carried out by using intramuscular and intrasosseous implantation procedures, and the results were obtained from the histological analysis of the surrounding tissues at different periods of time. The histological response to the implantation of rods of the experimental cement in the dorsal muscle of rats showed a thinner fibrous layer without no chronic or inflammatory reaction, in comparison to that obtained with rods of cement cured with DMT. Likewise, the cement in its dough state was implanted in the femur of rabbits and allowed to cure *in situ* in order to mimic the clinical situation. The histological study showed rest of the initial necrosis and resorption by osteoclasts, the presence of inflammatory response with macrophages and multinucleated giant cells surrounding the rest of the material, as well as the presence of eosinophiles indicating a hypersensitive reaction of osseous tissue to the material. A relatively minor cellular response adjacent to the experimental cement was observed.

Key words: N,N-dimethylaminobenzyl alcohol, bone cement, poly(methyl methacrylate), biocompatibility.

de la Torre B, Vázquez B, Fernández M, García de Lucas F, Guillén P, de Pedro J A, López-Bravo A, San Román J
Experimental study of acrylic bone cements of reduced toxicity for orthopaedic surgery
Mapfre Medicina, 2002; 13: 155-164

Fecha de recepción: 13 de julio de 2001

FUNDACION MAPFRE MEDICINA



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 anestesista** 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

INTRODUCCIÓN

Los cementos óseos ortopédicos se utilizan generalmente como agentes de relleno intermedios entre el implante y el hueso en cirugía de sustitución de articulaciones. Los cementos óseos acrílicos convencionales son un material bifásico compuesto por poli(metacrilato de metilo), que se prepara en el momento de la aplicación. Estos cementos presentan algunas desventajas como son la alta exoterma de polimerización, su fragilidad, la necrosis química que se origina debido a la alta temperatura y a la liberación de especies de bajo peso molecular que quedan sin reaccionar y la hipotensión (1). La iniciación de la polimerización se lleva a cabo a través de un sistema redox formado por un peróxido y una amina terciaria aromática, siendo el par que se utiliza comercialmente peróxido de benzoilo/N,N-dimetil-4-toluidina (BPO/DMT). Aunque la DMT es un componente minoritario se le reconoce un potencial carcinogénico así como efectos genotóxicos (2), además es un claro inhibidor de la síntesis de proteínas e interfiere en los procesos de mineralización (3). Se ha demostrado que este compuesto se encuentra presente en los cementos que se extraen de implantes a largo plazo (4). Así pues todos los cementos convencionales presentan algunas desventajas biológicas que se atribuyen principalmente a la alta temperatura alcanzada durante la polimerización y al bajo peso molecular de los residuos de la reacción. El perjuicio químico causado por estos residuos, principalmente el monómero y activadores, pueden comprometer la interfaz hueso-cemento (5, 6) y, de alguna manera, impedir los procesos osteoformativos (7). Dado que el ciclo celular, el metabolismo óseo y la mineralización se correlacionan entre sí (8), los procesos que conllevan la formación de hueso pueden verse obstaculizados por cualquier sustancia que interfiera con la diferenciación y replicación de las células óseas.

El objetivo del presente trabajo ha sido el estudio de la biocompatibilidad de un cemento óseo acrílico formulado con una amina terciaria de reducida toxicidad, la 4-N,N-dimetilaminobencil alcohol. No existe un procedimiento patrón para el ensayo de la biocompatibilidad del cemento óseo, únicamente existen unas líneas de actuación establecidas por diferentes instituciones (9-11). En este trabajo los experimentos animales han sido elegidos según a los procedimientos mencionados, de manera que la respuesta de los tejidos blandos al cemento de reducida toxicidad se ha examinado utilizando procedimientos de implanta-

ción intramuscular y subcutánea de varillas de cemento ya curado en ratas y la respuesta de los tejidos duros mediante experimentos de implantación intraósea del cemento en su estado pastoso en la cavidad intrafemoral de conejos.

MATERIAL Y MÉTODOS

El cemento comercial CMW 3 se utilizó como control. El cemento experimental se formuló con metacrilato de metilo monómero (Acros) y polvo, en forma de pequeñas perlas, de poli(metacrilato de metilo) (Industrias Quirúrgicas de Levante) en una relación polvo:líquido de 2:1. El iniciador de la reacción fue peróxido de benzoilo (Merck) (BPO) en una concentración de 1,5%-peso con respecto a la fase sólida. Como activador se utilizó la amina terciaria 4-N,N-dimetilaminobencil alcohol (DMOH), previamente sintetizada en nuestro laboratorio (12), en una concentración de 1%-peso con respecto a la fase líquida. Se añadió a la formulación un 10%-peso con respecto a la fase sólida de dióxido de zirconio (Comercial Riba) para conferir radiopacidad al cemento. Los animales de experimentación fueron ratas Wistar hembras de 300 ± 10 g de peso y conejos de Nueva Zelanda machos de $3 \text{ kg} \pm 100$ de peso.

Los experimentos realizados en ratas consistieron en la implantación de varillas (3 mm de diámetro x 15 mm de longitud) de cemento curado en el músculo dorsal de la rata mediante una cánula con el fin de producir la mínima herida. Posteriormente la herida se cerró con un punto de sutura estéril y se desinfectó con Betadine®. Se hicieron lotes de dos y tres animales que se sacrificaron a las cuatro y ocho semanas respectivamente.

Los experimentos realizados en conejos consistieron en la creación de dos defectos óseos de 3,5 mm de diámetro en epífisis y diáfisis respectivamente, en cada una de las extremidades femorales del animal mediante la utilización de un taladro de baja velocidad. En la extremidad derecha se procedió a la implantación del cemento experimental y en la izquierda se implantó el cemento comercial. Una vez alcanzado el estado pastoso se introdujo el cemento con una jeringa y se mantuvo presión durante unos minutos hasta que el cemento curó en el interior del hueso. El músculo se suturó con vicryl y la piel con puntos de seda discontinuos. Se permitió a los animales deambular libremente por sus jaulas después de la operación hasta el momento del sacrificio. Se intervinieron dos lotes de animales que se sacrifi-

caron mediante una inyección intravenosa de pentotal a las cuatro y doce semanas respectivamente.

Las muestras extraídas, tanto el tejido circundante a las varillas como los fémures, se fijaron en formol tamponado al 10% (tampón fosfato pH = 7,6), posteriormente se seccionaron longitudinalmente con un microtomo y se embebieron en parafina. Se tiñeron con hematoxilina-eosina, según técnicas convencionales, mediante sucesivos pases en xilol y alcohol de distinta graduación para su desparafinación y deshidratación. Las muestras se analizaron por microscopía óptica utilizando un microscopio Nikon Microphot-FXA. Así mismo las varillas explantadas fueron analizadas por microscopía óptica utilizando un microscopio Nikon Eclipse E400 con iluminación estereoscópica utilizando una fibra óptica.

RESULTADOS

El cemento óseo objeto de estudio ha sido formulado con la amina terciaria 4-N,N-dimetilaminobencil alcohol (DMOH) en sustitución de la amina N,N dimetil-4-toluidina (DMT) normalmente utilizada en las formulaciones comerciales. En trabajos anteriores (13) se han publicado los estudios preliminares realizados sobre la toxicidad aguda de estas aminas, llevándose a cabo la inyección intravenosa de estos activadores en forma de clorhidrato en la vena caudal de ratones para calcular la dosis letal 50 (LD₅₀), que se define como la dosis mínima administrada que provoca el 50% de la mortalidad de la población. En la Tabla I se muestran los valores de LD₅₀ para la DMT y DMOH respectivamente, valores que po-

nen de manifiesto la menor toxicidad de la amina de síntesis en comparación con la tradicional DMT. Asimismo, se ha observado que la amina DMOH presenta una menor citotoxicidad sobre leucocitos polimorfonucleares con relación a la DMT y una notable mayor acción antiséptica frente a diversos microorganismos (13). La eficacia de la DMOH como activador para el curado en frío de cementos acrílicos ha sido igualmente demostrada (14). El curado de este tipo de sistemas se sigue a través de los perfiles temperatura-tiempo desde el momento en que se mezclan los dos componentes del cemento, y los parámetros que caracterizan el proceso vienen descritos por la norma ASTM F451-86 (15). La Figura 1 muestra los perfiles de temperatura con el tiempo de curado para formulaciones comerciales de CMW 3 (16) y

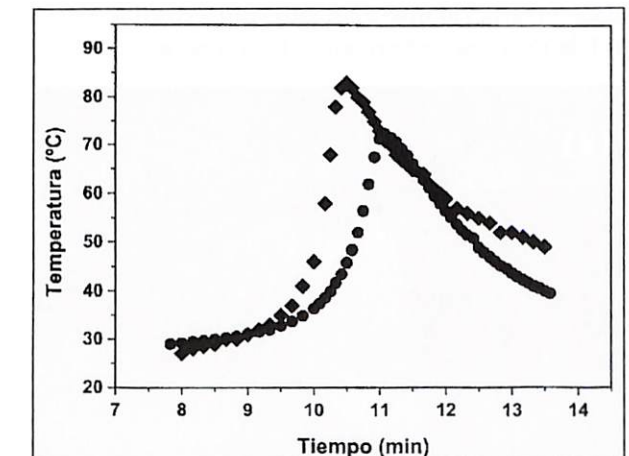


Figura 1. Perfiles de temperatura y tiempo de curado de formulaciones acrílicas comerciales CMW 3 (♦) y PM-MA/DMOH (●).

TABLA I. Valores medios de la dosis letal 50 (con unos límites de confianza del 95%) para las aminas DMT y DMOH, así como los valores de los parámetros de curado de los cementos formulados con estas aminas

Cemento) (amina)	Dosis letal 50	Parámetros de curado		
	DL ₅₀ (mg/kg) (límites)	Tiempo del estado pastoso (min)	T ^o pico (°C)	Tiempo de curado (min)
CMW 3 (DMT)	75,80 (64,10-89,00)	1	83	10,2
Experimental (DMOH)	261,40 (230,40-292,40)	2	72	10,5

formulaciones preparadas con la amina DMOH (17). Las gráficas obtenidas muestran las notables diferencias de las formulaciones analizadas. Se puede observar que la amina sintetizada proporciona una temperatura pico unos 10 °C inferior a la que presentan las formulaciones comerciales, lo que resultará beneficioso desde el punto de vista del perjuicio biológico producido en los tejidos circundantes.

Los experimentos diseñados en este trabajo para el estudio de la biocompatibilidad fueron encaminados a la observación de la respuesta tisular al cemento óseo polimerizado y al cemento implantado en su estado pastoso. La Figura 2 muestra las secciones transversales del tejido circundante a las respectivas varillas del cemento control y del experimental, a las cuatro semanas de la implantación. A este período de tiempo se observa en ambos cortes histológicos la forma-

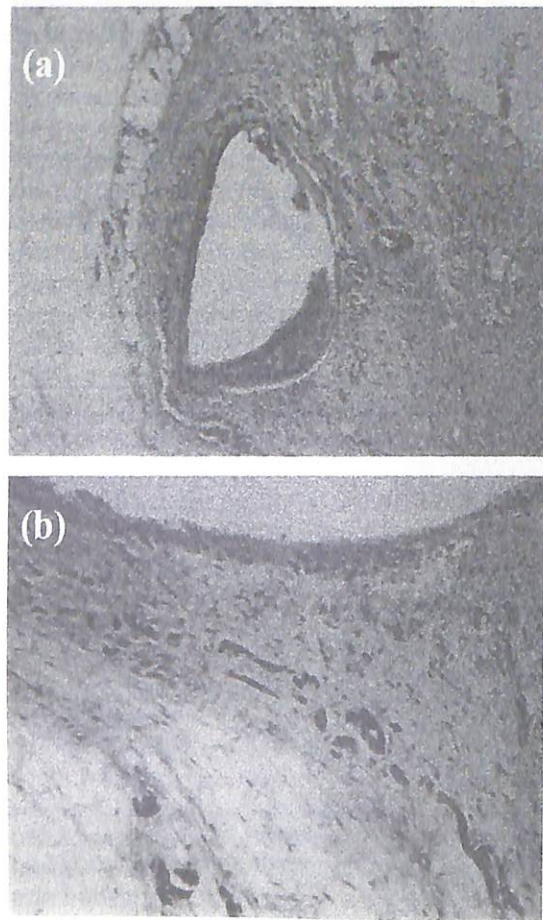


Figura 2. Microscopía óptica de una sección transversal del tejido circundante a una varilla de cemento acrílico a las cuatro semanas de la implantación: (a) formulado con DMT (x10); (b) formulado con la amina DMOH (x 40).

ción de una membrana limitante de tejido conectivo laxo infiltrado por leucocitos polimorfonucleares, macrófagos y eosinófilos. Sin embargo, no se aprecia en ningún caso zonas de necrosis alrededor del material implantado lo que era de esperar debido a la implantación del cemento curado *in vitro*. Los resultados del análisis histológico a las ocho semanas de la implantación se muestran en la Figura 3. Se puede observar para este período de tiempo que la membrana de tejido laxo ha progresado hasta convertirse en una verdadera membrana, fácilmente reconocible, rica en fibras de colágeno perfectamente orientadas y que forman una pseudocápsula alrededor del implante. Asimismo, el componente celular inflamatorio característico, observado en las etapas iniciales, ha disminuido, aunque aun se aprecian eosinófilos, macrófagos y, de forma característica, algunas células cebadas, que reflejan el mecanismo de defensa intrínseco del tejido conectivo. Se puede decir de forma general que la respuesta histológica fue muy similar para ambos cementos ensayados, si bien se observó la aparición de una membrana fibrosa algo más delgada alrede-

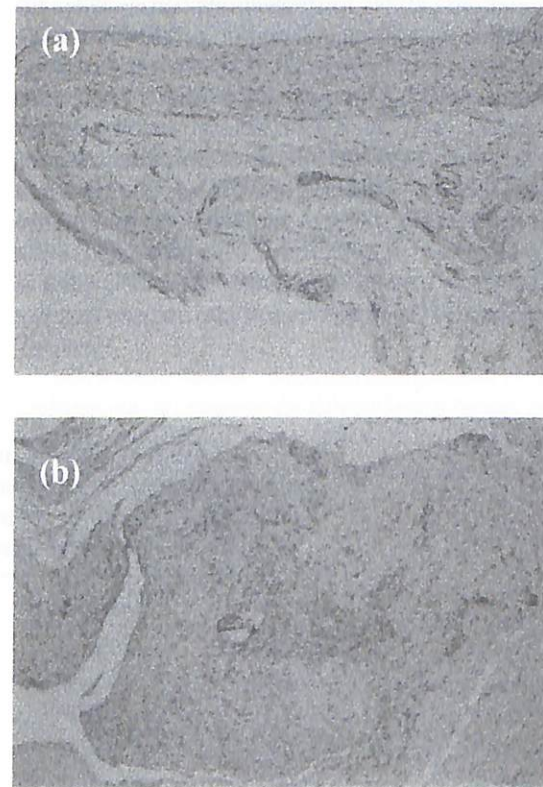


Figura 3. Microscopía óptica (x 40) de la respuesta histológica a una varilla de cemento acrílico a las ocho semanas de la implantación: (a) CMW 3; (b) PMMA/DMOH.

dor del cemento formulado con el activador DMOH.

Las varillas explantadas de ambos tipos de formulaciones fueron examinadas por microscopía óptica junto con las varillas sin implantar con el fin de evaluar los cambios producidos en la superficie del material. Las Figuras 4 y 5 muestran las microfotografías de las superficies de las varillas antes de la implantación y después de estar implantadas durante un período de ocho semanas, de los cementos CMW 3 y experimental, respectivamente. En las varillas sin implantar se pueden apreciar algunas irregularidades producidas durante el proceso de curado, bien por burbujas formadas al introducir el cemento en estado pastoso o producidas durante el proceso de polimerización. En contraste con estas imágenes, las microfotografías de las varillas explantadas de ambos cementos muestran una superficie más uniforme. Se aprecian algunas burbujas de pequeño tamaño en el interior de las varillas, pero la superficie de las mismas aparece con una textura aparentemente más uniforme como si hubieran sufrido una ligera erosión, muy superficial, que ocasionara la desaparición de los defectos su-

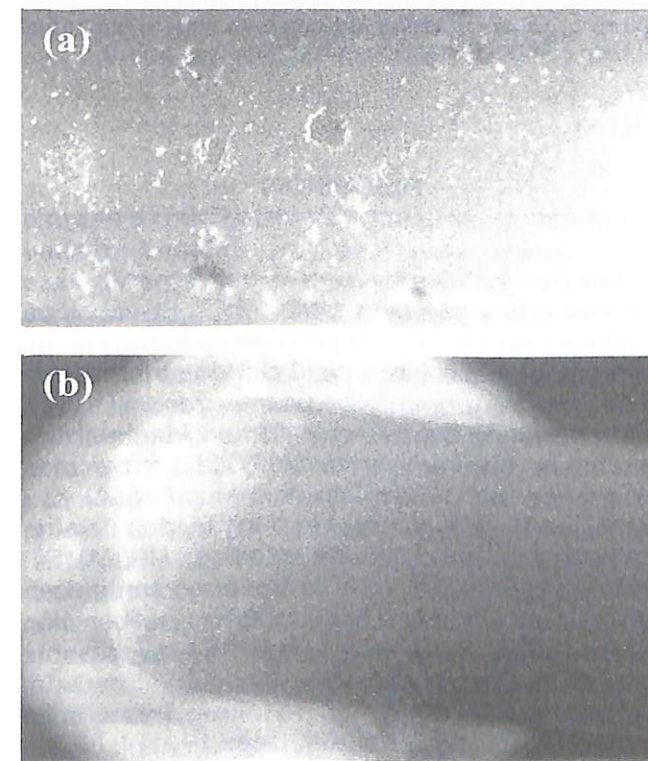


Figura 4. Microscopía óptica (x 20) de la superficie de una varilla de formulación comercial CMW 3: (a) antes de la implantación; (b) explantada del animal a las ocho semanas.

perficiales observados en las varillas sin implantar.

El análisis histológico de la respuesta biológica a las formulaciones implantadas en el estado pastoso, cemento CMW 3 y cemento formulado con DMOH a las cuatro semanas de la implantación, reveló zonas de necrosis celular próximas a los restos de cemento óseo en ambos casos y en zonas más alejadas del material un infiltrado de células mononucleares, representadas principalmente por eosinófilos, linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y células gigantes multinucleadas indicativos de una respuesta inflamatoria a la agresión. Igualmente destaca la presencia de eosinófilos revelando una reacción de hipersensibilidad del tejido óseo al material ensayado. El tejido óseo propiamente dicho presenta, en las trabéculas medulares, procesos de osteosíntesis demostrados por la presencia de una matriz ósea con ribete eosinófilo que indica el depósito de osteoide. Esta neoformación ósea adquiere la característica morfológica de englobar los restos de material. En

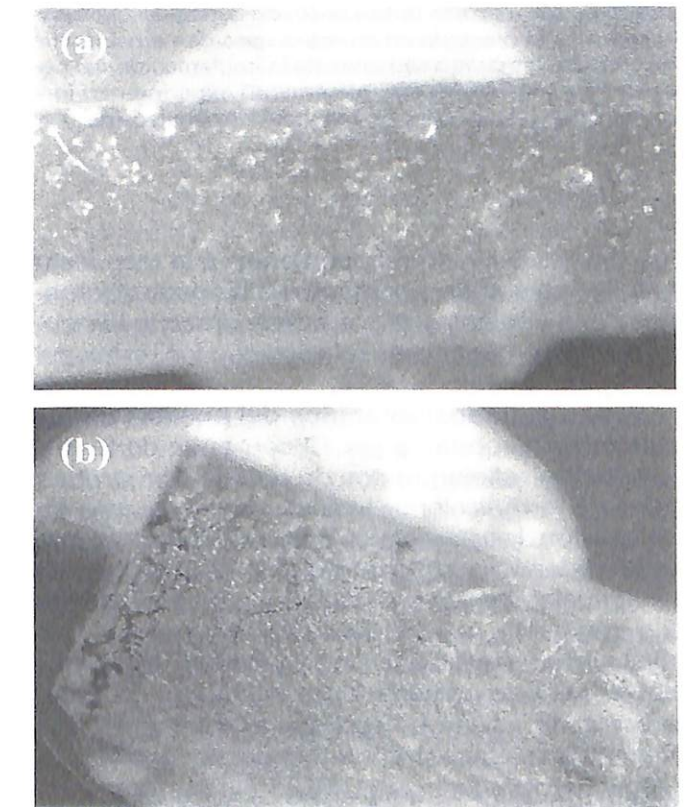


Figura 5. Microscopía óptica (x 20) de la superficie de varillas del cemento formulado con DMOH: (a) antes de la implantación; (b) explantada del animal a las ocho semanas.

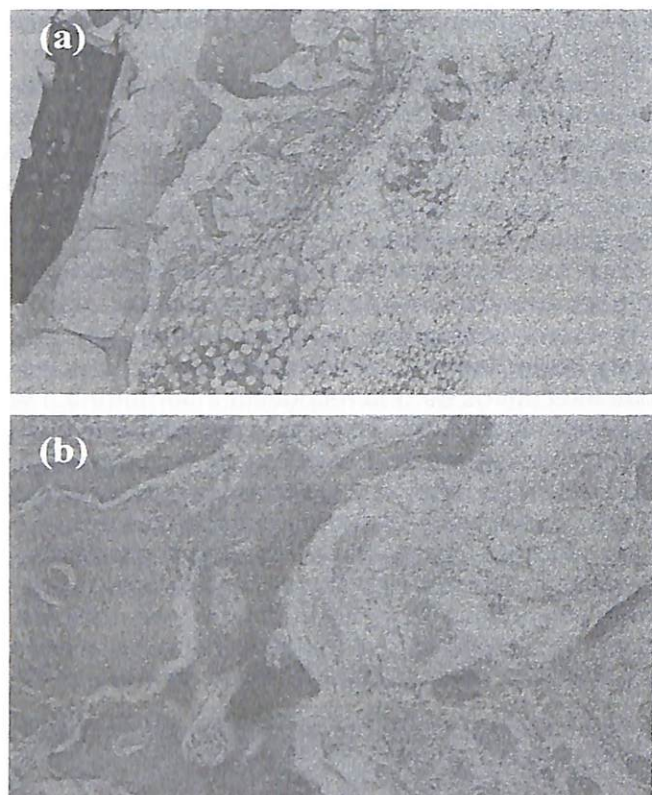


Figura 6. Microscopía óptica (x 40) de la respuesta tisular al cemento implantado en su estado pastoso en el fémur de conejo a las cuatro semanas de la implantación: (a) cemento comercial CMW 3; (b) cemento experimental formulado con DMOH. Tinción con hematoxilina/eosina.

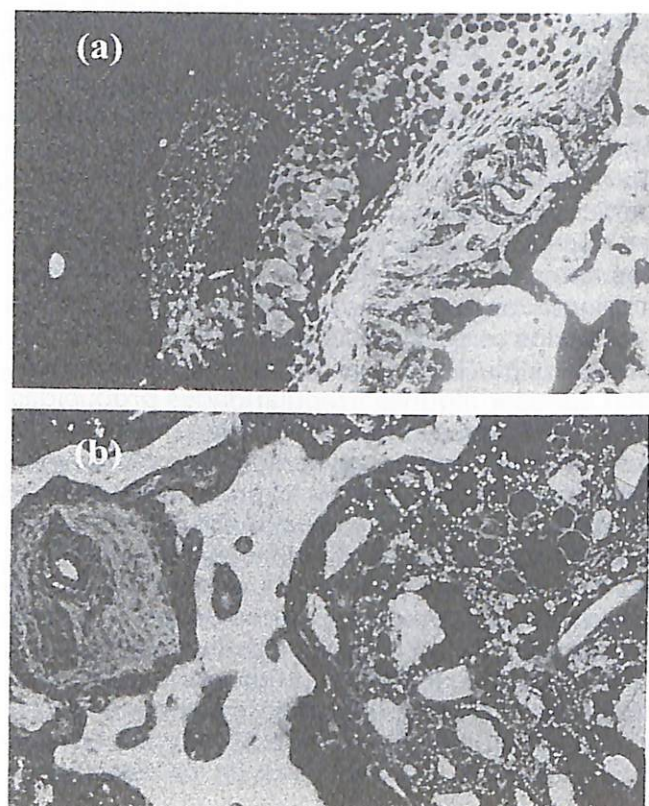


Figura 7. Microscopía óptica (x 40) de la respuesta tisular al cemento implantado en su estado pastoso en el fémur de conejo a las cuatro semanas de la implantación: (a) cemento comercial CMW 3; (b) cemento experimental formulado con DMOH. Visión con epifluorescencia.

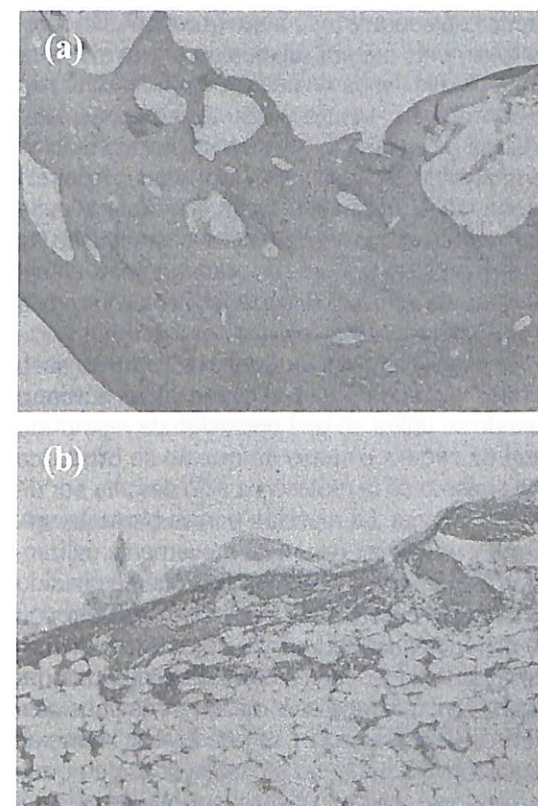


Figura 8. Microscopía óptica (x 40) de la reacción tisular al cemento implantado en el fémur de conejo a las doce semanas de la implantación: (a) cemento comercial CMW 3; (b) cemento experimental formulado con DMOH. Tinción con hematoxilina/eosina.

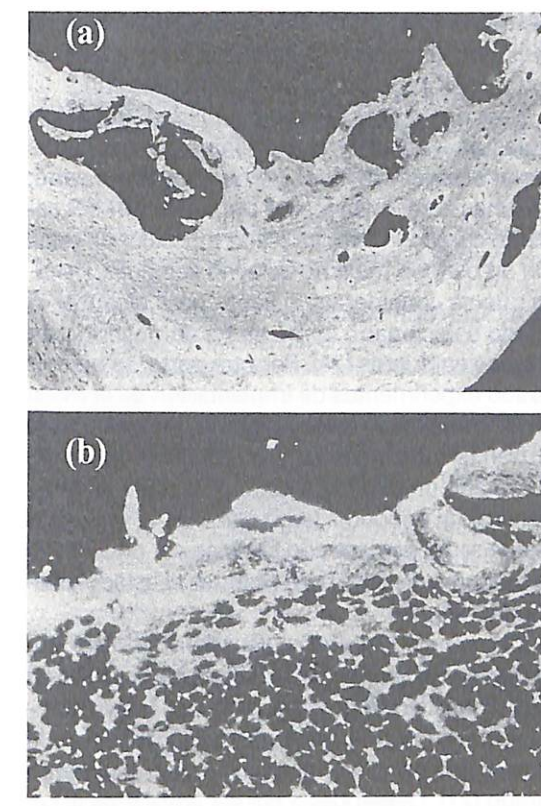


Figura 9. Microscopía óptica (x 40) de la respuesta tisular al cemento implantado en su estado pastoso en el fémur de conejo a las doce semanas de la implantación: (a) cemento comercial CMW 3; (b) cemento experimental formulado con DMOH. Visión con epifluorescencia.

las Figuras 6 y 7, correspondientes a la respuesta histológica a ambos cementos a las cuatro semanas de la implantación, se puede apreciar la neoformación producida en relación con los restos del material.

Los resultados obtenidos del análisis de las muestras tomadas a las 12 semanas de la implantación reflejan restos de necrosis en ambos tipos de formulaciones indicativos del proceso de reparación. Igualmente se aprecian restos de material rodeado por macrófagos y células gigantes multinucleadas así como algún infiltrado eosinófilo que indica que la respuesta inflamatoria crónica sigue produciéndose. La mayor diferencia con el período precedente se encuentra en la neoformación ósea que se sigue produciendo. Las Figuras 8 y 9 muestran la respuesta del tejido al cemento formulado con DMOH y al cemento control CMW 3 para este tiempo, donde se puede observar el frente de proliferación y neoformación ósea reflejado en un ribete de osteoide parcialmente mineralizado.

DISCUSIÓN

Las desventajas biológicas del cemento óseo convencional están bien establecidas. Se sabe que produce necrosis en el tejido óseo e impide el flujo sanguíneo al mismo (5, 6) siendo atribuido esto a la alta temperatura de polimerización (18) y a la liberación de compuestos de toxicidad química durante su fraguado *in vivo* (19, 20). La toxicidad del monómero metacrilato de metilo (MMA) y su liberación desde el cemento a los tejidos de alrededor ha sido ampliamente estudiada (19, 21). Sin embargo, pocos estudios se han encontrado acerca de la toxicidad del activador DMT o su liberación al medio (2-4). Se sabe que la DMT está presente en el cemento curado después de su almacenamiento en aire o después de la implantación en pacientes a largo plazo (22). Boesch y col. (4) encontraron entre un 0,05-0,71% de DMT en cementos implantados entre 2,5 y 10 años. Aunque no hay evidencia inequívoca sobre el efecto car-

cinogénico de la DMT (23) está claro que la elevada toxicidad de este compuesto orgánico, después del contacto con la piel e incluso después de su inhalación, podría tener potencial carcinogénico en humanos.

Por tanto, la finalidad de este trabajo ha sido mejorar la respuesta biológica al cemento óseo, utilizando una amina de menor toxicidad para el proceso de curado del mismo, pero sin afectar sus propiedades mecánicas. Para ello, y de acuerdo con la norma ISO (11), se ha estudiado la toxicidad aguda y la citotoxicidad de la amina DMOH, y se ha encontrado un valor de la LD₅₀ de tres a cuatro veces superior al de la DMT y una citotoxicidad celular considerablemente menor que la DMT, sin sufrir cambios apreciables con la concentración de la amina y alcanzando niveles inferiores al 30% en todos los casos.

Con relación al fraguado y caracterización del cemento curado con la amina DMOH uno de los requisitos que debe cumplir una nueva formula-

ción de cemento óseo, que queda establecido en la norma ASTM F451-86 (15), es que sus parámetros de curado, esto es, la temperatura máxima que alcanza la masa de cemento y el tiempo de fraguado estén por debajo de los valores de 90 °C y 15 minutos respectivamente. Se sabe que la elevada temperatura de polimerización de la masa de cemento produce necrosis en el tejido óseo circundante impidiendo el flujo sanguíneo al mismo. Esta temperatura de polimerización ha sido notablemente inferior para la formulación experimental en comparación con la comercial mostrando una disminución en la temperatura máxima de hasta 10 °C, con un tiempo de fraguado similar al del cemento comercial. Sin embargo, la cantidad de monómero residual permanece en el mismo intervalo de valores, alrededor del 2%, en ambos casos, indicando que la efectividad de la DMOH es similar a la de la DMT en el curado de este tipo de preparaciones. Otras propiedades del cemento curado con DMOH tales como propieda-

des mecánicas, peso molecular, temperatura de transición vítrea, etc., son comparables a las presentadas por los cementos comerciales (14).

Para estudiar la biocompatibilidad de las formulaciones de sistemas acrílicos desarrolladas con el activador DMOH, se han llevado a cabo, por una parte, ensayos de implantación del cemento curado *in vitro* en tejido muscular de ratas con un período máximo de ocho semanas, período que se considera suficiente para alcanzar el estado estacionario como se ha demostrado en trabajos anteriores (24). Por otra parte, se han realizado experimentos de implantación de la masa del cemento en su estado pastoso, para curado *in situ*, en fémur de conejo y en este caso se ha seleccionado un período a corto plazo de cuatro semanas y un período a largo plazo de 12 semanas, ya que se ha demostrado también ser un período de tiempo suficiente para alcanzar el estado estacionario (25, 26).

Del estudio histológico llevado a cabo por implantación de varillas de cemento polimerizado en tejido conectivo se ha observado una respuesta tisular que se podría catalogar como dentro de la normalidad para la implantación de un cemento curado (27). La respuesta celular adyacente al cemento óseo mostró un perfil suave, con ausencia de células gigantes y con presencia de un pequeño número de macrófagos. Por otra parte, se ha observado que la densidad de la capa fibrosa que rodea al material aumenta con el tiempo y parece estar en relación con la movilidad de la muestra en la musculatura. Una respuesta similar fue observada por Revell y col. (24) cuando implantaron cemento de PMMA curado *in vitro* intramuscularmente en ratas. El estudio de las varillas implantadas por microscopía óptica reveló una serie de cambios en la superficie de las mismas independientemente de su composición. La superficie inicial de las varillas antes de ser implantadas presentaba una serie de irregularidades en contraposición con la superficie observada después de un período de implantación de cuatro semanas, que presentaba una textura más uniforme, como si hubieran sufrido un proceso de erosión. Posiblemente, esta ligera erosión superficial observada está ligada a un proceso inflamatorio agudo que remite en algunos días o en el término de un par de semanas. Durante este período, la presencia de macrófagos y las condiciones de pH y la presencia de hidroperóxidos característicos pueden ocasionar el proceso de erosión observado. No obstante, este proceso no supone la pérdida de material aparente, ya que el diámetro medio de las varillas no sufre alteración de las dimensiones antes y después de ser implantadas. Se

puede considerar por lo tanto que es un fenómeno totalmente superficial, que no afecta más que a una delgada capa de unas pocas micras. Como se describe en el análisis histológico, la respuesta tisular ante el implante es buena, con formación de una delgada cápsula fibrosa y ausencia de respuesta inflamatoria crónica. En el momento de la extracción se pudo comprobar que ninguna de las varillas presentaban una adhesión notable al tejido circundante y que la cápsula fibrosa no ejercía presión alguna sobre las mismas.

La evaluación histológica que el cemento óseo acrílico produce sobre el tejido óseo humano cuando se utiliza en una operación de reemplazo total de cadera en caso de que no se produzca aflojamiento de la prótesis ha sido descrita por diversos autores. La reacción parece bastante uniforme y puede ser resumida brevemente utilizando la terminología de Willert (28) que ha dividido la reacción tisular en tres fases. La fase inicial, con un período de duración entre dos y tres semanas, es seguida de la fase de reparación con una duración variable entre seis meses y dos años después de la implantación. La fase final es la fase de estabilización en la que se puede considerar que la reacción tisular ha alcanzado el estado estacionario. El análisis histológico de las formulaciones estudiadas en este trabajo a las cuatro semanas reveló restos de necrosis que reflejan a su vez el proceso de reabsorción llevado a cabo por los macrófagos. Igualmente en esta fase se observa la clásica respuesta celular a un proceso inflamatorio, dominado por leucocitos polimorfonucleares, linfocitos, macrófagos, eosinófilos y células plasmáticas. La presencia de macrófagos en la interfaz cemento-hueso ya fue descrita por Charnley en 1970, considerando que es una respuesta directa al cemento (29), aunque Freeman considera la mera presencia de macrófagos como un indicador de eventual fracaso de la fijación (30). La presencia de macrófagos en la interfaz cemento-hueso es de interés, ya que son los precursores de los osteoclastos y por tanto instigadores de la reabsorción ósea (31). Otra de las características que hay que reseñar en la respuesta tisular a la implantación intraósea, es la neoformación ósea. Esto se ha observado por la aparición de zonas de material osteoide, que van englobando de forma progresiva los restos de material.

CONCLUSIONES

El comportamiento *in vivo* de un cemento fraguado con la amina DMOH, de menor toxicidad

que la DMT, manifiesta una reacción celular más tolerable que la observada frente a los cementos comerciales. La implantación intramuscular mostró menor tejido fibrótico encapsulando al material y la implantación intraósea del cemento curado *in situ* mostró una menor reacción celular adyacente al cemento con DMOH. Esto puede estar relacionado con el menor trauma térmico debido a la baja exoterma de polimerización (CMW 3, 80 °C y PMMA/DMOH, 70 °C) así como a un menor trauma químico debido a la menor toxicidad de la amina terciaria aromática DMOH, demostrando con ello ventajas considerables desde un punto de vista biológico.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido desarrollado gracias a la financiación proporcionada por Industrias Quirúrgicas de Levante y a las facilidades y colaboración proporcionadas por el hospital FREMAP. La asistencia técnica de doña M.^a Teresa Calvo-Fernández, veterinaria del animalario de FREMAP ha sido clave para la realización de la fase experimental. Trabajo realizado en el marco del proyecto CICYT MAT99-1064-C02-01.

BIBLIOGRAFÍA

- TRAP B, WOLFF P, JENSEN J S. Acrylic bone cements. Residuals and extractability of methyl methacrylate monomers and aromatic amines. *J Appl Biomater*. 1992; 2: 51-57.
- TANINGHER M, PASQUINI R, BONATTI S. Genotoxicity analysis of N,N-dimethyl-p-toluidine and N,N-dimethyl aniline. *Environ Mol Mutagen*. 1993; 21: 349-356.
- STEA S, GRANCHI D, ZOLEZZI C, CIAPETTI G, VISENTIN M, CAREDAGNA D, PIZZOFRERATO A. High performance liquid chromatography assay of N,N-dimethyl-p-toluidine release from bone cements: evidence for toxicity. *Biomaterials*. 1997; 18: 243-246.
- BOESCH P, HARMS H, LINTNER F. Detection of the catalytic constituents of dimethyl-p-toluidine even after long term implantation. *Arc Toxicol*. 1982; 51: 157-166.
- JENSEN L N, STURUP J, KRAMHOFT M, JENSEN J S. Histological evaluation of cortical bone cement to PMMA cementation. *Acta Orthop Belgica*. 1991; 57: 254-259.
- STURUP J, MADSON J, TONDEVOLD E, JENSEN J S. Decreased blood perfusion in canine tibial diaphysis after filling with acrylic bone cement compared with inert bone mass. *Acta Orthop Scan*. 1990; 61: 143-147.
- DE WAAL MALEFIJT J, SLOOF T J J H, HUISKES R. The actual status of acrylic bone cement in total hip replacement. *Acta Orthop Belg*. 1987; 53: 52-58.
- WALLACH S, CARSTENS H J Jr, AVIOLI L V, FEINBLATT J D. Physical and biochemical factors in bone metabolism. *Calcif Tissue Int*. 1992; 50: 1-4.
- AMERICAN NATIONAL STANDARD INSTITUTION. American Dental Association document n.º 41 for recommended standard practices for biological evaluation of dental materials. *J Am Dent Assoc*. 1979; 99: 697-698.
- BRITISH STANDARDS INSTITUTION. *Methods of biological assessment of dental materials*. BS5828. Londres, 1980.
- INTERNATIONAL STANDARD ISO 10993-6. *Biological evaluation of medical devices. Part 6. Tests for local effects after implantation*. Suiza: International Organization for Standardization, 1994.
- ELVIRA C, LEVENFELD B, VÁZQUEZ B, SAN ROMÁN J. Amine activators for the "cool" peroxide initiated polymerisation of acrylic monomers. *J Polym Sci Part A. Polym Chem Ed*. 1996; 34: 2783-2789.
- LISO P A, VÁZQUEZ B, REBUELTA M, HERNÁNDEZ M L, ROTGER R, SAN ROMÁN J. Analysis of the leaching and toxicity of new amine activators for the curing of acrylic bone cements and composites. *Biomaterials*. 1995; 18: 15-20.
- VÁZQUEZ B, ELVIRA C, LEVENFELD B, PASCUAL B, GOÑI I, GURRUCHAGA M, GINEBRA M P, GIL F X, PLANELL J A, LISO P A, REBUELTA M, SAN ROMÁN J. Application of tertiary amines with reduced toxicity to the curing process of acrylic bone cements. *J Biomed Mater Res*. 1997; 34: 129-136.
- ASTM. Specification F451-86. Standard Specification for Acrylic Bone Cement, 1986. *Annual Book of ASTM Standards. Medical Devices*. Philadelphia: American Society for Testing and Materials, 1986.
- DEB S, VÁZQUEZ B. The effect of cross-linking agents on acrylic bone cements containing radiopacifiers. *Biomaterials*. 2001; 22: 2177-2181.
- VÁZQUEZ B, GINEBRA M P, GIL F X, PLANELL J A, LÓPEZ BRAVO A, SAN ROMÁN J. Radiopaque acrylic cements prepared with a new acrylic derivative of iodo-quinoline. *Biomaterials*. 1999; 20: 2047-2053.
- LIU Y K, PARK J B, NJUS G O, STIENSTRA D. Bone-particle-impregnated bone cement: an *in vitro* study. *J Biomed Mater Res*. 1987; 21: 247-261.
- MAZZULLO S, PAOLINI M, VERDI C. Numerical simulation of thermal bone necrosis during cementation of femoral prosthesis. *J Math Biol*. 1976; 65: 475-494.
- KINDT-LARSEN T, SMITH D B, JENSEN J S. Innovations in acrylic bone cement and application equipment. *J Appl Biomater*. 1995; 6: 75-83.
- WILLERTH G, FRECH H A, BECHTEL A. Measurements of the quantity of monomer leaching out of acrylic bone cement into the surrounding tissues during the process of polymerisation. En: *Biomedical Applications of Polymers*. New York-Londres: Plenum Press, 1975.
- BRAUER G M, TERMINI D J, DICKSON G. Analysis of the ingredients and determination of the residual components of acrylic bone cements. *J Biomed Mater Res*. 1977; 11: 577-607.
- McLAUGHLIN R E, REGER S I, BARKALOW J A, ALLEN M S, DAFAZIO C A. Methylmethacrylate: a study of teratogenicity and foetal toxicity of the vapour in the mouse. *J Bone Joint Surg*. 1978; 60 (A): 355-358.

24. REVELL P A, BRADEN M, WEIGHTMAN B, FREEMAN M A. Experimental studies of the biological response to a new bone cement: II Soft tissue reactions in the rat. *Clin Mater.* 1992; 10: 233-238.
25. COHEN J. Assay of foreign body reaction. *J Bone Joint Surg.* 1959; 41 (A): 152-156.
26. REVELL P A, BRADEN M, FREEMAN M A. Review of the biological response to a novel bone cement containing poly(ethyl methacrylate) and n-butyl methacrylate. *Biomaterials.* 1998; 19: 1579-1586.
27. VAN MULLEM P J, VAANDRAGER J M, NICOLAI J P, DE WIJN J R. Implantation of porous acrylic cement in soft tissues: an animal and human biopsy histological study. *Biomaterials.* 1990; 11: 299-304.
28. WILLERT H G. Morphology of implant bone interface in cemented and non-cemented endoprosthesis. En: *Implant Bone Interface.* Londres: Springer-Verlag, 1990.
29. CHARNLEY J. The reaction of bone to self-curing acrylic cement. Along-term histological study in man. *J Bone Joint Surg.* 1970; 52 (B): 340-353.
30. FREEMAN M A, BRADLEY G W, REWELL P A. Observations upon the interface between bone and polymethylmethacrylate cement. *J Bone Joint Surg.* 1982; 64 (B): 489-493.
31. CHAMBERS T J. The cellular basis of bone resorption. *Clin Orthop.* 1980; 151: 283-293.



FUNDACION MAPFRE MEDICINA

II Jornada de Técnicas Quirúrgicas en Patología de la Rodilla

«La osteotomía tibial valgizante»

Majadahonda, 16 de octubre de 2002

Programa

8:30 h. Entrega de documentación
8:45 h. Presentación
F. López Oliva
Centro de Rehabilitación FREMAP, Majadahonda

9:00 h. **La osteotomía tibial valgizante: controversias**
J. A. Llopis Mingo
Centro de Rehabilitación FREMAP, Majadahonda

9:30 h. **Métodos de medición**
F. Ladero Morales
Centro de Rehabilitación FREMAP, Majadahonda

10:00 h. **Sistema de compresión VCO**
M. Díaz Samada
Málaga

10:30 h. **La osteotomía tibial asociada a reconstrucción del LCA**
J. Vaquero Ruipérez
Centro de Rehabilitación FREMAP, Majadahonda

11:00 h. Café
11:30 h. **Fijación mediante grapas escalonadas y placa OTIS-50**
J. I. Pitillas Madinaveitia
Centro de Rehabilitación FREMAP, Majadahonda

12:00 h. **Osteotomía tibial de adición con cemento**
L. López-Durán Stern
Hospital Clínico San Carlos, Madrid

12:30 h. **Fijación mediante placa de PUDDU**
G. Puddu
Clínica Valle Giulia, Roma (Italia)

13:00 h. **Osteotomía cupuliforme con fijación externa**
F. Gómez-Castresana Bachiller
Universidad Complutense de Madrid

13:30 h. **La PTR tras osteotomía**
A. Maestro Fernández
FREMAP (Gijón)

14:00 h. Discusión
14:20 h. Clausura
14:30 h. Almuerzo

Información:

Fundación MAPFRE MEDICINA
Srta. Sol Conde Maza
Ctra. Pozuelo a Majadahonda, s/n
28220 Majadahonda (Madrid)
Tfno.: 91 626 58 52 Fax: 91 626 58 25
e-mail: infofmm@mapfremedicina.es
http://www.mapfremedicina.es

Comportamiento y pronóstico del síndrome de disfunción múltiple de órganos

Prognosis and behavior of the multiplied organ dysfunction syndrome

Hospital General Docente Enrique Cabrera
La Habana, Cuba

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

RESUMEN

Se realizó un estudio prospectivo de 748 pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos 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. Se utilizó una escala de puntuación para el diagnóstico del síndrome de disfunción múltiple de órganos (SDMO) que incluyó ocho sistemas con tres grados de afectación para cada uno. Se demostró que la infección fue responsable de la mayoría de los casos y que la neumonía bacteriana y la peritonitis aguda fueron las patologías responsabilizadas con la génesis del síndrome. Se demostró una elevada tasa de mortalidad de los pacientes con SDMO comparada con los que no lo desarrollaron; así como entre los afectados por éste según diferentes puntuaciones obtenidas en la escala diagnóstica empleada, resultados estos altamente significativos ($p < 0,001$).

Palabras clave: Síndrome de disfunción múltiple de órganos (SDMO), fallo múltiple de órganos (FMO), enfermedades críticas, pronóstico.

Pérez Assef A, Cid Rodríguez F, Gómez Plasencia R F, Naranjo Igarza S, Calixto Augier D
Comportamiento y pronóstico del síndrome de disfunción múltiple de órganos
Mapfre Medicina, 2002; 13: 165-169

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

Since June 1st, 1997 to May 31th, 1999, a prospective study was made among seven hundred and forty eight (748) hospitalized patients in the Enrique Cabrera Intensive Unit Care. A scoring scale was used so as to diagnose the multiple organ dysfunction syndrome (MODS), it include eight (8) systems with three of affectation to each of them.

It was demonstrated that the infection was responsible for most of the cases, the bacterial pneumonia and the acute peritonitis were the most common pathologies related to the syndrome's genesis. A high mortality was proved among the patients who suffered from MODS compared to those who did not develop the syndrome, as well as, among those patients affected by this syndrome according to the different scores obtained in the diagnosis scale. There are highly significant results.

Key words: Multiple organ dysfunction syndrome (MODS), multiple organ failure (MOF), critical illness, prognosis.

Pérez Assef A, Cid Rodríguez F, Gómez Plasencia R F, Naranjo Igarza S, Calixto Augier D
Prognosis and behavior of the multiple organ dysfunction syndrome
Mapfre Medicina, 2002; 13: 165-169

Fecha de recepción: 26 de marzo de 2001

INTRODUCCIÓN

Los pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) contemporánea rara vez fallecen como consecuencia del proceso patológico que motivó su ingreso en la misma, sino debido a un síndrome que ha recibido diferentes denominaciones y que hoy en día se conoce como síndrome de disfunción múltiple de órganos (SDMO) (1-3).

Considerado por algunos como «muerte en cámara lenta», el SDMO refleja como prototipo la evolución de los Cuidados Intensivos como una disciplina dirigida al sostén de la función de sistemas orgánicos durante un período de insuficiencia fisiológica aguda (3).

Sin embargo, a pesar del progreso en el conocimiento de su fisiopatología, continúa presentando una elevada mortalidad, no existiendo un consenso en los criterios requeridos para su diagnóstico, ya que se han publicado más de 50 de ellos relacionados con 11 sistemas orgánicos (3).

El objetivo de nuestro trabajo es conocer la incidencia, comportamiento y pronóstico del SDMO en nuestro medio, utilizando criterios diagnósticos del mismo por primera vez en Cuba.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio prospectivo de 748 pacientes con estadía superior a 24 horas ingresados en la 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 llenó una encuesta que incluía sus datos generales, las patologías que motivaron su ingreso en Cuidados Intensivos, la puntuación diaria del APACHE-II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), si desarrolló o no SDMO y los mecanismos fisiopatológicos relacionados con éste, así como su estado al egreso (vivo o fallecido). Para el diagnóstico del SDMO se emplearon los criterios de Moore *et al.* (Tabla I) considerándose que existió el mismo cuando la puntuación fue igual o mayor de 8 (4-7). Los datos fueron procesados empleándose Microsoft Access'97 y Microsoft Excel'97 sobre una microcomputadora IBM compatible. Se relacionó la puntuación máxima alcanzada según los criterios de Moore con la tasa de mortalidad, empleándose el test de Chi-cuadrado para establecer la significación estadística de estas variables (significativo $p < 0,05$), reflejándose los resultados en tablas confeccionadas al efecto.

RESULTADOS

Del total de 748 pacientes, 686 (91,7%) no desarrollaron SDMO, que sí estuvo presente en 62 casos (8,3%). La tasa de mortalidad fue significativamente mucho mayor en esta segunda categoría diagnóstica (82,3%) que en la primera (10,7%, $p < 0,001$). En toda la casuística fue del 16,4% (Tabla II).

En la Tabla III se observa que la infección fue responsable del 59,7% de todos los casos con SDMO, seguido de la hipoxia de origen cardiorrespiratorio (25,8%) y de la presencia de tejido anómalo o daño tisular (14,5%).

La neumonía bacteriana (29,0%), la peritonitis aguda (14,5%) y la encefalopatía hipóxica consecutiva a paro respiratorio (9,6%) fueron las entidades nosológicas más frecuentes responsabilizadas con la génesis del SDMO (Tabla IV).

En la Tabla V se relacionan las puntuaciones máximas según el índice de Moore y la tasa de mortalidad. Se constató que en los casos que no desarrollaron SDMO (menos de 8 puntos), la misma fue de sólo el 10,5%, incrementándose al 40%

TABLA I. Sistema de puntuación para el diagnóstico del síndrome de disfunción múltiple de órganos

Sistema	Grado I (1 punto)	Grado II (2 puntos)	Grado III (3 puntos)
Respiratorio	> 48 h VM	> 72 h VM	> 72 h VM + PEEP ≥ 10 cm H ₂ O o FiO ₂ > 0,5 o SDRA
Renal	Cr > 1,8 mg/dl	Cr > 2,5 mg/dl	Cr > 5 mg/dl o diálisis
Hepático	Br > 2,0 mg/dl o albúmina < 2,8 mg/dl	Br > 4 mg/dl o albúmina < 2,5 mg/dl	Br > 8 mg/dl o albúmina < 1,9 mg/dl
Cardiovascular	Mínimo soporte inotrópico	Moderado soporte inotrópico	Elevado soporte inotrópico
Gastrointestinal	Ligera intolerancia enteral	Moderada intolerancia enteral o úlcera de éstres	Severa intolerancia enteral o SD (> 2u/24 h)
Hematológico	Plaquetas < 75000/mm ³	Plaquetas < 50000/mm ³ o CGB < 5000 mm ³	Plaquetas < 20000/mm ³ o CGB > 25000 mm ³
SNC	ECG = 14	ECG = 8-13	ECG < 8
Metabólico	Requerimientos de insulina < 2 u/h	Requerimientos de insulina 2-4 u/h o triglicéridos 250-300 mg/dl	Requerimientos de insulina > 4 u/h o triglicéridos > 350 mg/dl

Adaptado de Moore *et al.*
VM: ventilación mecánica; PEEP: presión positiva al final de la espiración; SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto; CR: creatinina; BR: bilirrubina sérica; SD: sangramiento digestivo; CGB: cuenta de glóbulos blancos; SNC: sistema nervioso central; ECG: escala del coma de Glasgow.

TABLA II. Mortalidad comparativa según categoría diagnóstica

Categoría diagnóstica	Estado al egreso Vivos	Fallecidos	T.M. (%)	Total de pacientes	%
Sin SDMO	614	72	10,5	686	91,7
Con SDMO	11	51	82,3	62	8,3
Total	625	123	16,4	748	100

Fuente: Encuestas.
 $p < 0,001$.
SDMO: síndrome de disfunción múltiple de órganos; T.M.: tasa de mortalidad (%).

TABLA III. Mecanismos fisiopatológicos responsables del síndrome de disfunción múltiple de órganos

Mecanismo fisiopatológico	Estado al egreso Vivos	Fallecidos	T.M. (%)	Total de pacientes	%
Infección	6	31	83,8	37	59,7
Hipoxia cardiorrespiratoria	4	12	75,0	16	25,8
Tejido anómalo o daño tisular	1	8	88,9	9	14,5
Total	11	51	82,3	62	100

Fuente: Encuestas.

TABLA IV. Entidades nosológicas causales del síndrome de disfunción múltiple de órganos

Entidades nosológicas	Estado al egreso		T.M. (%)	Total de pacientes	%
	V	F			
Neumonía bacteriana	3	15	83,3	18	29,0
Peritonitis aguda	1	8	88,9	9	14,5
Encefalopatía hipóxica	1	5	83,3	6	9,6
Meningitis bacteriana	1	4	80,0	5	8,0
Politraumatismo	1	3	75,0	4	6,5
Shock hipovolémico	2	2	50,0	4	6,5
Leptospirosis	1	3	75,0	4	6,5
Embolismo pulmonar	1	3	75,0	4	6,5
Shock cardiogénico	—	2	100,0	2	3,2
Trombosis mesentérica	—	2	100,0	2	6,5
Otras	—	4	100,0	4	6,5
Total	11	51	82,3	62	100,0

Fuente: Encuestas.

TABLA V. Mortalidad según los intervalos de puntuación de la escala del síndrome de disfunción múltiple de órganos

Puntuación	Estado al egreso Vivos	Fallecidos	T.M. (%)	Total de pacientes	%
< 8	614	72	10,5	686	91,7
8-11	9	6	40,0	15	2,0
12-15	2	17	89,5	19	2,5
≥ 16	—	28	100,0	28	3,8
Total	625	123	16,4	748	100,0

Fuente: Encuestas.
 $p < 0,001$.

cuando estuvo entre 8 y 11 puntos. Aquellos con puntuaciones entre 12 y 15 tuvieron una mortalidad del 89,5% y, finalmente, en los pacientes con 16 o más puntos fue del 100% ($p < 0,001$).

DISCUSIÓN

En los últimos años han ocurrido importantes avances en el conocimiento de la fisiopatología del SDMO. Se considera que es una combinación de diferentes factores, tales como una disregulación de la respuesta inflamatoria, una inadecuada distribución del flujo sanguíneo en la microcirculación, la existencia de daño tisular asociado a isquemia-reperusión y una alteración de la función inmune (1, 3, 8, 9).

Sin embargo, el SDMO continúa siendo la causa más importante de muerte en Cuidados Intensivos (1, 3, 8-11). Se ha demostrado la existencia de un grupo llamado de «alto costo», que constituyendo aproximadamente el 8% de los ingresos, consumen iguales recursos que los restantes, presentando una mortalidad superior al 70%, estando constituido fundamentalmente por pacientes que han desarrollado un SDMO (10, 11).

En nuestro estudio el síndrome estuvo presente en el 8,3% de los casos, lo que coincide con otros investigadores que lo señalan afectando entre el 7 y el 15% de todos los pacientes ingresados en Cuidados Intensivos (1, 3).

Igualmente constatamos una elevada mortalidad del mismo (82,3%), hecho este reportado por la totalidad de los trabajos consultados (1, 3-8, 11). Al respecto ha sido documentada una tasa de mortalidad superior al 60% cuando existe una disfunción de dos órganos y por encima del 90% cuando incluye tres o más (1).

El SDMO puede ser producido por una serie de eventos que se consideran desencadenantes o iniciales, de los cuales la infección es el más importante seguida por la inflamación, la presencia de áreas de necrosis o muerte tisular, la perfusión deficiente, transfusiones múltiples, *bypass* cardiopulmonar y otras de menor importancia (1, 3-9). En nuestro estudio la infección fue responsable de más de la mitad de los casos, seguidos de la hipoxia hística de origen cardiorrespiratorio que estuvo presente en la cuarta parte de éstos. Específicamente la neumonía bacteriana fue la entidad nosológica más frecuente, seguida de la peritonitis aguda, coincidiendo con publicaciones que señalan una fuerte asociación de los procesos infecciosos e inflamatorios pulmonares y peritoneales con el SDMO (1, 2).

En la última década se popularizaron escalas de puntuación para el diagnóstico del síndrome. Una de las más populares ha sido la publicada por Moore *et al.* que incluye ocho órganos, con una escala de gravedad del uno al tres, realizándose el diagnóstico del SDMO cuando la suma total es igual o mayor de 8 (4-7). Otros sistemas han sido propuestos por Marshall (seis órganos, cuatro grados) (3) y más recientemente por Cryer *et al.*, que sólo considera cuatro con una escala de tres puntos (8).

Consideramos que los mismos tienen la ventaja de que no definen al SDMO por el número de órganos afectados sino por el proceso continuo con grados crecientes de disfunción de cada uno de ellos. Por otra parte, proporcionan un instrumento adicional para la predicción de la mortalidad de los pacientes críticos, ya que la misma aumenta en proporción con el incremento de la puntuación (3-8), lo que coincide con nuestros resultados.

Aunque el APACHE-II y otros sistemas similares permiten predecir la mortalidad, las escalas de puntuación para el diagnóstico de SDMO pueden ser utilizadas con el mismo objetivo, lo que permitirá evaluar la calidad de los Cuidados Intensivos.

Nuestro estudio evidencia la utilidad y vigencia de los criterios de Moore, demostrando diferencias significativas de la mortalidad entre los que no desarrollaron SDMO y los que sí lo presentaron, así como su valor para identificar grupos de diferente pronóstico dentro de los pacientes con este síndrome.

BIBLIOGRAFÍA

1. WADHWA J, SOOD R. Multiple organ dysfunction syndrome. *Natl Med J India*. 1997; 10 (6): 272-277.
2. KOPERNA T, SCHULZ F. Relaparotomy in peritonitis: prognosis and treatment of patients with persisting intrabdominal infection. *World J Surg*. 2000; 24 (1): 32-37.
3. MARSHALL J C, COOK D J, CHRISTOU N V, BERNARD G R, SRUNG C L, SIBBALD W J. Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*. 1995; 23: 1638-1652.
4. MOORE F A, HAENEL J B, MOORE E E, *et al.* Incommensurate oxygen consumption in response to maximal oxygen availability predicts post injury multiple organ failure. *J Trauma*. 1992; 33: 1-9.
5. LAW M M, CRYER H G, ABRAHAM E. Elevated levels of ICAM-1 correlate with the development of multiple organ failure in trauma patients. *J Trauma*. 1994; 37: 100-110.

6. MOORE F A, SAUAIA A, MOORE E E, *et al.* Post injury multiple organ failure: a bimodal phenomenon. *J Trauma*. 1996; 40: 501-512.
7. MOORE F A, MOORE E E, SAUAIA A. Blood transfusion: an independent risk factor for post injury multiple organ failure. *Arch Surg*. 1997; 132: 620-625.
8. CRYER H G, LEONG K, MCARTHUR D L, DEMETRIADES D, BONGARD F S, FLEMING A W, HIATT J R, KRAUS J F. Multiple organ failure: by the time you predict it, it's already there. *J Trauma*. 1999; 46 (4): 597-606.
9. UUSARO A. Gastric tonometry, tissue hypoxia and MSOF. Is there a link? *Intensive Care Med*. 1998; 24: 753-755.
10. HUNT J P, MEYER A A. Predicting survival in the Intensive Care Unit. *Current Problems in Surgery*. 1997; 34: 535-599.
11. GARCÍA LIZANA F, MANZANO ALONSO J L, GONZÁLEZ SANTANA B, FUENTES ESTEBAN J, SAAVEDRA SANTANA P. Supervivencia y calidad de vida en pacientes con fracaso multiorgánico al año de alta de una unidad de medicina intensiva. *Med Clin (Barc)*. 2000; 114 (suppl 3): 99-103.

FUNDACION MAPFRE MEDICINA

IX Reunión sobre Cerebro y Calidad de Vida: «Cerebro y adicciones»

Marzo 2003

- CONFERENCIA MARCO: «LAS ADICCIONES HOY»
- I MESA REDONDA: ACTUALIDAD DE LA INVESTIGACIÓN EN ADICCIONES
 - Receptores endocannabinoides y su aplicación clínica
 - Bases neurobiológicas de la conducta adictiva
 - Estado de la investigación actual en opiáceos
 - Preferencia al sabor en adictos a opiáceos
 - Aspectos neurobiológicos, farmacológicos
- II MESA REDONDA: ADICCIÓN A SUSTANCIAS
 - Cocaína, heroína
 - Alcohol / tabaco
 - Drogas de síntesis
 - Aspectos neuropsiquiátricos
- III MESA REDONDA: OTRAS ADICCIONES
 - Juego patológico
 - Informática/ Internet
 - Adicciones infantiles: TV, videojuegos...
- IV MESA REDONDA: PROGRAMAS DE PREVENCIÓN, TRATAMIENTO Y REHABILITACIÓN PSICOSOCIAL
 - Prevención de menores en conflicto
 - Tratamientos farmacológico, biológicos. Estado actual y nuevas tendencias
 - Intervención psicosocial
- COMUNICACIONES LIBRES AL PROGRAMA

Información:
Centro de Rehabilitación de FREMAP
Srta. Susana Huertas Martínez. Servicio de Psicología.
Ctra. Pozuelo, 61. 28220 Majadahonda (Madrid)
Tfno.: 91 626 57 21 Fax: 91 626 58 25 e-mail: susana_huertas@fremap.es

Papel del IGF-I y de la IGFBP-3 en la regeneración tras la hepatectomía, efecto de la isquemia-reperfusión previa a la hepatectomía

Role of IGF-I and IGFBP-3 in regenerating liver after ischemia-reperfusion-hepatectomy

¹ Facultad de Medicina, Universidad Complutense

² Hospital Universitario San Carlos

³ Universidad Europea

Madrid

Ibáñez de Cáceres I.¹

Arias J.²

Villanúa M. A.¹

Priego T.¹

Martín A. I.³

Vara E.¹

López-Calderón A.¹

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue analizar el papel del IGF-I y de la IGFBP-3 en la regeneración hepática tras la isquemia previa a la hepatectomía. Para ello se estudió la expresión hepática de sus genes, mediante hibridación por *northern blot*, en tres grupos de animales: 1) sometido a isquemia durante diez minutos y tras la reperfundión, a una hepatectomía del 80%; 2) hepatectomía únicamente, y 3) operación simulada. La hepatectomía aumentó el contenido hepático de DNA ($p < 0,05$), disminuyó la expresión del IGF-I ($p < 0,01$) y de la IGFBP-3 ($p < 0,05$). La isquemia-reperfusión previa a la hepatectomía previno el aumento del DNA y el descenso de la expresión de la IGFBP-3 a los dos días, sin embargo en el día séptimo sí disminuyó significativamente ($p < 0,05$) el rNm de la IGFBP-3. Estos datos sugieren que el descenso de la expresión hepática de la IGFBP-3 está relacionado con el proceso de regeneración hepática.

Palabras clave: Regeneración hepática, isquemia reperfundión, IGF-I, IGF-I mRNA, IGFBP-3 mRNA, GHR mRNA.

Ibáñez de Cáceres I, Arias J, Villanúa M A, Priego T,

Martín A I, Vara E, López-Calderón A

Papel del IGF-I y de la IGFBP-3 en la regeneración tras la hepatectomía, efecto de la isquemia-reperfusión previa a la hepatectomía

Mapfre Medicina, 2002; 13: 170-178

ABSTRACT

The aim of this work was to analyse the possible role of IGF-I and IGFBP-3 in the regenerating liver after ischemia-reperfusion and hepatectomy. We studied the hepatic gene expression of IGF-I and IGFBP-3 by northern blot hybridization in rats submitted to: 1) ten minutes ischemia, and reperfusion and a 80 % hepatectomy; 2) 80% hepatectomy, or 3) sham operation. Two days after hepatectomy there was an increased in hepatic DNA content ($p < 0.01$), and a decrease in hepatic IGFBP-3 mRNA ($p < 0.05$). Ischemia-reperfusion prevents hepatectomy-induced modifications in DNA and IGFBP-3 mRNA two days after surgery, but seven days after there was a significant decrease ($p < 0.05$) in IGFBP-3 mRNA in the liver. These data suggest that the decrease in IGFBP-3 production after hepatectomy could be part of a mechanism that modulate liver regeneration.

Key words: Liver regeneration, ischemia-reperfusion, IGF-I, IGF-I mRNA, IGFBP-3 mRNA, GHR mRNA.

Ibáñez de Cáceres I, Arias J, Villanúa M A, Priego T,

Martín A I, Vara E, López-Calderón A

Role of IGF-I and IGFBP-3 in regenerating liver after ischemia-reperfusion-hepatectomy

Mapfre Medicina, 2002; 13: 170-178

Fecha de recepción: 28 de mayo de 2001

Este trabajo ha sido posible gracias a una Ayuda a la Investigación de la Fundación MAPFRE MEDICINA, y a un beca del FIS (00/0949) a I. Ibáñez.

Correspondencia:

A. López-Calderón

Dpto. de Fisiología

Facultad de Medicina

Universidad Complutense

28040 Madrid

E-mail: ALC@med.ucm.es

INTRODUCCIÓN

Se sabe que el hígado tiene la capacidad de regenerar después de haber extirpado la mayor parte de su volumen, sin embargo aún no se conocen bien los mecanismos que regulan este proceso.

En los hepatocitos en cultivo se han estudiado diferentes moléculas con capacidad de estimular su mitosis (1). El factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I) y una de las proteínas a las que se une, la IGFBP-1 se expresan en gran cantidad en el hígado. El IGF-I es un factor mitogénico que estimula la proliferación de los hepatocitos (2). Se ha descrito que tanto el IGF-I como la IGFBP-1 desempeñan un papel muy importante favoreciendo la regeneración hepática tras la hepatectomía parcial en la rata (3, 4). Por el contrario, otros autores encontraron un descenso de la síntesis hepática del IGF-I y de sus niveles circulantes tras la hepatectomía parcial (5).

Aunque el hígado fetal posee receptores para la IGF-I, éstos comienzan a descender en el neonato y prácticamente desaparecen en la vida adulta. No obstante, durante el proceso de regeneración hepática el hígado vuelve a expresar receptores para el IGF-I (6).

Recientemente se ha descrito que la administración conjunta de IGF-I y de la IGFBP-3 aumenta la proliferación de hepatocitos tras las lesiones inducidas por el trauma causado por quemaduras (7).

La isquemia hepática es inevitable en los trasplantes, por lo que conocer los mecanismos por los cuales se pueda proteger a los hepatocitos de la lesión producida por la isquemia y promover la regeneración posterior del tejido sería de gran utilidad.

En otros órganos como el sistema nervioso central, el miocardio o el riñón, la isquemia produce un aumento de la expresión del IGF-I y modifica la de la IGFBP-3, y el IGF-I previene la apoptosis y ayuda a recuperar la función tras la isquemia-reperfusión (8-12).

Teniendo en cuenta que el IGF-I tiene un efecto hepatotrófico, es posible que tras la isquemia-reperfusión hepática y hepatectomía parcial, se altere el sistema GH-IGF-I y las IGFBPs. Por ello el objetivo de nuestro trabajo fue estudiar el efecto de la isquemia-reperfusión y hepatectomía parcial sobre la síntesis hepática del IGF-I y la IGFBP-3.

MATERIAL Y MÉTODOS

Comparación de los efectos de la hepatectomía e isquemia-reperfusión previa a la hepatectomía sobre el IGF-I y la IGFBP-3

Con objeto de estudiar el efecto de la isquemia-reperfusión sobre el sistema IGF-I hepático en respuesta a la hepatectomía, se han utilizado ratas macho Wistar de 250 g de peso, mantenidas en un régimen de 12 horas de luz y 12 de oscuridad y alimentadas *ad libitum*. La noche anterior a la intervención quirúrgica los animales estuvieron en ayunas y al día siguiente se dividieron en los siguientes grupos experimentales: 1) sham (operación simulada o grupo control); 2) hepatectomía, se realizó a los animales una resección del 80% de la masa hepática, reseca los lóbulos medio y lateral izquierdo, dejando el derecho, 3) isquemia-hepatectomía, a este grupo de animales se le realizó una oclusión temporal (diez minutos) del lóbulo lateral derecho, de las ramas correspondientes de la vena porta y la arteria hepática. En el momento de la reperfundión del lóbulo derecho, se extirparon como en el caso anterior los lóbulos medio y lateral izquierdo. Todas las ratas se sacrificaron a los dos días de la intervención quirúrgica. Se extrajeron muestras de hígado y se guardaron a -20°C hasta la medida de las proteínas y del DNA y a -80°C para la extracción del RNA.

Evolución de la síntesis hepática de IGF-I, del receptor de la GH (GHR) y de la IGFBP-3 tras la isquemia-reperfusión-hepatectomía

Se realizaron los siguientes grupos experimentales: 1) sham (operación simulada o grupo control), 2) isquemia-reperfusión y hepatectomía, a este grupo de animales se le realizó la oclusión del lóbulo lateral derecho temporal (diez minutos) y la hepatectomía descritas en el apartado anterior. Las ratas se sacrificaron a los 1, 2, 3 y 7 días tras la intervención quirúrgica. Se tomaron muestras de hígado, que se congelaron a -20°C para la medida del IGF-I y a -80°C hasta la extracción del RNA.

Radioinmunoanálisis del IGF-I

Las muestras de hígado (100 mg aproximadamente) se homogeneizaron en acético 1 N, se hirvieron durante 20 minutos, se centrifugaron y el sobrenadante se liofilizó. El contenido de IGF-I del

lío-filizado se determinó mediante RIA de doble anticuerpo, descrito previamente (13). Como hormona patrón y como trazador radiactivo se utilizó el hIGF-I (A52-EPD186) amablemente cedido por Eli Lilly (Madrid). El IGF-I se marcó con ^{125}I mediante el método de la cloramina T, la actividad específica media fue de 200 $\mu\text{Ci}/\mu\text{g}$. El anticuerpo utilizado fue el UB2-495 cedido por los doctores Underwood y Van Wik, a través del Hormone Distribution Program of NIDDK, con una reacción cruzada con el IGF-II menor del 2%. Los coeficientes de variación intra e interanálisis fueron del 5 y del 7% respectivamente.

Determinación del DNA y del RNA hepático

Para aislar los ácidos nucleicos de las muestras de aproximadamente 50 mg de hígado, se utilizaron dos kits comerciales (UltraspecTM RNA, Biotex y Tripure, Roche). El DNA y el RNA extraídos se cuantificaron midiendo la absorbancia a 260 nm y se verificó su estado mediante el cociente de la absorbancia a 260 y 280 nm. Además, la integridad y la concentración de los RNA se confirmó a través de electroforesis en geles de agarosa.

Northern blot

La determinación de la expresión hepática de los genes del IGF-I, del receptor de la GH y de la IGFBP-3 se realizó analizando el contenido hepático de sus RNAm. Para ello se desnaturalizaron 20 μg del RNA de cada muestra y se sometieron a electroforesis en geles de formaldehído-agarosa. Los RNA de los geles se transfirieron a membranas de nylon (Hybond-N+, Amersham, UK) mediante capilaridad y se fijaron a las mismas en un *crosslinking* (Fotodyne Hartland, WI, USA). Para asegurarnos que se había cargado la misma cantidad de RNA de cada muestra, se comprobaron las intensidades de las bandas correspondientes a los RNA ribosomales de 28 S, teñidas con bromuro de etidio.

El contenido hepático de los RNAm del IGF-I, del GHR y de la IGFBP-3 se midió por hibridación por *northern blot* utilizando sondas RNA marcadas con ^{32}P . El cDNA para el IGF-I de rata fue cedido por el Dr. LeRoith, el cDNA para el GHR de rata por el Dr. Baumbach y la de la IGFBP-3 por el Dr. Herrington. Las sondas estaban insertadas en el plásmido pGEM-3 (Promega, Madison, WI, USA), que se linearizó mediante corte con *HindIII*. Las sondas RNA marcadas con ^{32}P se generaron

a partir del plásmido linearizado, utilizando la RNA polimerasa T7 (Roche Molecular Biochemicals, Barcelona, Spain) y citidina trifosfato- $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ (Nuclear Ibérica, Madrid, Spain). Las membranas se prehibridaron 30 minutos a 68 °C en el tampón ULTRAhybTM, (Ambion, Austin TX, USA), y la hibridación se realizó durante 16 horas a la misma temperatura con 1×10^6 cpm/mL de la sonda de IGF-I marcada, con 2×10^6 cpm/mL de la de GHR o de la IGFBP-3 en el mismo tampón. Al finalizar la hibridación las membranas se lavaron dos veces con $2 \times \text{SSC}$, 0,1% SDS a 68 °C durante diez minutos, y otras dos veces con $0,1 \times \text{SSC}$, 0,1% SDS a 68 °C durante diez minutos. La intensidad de las señales de las autorradiografías y de la señal de los RNA ribosomales teñidos con bromuro de etidio se analizaron por densitometría usando un escáner y el programa PC-Image VGA24 para Windows.

Estadística

Los datos se presentan como la media \pm SEM. Para la comparación de varias medias se ha utilizado el ANOVA de una vía, seguido de un test de comparación múltiple. Cuando los datos no se ajustaron a una distribución normal, se homogeneizaron sus varianzas mediante transformación logarítmica. Para comparar únicamente dos medias se utilizó el test de Student.

RESULTADOS

Efecto de la isquemia-reperfusión previa a la hepatectomía sobre el sistema IGF-I. Como se puede observar en la Tabla I, la hepatectomía aumentó significativamente ($p < 0,05$) el contenido hepático del DNA; mientras que en los animales sometidos a isquemia previa a la hepatectomía, la concentración hepática del DNA fue similar a la de los animales con operación simulada. Tanto la hepatectomía como la isquemia más hepatectomía disminuyeron significativamente el contenido hepático de proteínas (Tabla I).

En la Figura 1 se puede observar el efecto de la hepatectomía y de la isquemia previa a la hepatectomía sobre la expresión hepática del gen del IGF-I. La hepatectomía disminuyó la expresión hepática del IGF-I ($p < 0,01$) y la isquemia previa a la hepatectomía también tuvo el mismo efecto, aunque el descenso fue menor que el observado en los animales con hepatectomía sola ($p < 0,05$).

TABLA I. Efecto de la hepatectomía y de la isquemia-reperfusión previa a la hepatectomía sobre las concentraciones hepáticas de DNA y proteínas

	DNA $\mu\text{g}/100 \mu\text{g}$	Proteínas $\mu\text{g}/100 \text{mg}$
Operación simulada $n = 9$	$2,07 \pm 0,44$	$15,1 \pm 0,5$
Hepatectomía $n = 5$	$4,8 \pm 1,3^*$	$12,5 \pm 0,7^{**}$
Isquemia-hepatectomía $n = 6$	$2,43 \pm 0,27$	$13,5 \pm 0,5^*$

** $p < 0,01$, * $p < 0,05$ versus los animales con operación simulada, ANOVA de una vía.

En la Figura 2 se muestran los resultados del *northern* del RNAm hepático de la IGFBP-3. La hepatectomía produjo un descenso de la expresión hepática de esta proteína, mientras que la isquemia previa a la hepatectomía previno este descenso.

Evolución del IGF-I, del receptor de la GH y de la IGFBP-3 hepáticos tras la isquemia-reperfusión previa a la hepatectomía

Realizamos este experimento con objeto de analizar la evolución de la síntesis hepática de IGF-I, la del receptor de la GH y de la IGFBP-3 a más largo plazo, durante los primeros siete días post-cirugía.

Como se puede ver en la Figura 3, la isquemia-reperfusión previa a la hepatectomía, disminuyó la concentración hepática del IGF-I desde el primer día y no se alcanzaron valores similares a los controles con operación simulada hasta el séptimo día post-cirugía. La disminución del contenido del IGF-I debe ser secundario a un descenso de su biosíntesis, ya que al analizar la evolución del RNAm que codifica para esta hormona observamos una evolución muy parecida, disminuyó en el primero y segundo día post-cirugía, en el tercer día comenzó a recuperarse y en el séptimo día sus valores no fueron distintos de los encontrados en los controles (Figura 4).

Analizamos también la expresión hepática de los genes del receptor de la GH así como el de la proteína que transporta la GH en el suero. Ambas proteínas están codificadas por dos RNAm que comparten el mismo gen, el RNAm que codifica para el receptor es de mayor tamaño (4,7 kb)

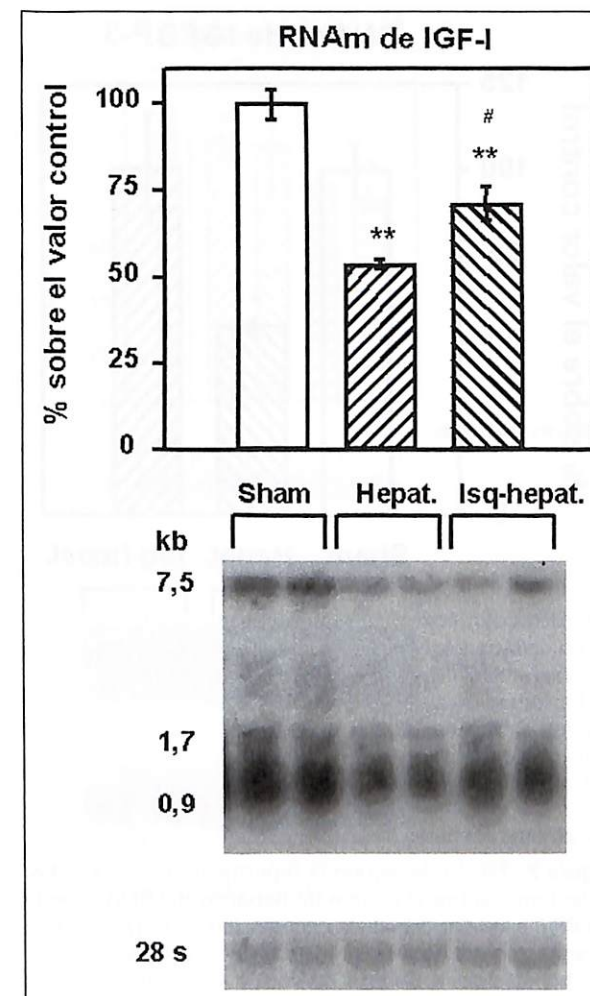


Figura 1. Efecto de isquemia-reperfusión previa a la hepatectomía sobre el contenido hepático del RNAm del IGF-I a los dos días de la intervención quirúrgica. Hepat. = hepatectomía, Isquem. = isquemia-reperfusión previa a la hepatectomía, Sham = operación simulada. En la parte inferior se observa una autorradiografía representativa, correspondiente al *northern blot* del IGF-I en la que se pueden ver los tres RNAm de distinto tamaño (7,5, 1,7 y 0,9 kilobases) que darán lugar al IGF-I, debajo se encuentra el RNA ribosomal 28 S, utilizado como control de carga. En la parte superior está representado el resultado del análisis espectrofotométrico que se realizó haciendo la media de las intensidades de las tres bandas de RNAm de cada muestra. Los valores representan la media \pm el SEM. ** $p < 0,01$ respecto a los valores del grupo Sham, # $p < 0,05$ respecto al grupo hepatectomía. ANOVA de una vía.

mientras que el de la proteína transportadora de la GH es menor, de 1,2 kb (Figura 5). Como se puede observar en esta figura, no se encontraron variaciones en la expresión hepática de dichos RNAm ni a los dos ni a los siete días post-cirugía.

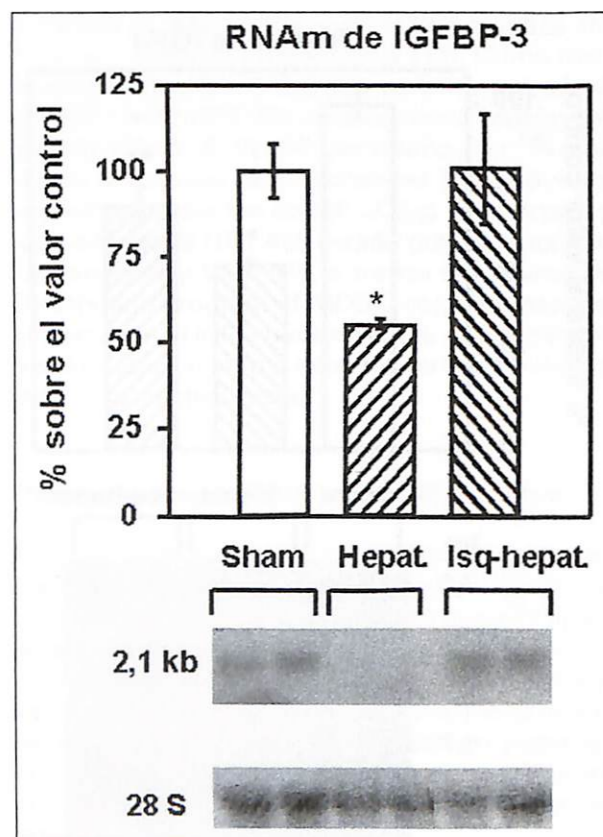


Figura 2. Efecto de isquemia-reperfusión previa a la hepatectomía sobre el contenido hepático del RNAm de la IGFBP-3 a los dos días de la intervención quirúrgica. Hepat. = hepatectomía, Isq-hepat = isquemia-reperfusión previa a la hepatectomía, Sham = operación simulada. En la parte inferior se muestra una autorradiografía representativa del RNAm de la IGFBP-3 de 2,1 kilobases y el RNA ribosomal 28 S utilizado como control de carga. En la parte superior está representado el resultado del análisis espectrofotométrico expresado como porcentaje del valor medio del grupo control Sham. Los valores representan la media \pm el SEM. * $p < 0,05$ respecto a los valores del grupo Sham. ANOVA de una vía.

La Figura 6 muestra el contenido hepático del RNAm de la IGFBP-3, que es la principal proteína plasmática que transporta el IGF-I, en los distintos días post-isquemia y hepatectomía. La respuesta de la IGFBP-3 es en alguna manera opuesta a la del IGF-I, ya que comienza a disminuir en el tercer día y esta disminución es significativa en el séptimo día post-hepatectomía.

DISCUSIÓN

El aumento de la concentración hepática de DNA tras la hepatectomía indica que ese tejido es-

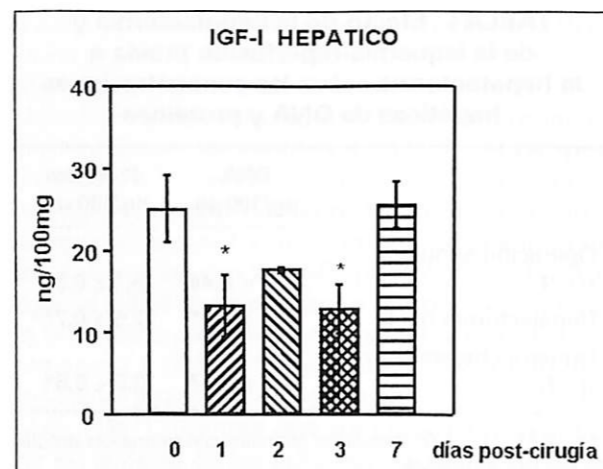


Figura 3. Efecto de la isquemia-reperfusión previa a la hepatectomía sobre el contenido hepático de IGF-I a lo largo de los siete días posteriores a la intervención quirúrgica. Los valores representan la media \pm el SEM. * $p < 0,05$ respecto a los valores del grupo con respecto a los valores previos (0). ANOVA de una vía.

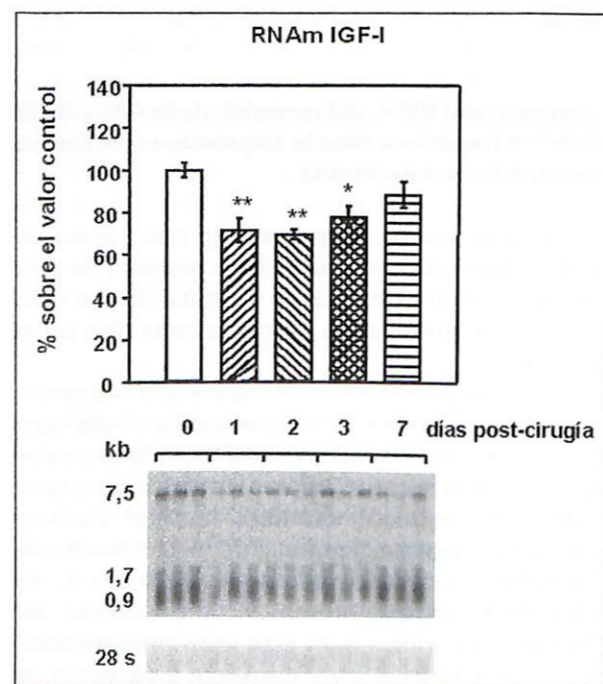


Figura 4. Efecto de isquemia previa a la hepatectomía sobre el RNAm hepático del IGF-I durante los siete días posteriores a la intervención quirúrgica. En la parte inferior se observa una autorradiografía correspondiente al *northern* del IGF-I, debajo se encuentra el RNA ribosomal utilizado como control de carga. En la parte superior está representado el resultado del análisis espectrofotométrico que se expresa como la media \pm el SEM del porcentaje sobre los valores del grupo control (0). ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$ respecto a los niveles del grupo control (día 0), ANOVA de una vía.

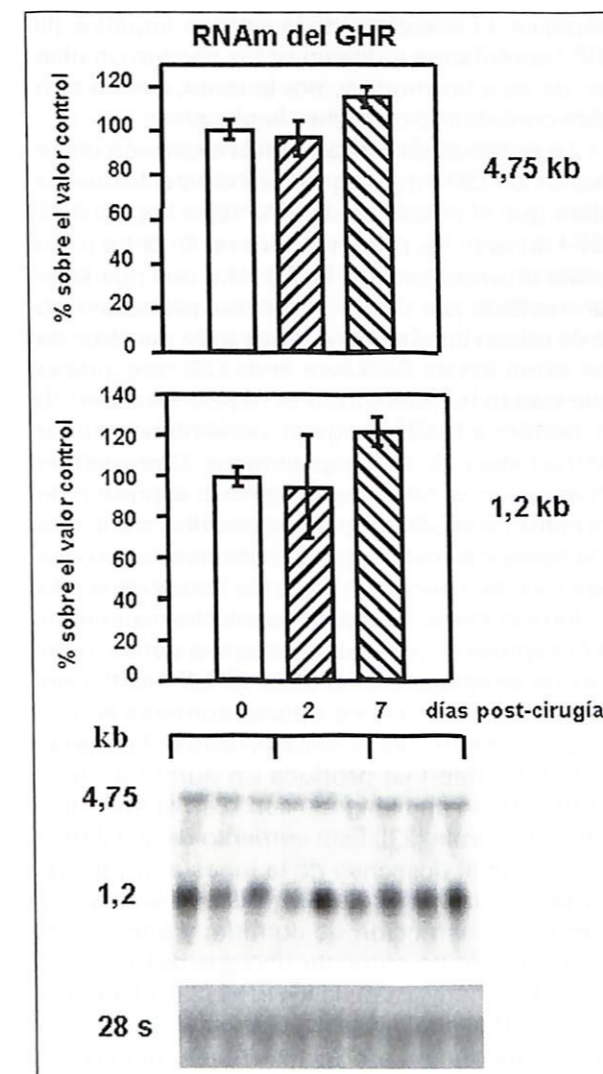


Figura 5. Efecto de isquemia-reperfusión previa a la hepatectomía sobre el RNAm hepático del receptor de la GH (4,75 kb) y la proteína que transporta esta hormona en el suero (1,2 kb) en los días dos y siete posterior a la cirugía. En la parte inferior se observa una autorradiografía correspondiente al *northern* y el RNA ribosomal 28 S, utilizado como control de carga. En la parte superior está representado el resultado del análisis espectrofotométrico.

tá proliferando, como han descrito previamente otros autores (14), al demostrar una correlación entre el DNA y el crecimiento de la masa hepática tras la hepatectomía. El hecho de que en el grupo de animales sometidos a la isquemia-hepatectomía no aumente la concentración hepática de DNA sugiere que la isquemia, como era de esperar, entorpece el proceso de regeneración hepática. Durante el proceso de regeneración, a los dos días de la hepatectomía, se produce un des-

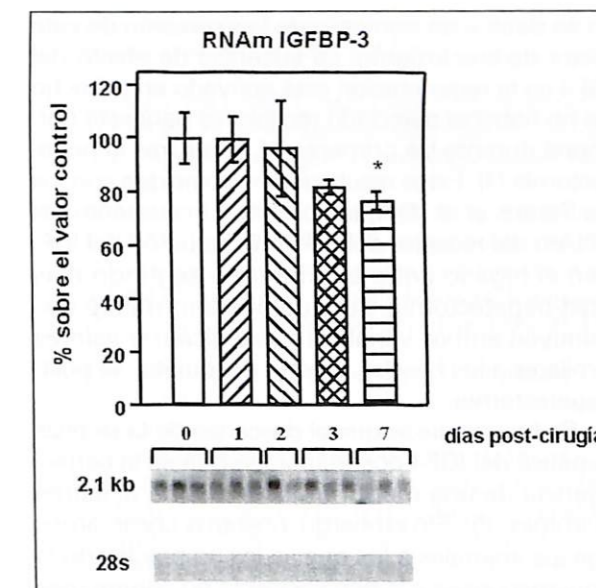


Figura 6. Efecto de isquemia-reperfusión-hepatectomía previa a la hepatectomía sobre el RNAm hepático de la IGFBP-3 durante los siete días posteriores a la intervención quirúrgica. En la parte inferior se observa una autorradiografía correspondiente al *northern* de la IGFBP-3, debajo se encuentra el RNA ribosomal 28 S utilizado como control de carga. En la parte superior está representado el resultado del análisis espectrofotométrico que se expresa como la media \pm el SEM del porcentaje sobre los valores del grupo control (0). * $p < 0,05$ respecto a los niveles del grupo control (día 0), ANOVA de una vía.

censo de la síntesis hepática del IGF-I y de la IGFBP-3. La isquemia disminuye la regeneración hepática y previene el descenso de la expresión hepática de la IGFBP-3.

No está claro el papel de la GH y del IGF-I endógenos en el proceso de regeneración hepática. Se sabe que la hepatectomía produce un descenso de la expresión hepática del IGF-I (15), y que el tratamiento con GH o IGF-I aumenta la síntesis hepática de DNA y acelera la regeneración tras la hepatectomía (16). Sin embargo, el aumento de la síntesis de DNA tras la hepatectomía comienza al mismo tiempo en ratas normales y en hipofisectomizadas, que tienen niveles muy bajos tanto de GH como del IGF-I hepático (16). En nuestros datos observamos que la hepatectomía disminuye tanto el IGF-I como su RNAm, y la isquemia no sólo no disminuye ambas variables sino que por el contrario están menos bajas que en las ratas sometidas únicamente a hepatectomía. Al no ser la regeneración hepática mayor en el grupo de animales sometidos a isquemia (que son los que tienen menos bajo el IGF-I) sino todo lo contrario, parece que el proceso de regeneración hepática

no se debe a un aumento de la expresión de este factor de crecimiento. La ausencia de efecto del IGF-I en la regeneración está apoyado en el hecho de no haberse detectado receptores para esta hormona durante las primeras 24 horas tras la hepatectomía (4). Estos resultados no coinciden con los de Santos *et al.* (6), que observan un aumento del RNAm del receptor del IGF-I y de la unión del IGF-I en el hígado entre el primero y segundo días post-hepatectomía, aunque posteriormente disminuyen ambas variables hasta alcanzar valores similares a los basales, a partir del quinto día post-hepatectomía.

Se ha postulado que el descenso de la síntesis hepática del IGF-I post-hepatectomía es la consecuencia de una menor ingesta debida al estrés quirúrgico (5). Sin embargo, nosotros observamos que los animales a los que se les ha practicado la isquemia previa a la hepatectomía no comen más y la síntesis hepática del IGF-I no baja tanto como en los del grupo sometido a hepatectomía únicamente. Por lo que el descenso, y no el aumento, de la expresión hepática del IGF-I debe ser uno de los mecanismos implicados en el proceso de diferenciación y proliferación. Se ha visto recientemente que tras la hepatectomía también desciende la expresión hepática de la subunidad ácido-lábil que transporta el IGF-I y las IGFBPs en el suero, siendo este descenso debido a factores intrínsecos al proceso de regeneración más que a la disminución de la ingesta (17).

Como se ha mencionado anteriormente, la isquemia produce un aumento de la expresión del IGF-I y de la IGFBP-3 en otros órganos distintos del hígado y este aumento parece tener un efecto protector sobre la función del órgano (10, 12). Nosotros hemos observado una respuesta similar, ya que en el grupo de animales sometidos a isquemia adicional a la hepatectomía los niveles del RNAm del IGF-I y de la IGFBP-3 están más altos que en las ratas a las que se les practicó la hepatectomía únicamente. No obstante, esto no se acompaña de una mejora del proceso de regeneración hepática, sino todo lo contrario. Estas diferencias indican que el proceso de regeneración hepática es muy diferente del de la recuperación de la isquemia en otros órganos como el riñón, el miocardio o el cerebro que en circunstancias normales son órganos diana del IGF-I.

En respuesta a la hepatectomía se producen adaptaciones hormonales, como una disminución de la secreción de insulina (17, 18) y un aumento de la expresión hepática de los genes que codifican para las enzimas gluconeogénicas (18), que podrían contrarrestar los efectos hipoglucémicos que tiene el perder una gran parte de la masa

hepática. El descenso de la síntesis hepática del IGF-I contribuiría a disminuir los niveles circulantes de esta hormona y, por lo tanto, podría también contribuir a mantener la glucemia.

La ausencia de cambios en la expresión del receptor de GH en la isquemia-hepatectomía sugiere que el descenso de la síntesis hepática del IGF-I durante los primeros días no se debe a que exista una resistencia a la GH, sino que puede estar mediado por otro mecanismo, probablemente de origen intrahepático. Apoyando nuestros datos están los de Asakawa *et al.* (19) que indican que tras la hepatectomía el hígado es capaz de responder a la GH exógena, aumentando su peso y proliferando más rápidamente. Otros autores tampoco encontraron cambios en la expresión del receptor de la GH durante los tres días siguientes a la hepatectomía, aunque sí observaron un descenso en la unión de la GH a los hepatocitos (15).

Inmediatamente tras la hepatectomía aumenta la expresión hepática de algunos genes, entre los que se encuentran el de la IGFBP-1 (20), siendo ésta la proteína cuya síntesis aumenta en mayor proporción tras la hepatectomía (21). Igualmente, también se produce un aumento de la IGFBP-4 tanto en el hígado como en el riñón tras la hepatectomía (22). Este aumento de la IGFBP-4 no se debe al descenso de la ingesta producido por la cirugía, ya que no se observa en los animales con restricción de comida; y además, el ayuno no sólo no aumenta sino que disminuye la producción hepática de la IGFBP-4 (23). El aumento de la BP-4 renal podría contribuir al proceso de hipertrofia que se produce también en el riñón tras la hepatectomía.

El descenso de la expresión hepática de la IGFBP-3 tras la hepatectomía ha sido descrito muy recientemente (17), observándose un descenso de su RNAm a partir de las tres horas de la hepatectomía. Previamente, otros autores ya habían descrito un descenso en los niveles plasmáticos de esta proteína, aunque no detectaron cambios significativos en su expresión hepática (22, 24). El significado fisiológico del descenso de la IGFBP-3 en la regeneración hepática no se conoce actualmente. La IGFBP-3 inhibe la proliferación celular tanto en células tumorales como en células normales, actuando independientemente del IGF-I (25). Se ha visto que esta proteína potencia los efectos proapoptóticos tanto del p 53 como de otros factores (26). En la cirrosis hepática se han descrito cambios opuestos a los observados tras la hepatectomía, un descenso de la expresión de la IGFBP-1 y un aumento de la IGFBP-2 y la IGFBP-3. Además, la IGFBP-1 se expresa en los nódulos que se están regenerando, pero no en el

tejido fibroso del hígado cirrótico (27). Parece por lo tanto que, de alguna manera, la BP-3 y la BP-1 regulan procesos opuestos.

El factor de crecimiento transformante β (TGF- β) podría estar implicado en el descenso la síntesis hepática de la IGFBP-3 tras la hepatectomía. El TGF- β induce apoptosis a través de la inducción de la IGFBP-3, por un mecanismo independiente de la IGF-I (28). El TGF- β es un potente inhibidor del crecimiento celular en gran variedad de células, incluidas los hepatocitos (29). Tras la lesión hepática producida por el CCl₄ y durante la fase proliferativa existe una correlación inversa entre la síntesis de DNA y los receptores del TGF- β , de modo que coincide el máximo de síntesis de DNA con la mínima respuesta hepática a este factor (30). En los animales sometidos a isquemia previa a la hepatectomía también se observa un descenso de la expresión hepática de la BP-3 aunque más retrasado en el tiempo, puesto que no se produce hasta el tercer día post-cirugía. Estos datos indican que el descenso de la expresión de la IGFBP-3 debe desempeñar un papel importante en el proceso de regeneración hepática.

BIBLIOGRAFÍA

- MICHALOPOULOS G. Liver regeneration: mechanism of growth control. *FASEB J.* 1991; 4: 176-187.
- KOCH K S, SHAPIRO P, SKELLY H, LEFFERT H L. Rat hepatocyte proliferation is stimulated by insulin-like peptides in defined medium. *Biochem Biophys Res Commun.* 1982; 109: 1054-1059.
- UNTERMAN T G, PHILLIPS L S. Circulating somatomedin activity during hepatic regeneration. *Endocrinology.* 1986; 119: 185-192.
- MOHN K L, MELBY A E, TEWARI D S, LAZ T M, TAUB R. The gene encoding rat insulin like growth factor-binding protein 1 is rapidly and highly induced in regenerating liver. *Mol Cell Biol.* 1991; 11: 1393-1401.
- RUSSELL W E, D'ERCOLE A J, UNDERWOOD L E. Somatomedin C/insulin like growth factor I during liver regeneration in the rat. *Am J Physiol.* 1985; 248: E618-623.
- SANTOS A, YUSTA B, FERNÁNDEZ-MORENO M D, BLÁZQUEZ E. Expression of insulin-like growth factor-I (IGF-I) receptor gene in rat brain and liver during development and in regenerating adult rat liver. *Mol Cell Endocrinol.* 1994; 101: 85.
- JESCHKE M G, HERNDON D N, BARROW R E. Insulin-like growth factor I in combination with insulin-like growth factor binding protein 3 affects the hepatic acute phase response and hepatic morphology in thermally injured rats. *Ann Surg.* 2000; 213: 408-416.
- DING H, KOPPLE J D, COHEN A, HIRSCHBERG R. Recombinant human insulin-like growth factor-I accelerates recovery and reduces catabolism in rats with ischemic acute renal failure. *J Clin Invest.* 1993; 91: 2281-2287.
- GUAN J, WILLIAMS C, MALLARD C, GLUCKMAN P. The effects of IGF-I treatment after hypoxic-ischemic brain injury in adult rats. *J Cereb Flow Metab.* 1993; 13: 609-616.
- BEILHARZ E J, RUSSO V C, BUTLER G, BAKER N L, CONNOR B, SIRIMANNE E S, *et al.* Coordinated and cellular specific induction of the components of the IGF/IGFBP axis in the rat brain following hypoxic-ischemic injury. *Brain Res Mol Brain Res.* 1998; 59: 119-134.
- LEE W H, WANG G M, YANG X L, SEAMAN L B, VANNUCI S I. Perinatal hypoxia-ischemia decreased neuronal but increases cerebral vascular endothelial IGFBP-3 expression. *Endocrine.* 1999; 11: 181-181.
- YAMASHITA K, KAJSTURA J, DISCHER D J, WASSERLAUF B J, BISHOPRIC N H, ANVERSA P, *et al.* Reperfusion-activated Akt kinase prevents apoptosis in transgenic mouse hearts overexpressing insulin-like growth factor-1. *Circ Res.* 2001; 88: 609-614.
- IBÁÑEZ DE CÁCERES I, VILLANÚA M A, SOTO L, MARTÍN A I, LÓPEZ-CALDERÓN A. IGF-I and IGF-I-binding proteins in rats with adjuvant-induced arthritis given recombinant human growth hormone. *J Endocrinol.* 2000; 165: 537-544.
- BUCHER N L R. Regeneration of mammalian liver. *Int Rev Cytol.* 1963; 15: 245-250.
- HUSMAN B, ANDERSSON G. Regulation of the growth hormone receptor during liver regeneration in the rat. *J Mol Endocrinol.* 1993; 10: 289-296.
- EKBERG S, LUTHER M, NAKAMURA T, JANSSON J O. Growth hormone promotes early initiation of hepatocyte growth factor gene expression in the liver of hypophysectomized rats after partial hepatectomy. *J Endocrinol.* 1992; 135:59-67.
- DELHANTY P J D, SCOTT C D, BABU S, BAXTER R C. Acid-labile subunit regulation during early stages of liver regeneration: implications for glucoregulation. *Am J Physiol.* 2001; 280: E287-E295.
- TAUB R. Liver regeneration 4: transcriptional control of liver regeneration. *FASEB J.* 1996; 10: 413-427.
- ASAKAWA K, HIZUKA N, TAKANO K, HORIKAWA R, SUKEGAWA I, TOYODA C, *et al.* Human growth hormone stimulates liver regeneration in rats. *J Endocrinol Invest.* 1989; 12: 343-347.
- GHAHARY A, MINUK G Y, LUO J, GAUTHIER T, MURPHY L J. Effects of partial hepatectomy on hepatic insulin-like growth factor binding protein-1 expression. *Hepatology.* 1992; 15: 1125-1131.
- XU W, WANG S, WANG G, WEI H, HE F, YANG X. Identification and characterization of differentially expressed genes in the early response phase during liver regeneration. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; 278: 318-325.
- DEMORI I, BALOCCO S, VOCI A, FUGASSA E. Increased insulin-like growth factor binding protein-4 expression after partial hepatectomy in the rat. *Am J Physiol.* 2000; 278: G384-G389.
- CHEN Y, ARNQVIST H J. Differential regulation of insulin-like growth factor binding protein-2 and -4 mRNA in muscle tissues and liver by diabetes or fasting. *J Endocrinol.* 1994; 143: 235-242.

24. PHILLIPS I D, ARANY E, STRAIN A J, HAN V K, HILL D J. Rapid clearance of insulin-growth factor I (IGF-I)-binding protein species from blood and associated fall in circulating IGF-I following partial hepatectomy in the rat. *J Endocrinol.* 1993; 137: 271-280.
25. RICORT J M, BINOUX M. Insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3 inhibits type 1 IGF receptor activation independently of its IGF binding affinity. *Endocrinology.* 2001; 142: 108-113.
26. GRIMBERG A. p53 and IGFBP-3: apoptosis and cancer protection. *Mol Genet Metab.* 2000; 70: 85-98.
27. ROOS R J, CHEW S L, D'SOUZA L L, YATEMAN M, RODRÍGUEZ-ARNAO J, GIMSON A, et al. Expression of IGF-I and IGF-binding protein genes in cirrhotic liver. *J Endocrinol.* 1996; 149: 209-216.
28. RAJAH R, VALENTINIS B, COHEN P. Insulin growth factor (IGF)-binding protein-3 induces apoptosis and mediates the effects of transforming growth factor- β 1 on programmed cell death through a -p53- and IGF-I independent mechanism. *J Biol Chem.* 1997; 272: 12181-12188.
29. CARR B I, HAYASHI I, BRANUM E L, et al. Inhibition of DNA synthesis in rat hepatocytes by platelet derived type β transforming growth factor. *Cancer Res.* 1986; 46: 2330-2334.
30. DATE M, MATSUZAKI K, MATSUSHITA M, TAHASHI Y, FURUKAWA F, INOUE K. Modulation of transforming growth factor β function in hepatocytes and hepatic stellae cells in rat liver injury. *Gut.* 2000; 46: 719-724.

Cirugía de Mano Programa de formación

El Grupo de Especialista de la Mano de la Comunidad Autónoma de Madrid (GEMCAM) ofrece la posibilidad de realizar un programa de formación en Cirugía de Mano.

Dirigido a Residentes y Especialistas de Cirugía Ortopédica y Traumatología y Cirugía Plástica.

Objetivo: fomentar la formación en Cirugía de Mano, Microcirugía y Cirugía Reconstructiva de las extremidades.

Estructura del programa:

- **Capacidad:** 1-2 médicos por hospital.
- **Duración:** 4 meses.
- **Estancias en consultas:** 240 horas.
- **Actividad quirúrgica:** 160 horas.
- **Actividades propias de cada hospital** (sesiones clínicas, investigación clínica, investigación experimental, etc.): 160 horas.
- **Clases teóricas** (temas básicos en Cirugía de Mano): 12 horas
 1. Exploración de la mano.
 2. Fracturas del radio distal, carpo, metacarpianos y falanges.
 3. Lesiones tendinosas.
 4. Mano traumática.
 5. Tenosinovitis y síndromes por sobrecarga en miembro superior.
 6. Síndrome del túnel del carpo.
 7. Mano reumática.
 8. Enfermedad de Dupuytren y enfermedad de Kienböck.
 9. Lesiones nerviosas.
 10. Cobertura de mano y dedos.
- **Sesiones clínicas interhospitalarias:** 8 horas.
- **Microcirugía:** 20 horas.

Duración del curso: 600 horas.

Ventajas de este programa:

- Se combinan clases teóricas con actividad clínica y docente.
- Se realizan sesiones clínicas interhospitalarias.
- Se desarrolla bajo los auspicios de la Sociedad Española de Cirugía de Mano (SECMA).
- **Hospitales implicados en el programa:** Clínica FREMAP de Majadahonda, Hospital Ramón y Cajal, Hospital Gregorio Marañón, Hospital La Princesa, Hospital San Carlos, Hospital Virgen de la Torre.

Acreditación de haber realizado el programa:

- Emitido por la Sociedad Española de Cirugía de Mano (SECMA).
- Firmado por cada uno de los tutores de los diferentes hospitales que han participado en la formación.

Coordinación del programa:

Dr. Fernando García de Lucas
Clínica FREMAP de Majadahonda
Ctra. Pozuelo a Majadahonda, km. 3,5
28220 Majadahonda (Madrid)
Tel.: 91 626 56 44

Fraxiparina®

Nadroparina Cálcica



sanofi~synthelabo
Líder en investigación antitrombótica

Trasplante meniscal: efecto sobre el cartílago articular. Estudio experimental en corderos

Meniscal transplant: articular cartilage effect. Experimental study in sheep

Laboratorio de Ortopedia experimental
Facultad de Medicina
Universidad de Navarra

Mora G.
Álvarez E.
Ripalda P.
Forriol F.

RESUMEN

El menisco es una unidad funcional que absorbe y distribuye las fuerzas transmitidas por la superficie articular de la rodilla. El trasplante de menisco pretende la restitución anatómica y la recuperación de la mecánica articular, evitando la degeneración del cartílago articular.

Objetivo: Estudiar el efecto condroprotector del injerto meniscal.

Material y método: Se estudiaron dos grupos de corderos. Grupo I: meniscectomía. Grupo II: meniscectomía y trasplante de aloinjerto meniscal, analizando las repercusiones sobre el cartílago articular del fémur y de la tibia.

Resultados: El grupo meniscectomizado presentó alteraciones radiológicas y macroscópicas de la superficie articular que no se vieron en el grupo trasplantado. En ambos grupos, el estudio histológico mostró cambios estructurales y celulares, aunque fueron más evidentes en las rodillas meniscectomizadas.

Palabras clave: Menisco, trasplante, cartílago, artrosis.

Mora G, Álvarez E, Ripalda P, Forriol F
Trasplante meniscal: efecto sobre el cartílago articular. Estudio experimental en corderos
Mapfre Medicina, 2002; 13: 180-185

Correspondencia:

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

ABSTRACT

Meniscus is a functional structure which protects the articular cartilage by increasing both the joint congruity and contact area as well as preventing the focal distribution of stresses.

Aim: Analyze the chondroprotector effect of the meniscal allograft transplant.

Material and method: We have studied the articular cartilage after meniscectomy (group I), transplantation of fresh frozen meniscus allograft (group II).

The study was performed in the medial compartment of the left knees in sheep aged 5-6 months, with eight animals in each group.

Results: The meniscectomized group showed macroscopic and roentgenographic alterations of the articular surface that do not were observed in the meniscal allograft group. In both groups, the histologic study showed the presence of changes in the structure, although were more evident in the meniscectomized group.

Key words: Meniscus, transplant, cartilage, arthritis.

Mora G, Álvarez E, Ripalda P, Forriol F
Meniscal transplant: articular cartilage effect. Experimental study in sheep
Mapfre Medicina, 2002; 13: 180-185

Fecha de recepción: 5 de octubre de 2001

INTRODUCCIÓN

Son conocidos y están documentados los cambios degenerativos progresivos después de una meniscectomía en la rodilla, por la pérdida de las funciones de amortiguación y cambios en la distribución de las sollicitaciones articulares (1-5). Los resultados obtenidos a largo plazo han hecho que este tratamiento sea sustituido por procedimientos más conservadores orientados a la reparación, como son las suturas meniscales, las meniscectomías parciales y, últimamente, la sustitución meniscal bien con aloinjertos congelados u otro tipo de material (6).

El menisco debe ser considerado como una unidad funcional, pues desempeña una función fundamental en la mecánica y protección articular. Por lo que un trasplante meniscal será efectivo cuando se interpone en la articulación y evita el deterioro articular sin producir molestias.

El trasplante meniscal está indicado en pacientes meniscectomizados, con dolor en el compartimiento femoro-tibial interno o externo, estable o susceptible de ser estabilizado, mediante una plastia de ligamento cruzado anterior y con buena alineación femoro-tibial. Está, por el contrario, contraindicado en los casos de degeneración articular (artritis reumatoide, grado III o IV de Outerbridge) y en pacientes mayores de 50 años.

En el presente trabajo se compara la morfología del cartílago articular en dos grupos de animales, uno sometido a meniscectomía y el otro a trasplante de aloinjerto meniscal congelado para conocer el efecto que tiene el injerto en la protección del cartílago.

MATERIAL Y MÉTODOS

Utilizamos como animales de experimentación corderos (*Ovis Aries*), con un peso medio de 30 kg, divididos en dos grupos de ocho corderos cada uno:

Grupo I: meniscectomía medial total.

Grupo II: meniscectomía medial total y trasplante inmediato de aloinjerto de menisco congelado.

Se intervino la pata posterior izquierda y se utilizó la derecha como control. En los animales sometidos a meniscectomía se realizó una incisión en la línea media y parapatelar medial en cápsula y sinovial, seguido del desplazamiento lateral

del aparato extensor mediante luxación de la rótula. Se efectuó una desinserción, con pastilla ósea, del extremo proximal del ligamento colateral medial (LLI) para exponer todo el menisco interno y disecarlo desde el cuerno anterior al posterior, procediendo seguidamente a su extracción. Después se volvió a reinsertar el LLI colocando un tornillo de pequeños fragmentos en la pastilla ósea.

En el grupo sometido a trasplante meniscal, siguiendo la técnica de Shelton y Dukes (7), se efectuó la meniscectomía como en el grupo anterior. Tras elegir el aloinjerto meniscal adecuado se colocaron suturas de tracción (Prolene® 00) en los cuernos meniscales, anterior y posterior, a través de los topes óseos. Se perforaron túneles de 2 mm de grosor, desde la metafisis tibial, para el anclaje de las suturas de tracción del aloinjerto meniscal. Una vez colocado el menisco, se suturó su periferia a la cápsula con puntos sueltos (Vycril® 000), reinsertando, posteriormente, el LLI como en el grupo anterior.

Todos los animales recibieron antibioterapia, por vía IM, y se les realizó limpieza diaria de la herida quirúrgica. Los animales de ambos grupos deambularon libremente en su jaula, y después de seis meses fueron sacrificados.

Se extrajeron las rodillas intervenidas y se realizaron radiografías antero-posteriores y laterales (Faxitron, 43855A) con una exposición de 35 segundos y 35 Kv. Las radiografías fueron analizadas aleatoriamente y estudiadas por tres observadores siguiendo el baremo de Kellgren y Lawrence (8) y teniendo en cuenta la aparición de signos degenerativos.

Se separaron los cóndilos femorales y mesetas tibiales y se tallaron las piezas, de 1 cm² de superficie, extraídas de la zona central de carga, para su estudio histológico. Las muestras se fijaron en formol, al 4%, tamponado con fosfatos, durante 24 horas, a 4 °C.

Tras la fijación se sumergieron en una disolución de polivinilpirrolidona, al 7,5%, y EDTA, al 10%, en tris buffer, 0,1 M y pH 6,95, durante 27 días, a 4 °C y en agitación. Una vez descalcificadas se incluyeron en parafina, obteniendo cortes de 4 µm de grosor. Las tinciones que se emplearon fueron la safranina-O y tricrómico de Masson. Se utilizó el baremo de Mankin (9) para determinar el estado del cartílago articular.

El análisis histomorfológico de cada una de las muestras se efectuó con un estereomicroscopio (modelo Wild M3Z) y un analizador de imágenes (Leica® Q500MC) en el que se diseñó un programa para medir el área y el grosor del cartílago, así como de la zona no teñida por safranina-O.

RESULTADOS

El grupo I presentó alteraciones macroscópicas importantes de las superficies articulares de la tibia y del fémur. Radiológicamente se observaron en el grupo meniscectomizado alteraciones en la superficie articular de la tibia que no se vieron en ninguno de los animales del grupo control ni del grupo sometido al trasplante meniscal, donde las alteraciones macroscópicas de ambas superficies articulares fueron menos evidentes (Figura 1, Tabla I). No se observó la reabsorción de ninguno de los aloinjertos (Figura 2).

La histología de las superficies articulares, femorales y tibiales (Figuras 3 y 4) mostraron cambios en la estructura, la celularidad y la tinción de

la matriz extracelular con safranina-O, mucho más evidentes en las rodillas meniscectomizadas que en las rodillas con aloinjerto meniscal, respecto a las rodillas control. El porcentaje de superficie no teñida por safranina-O, relacionada con la concentración de mucopolisacáridos ácidos, fue mayor en el cartílago sometido a trasplante de injerto meniscal que en el grupo meniscectomizado. Este hecho fue más evidente en la tibia (Tabla II).

El baremo de Mankin fue mayor en el grupo meniscectomizado (Tabla III), pues se encontraron de menor a mayor intensidad irregularidad de las superficies articulares, ausencia de las capas más superficiales e incluso fisuras que llegaban hasta la capa calcificada. La celularidad se vio alterada con la presencia de algunos focos hipercelulares.

TABLA I. Evaluación radiológica de la articulación de la rodilla (baremo de Kellgren y Lawrence)

Control		Meniscectomía		Injerto menisco	
X	DS	x	DS	x	DS
1	0	2,87	0,64	2,79	1,03

TABLA II. Porcentaje de superficie de cartílago articular sin teñir por safranina-O. Cartílago tibial y femoral

	Control		Meniscectomía		Injerto menisco	
	X	DS	x	DS	x	DS
Tibia	6,37	2,31	10,5	3,21	25,79	9,07
Fémur	8,41	3,26	12,51	5,19	18,83	5,44

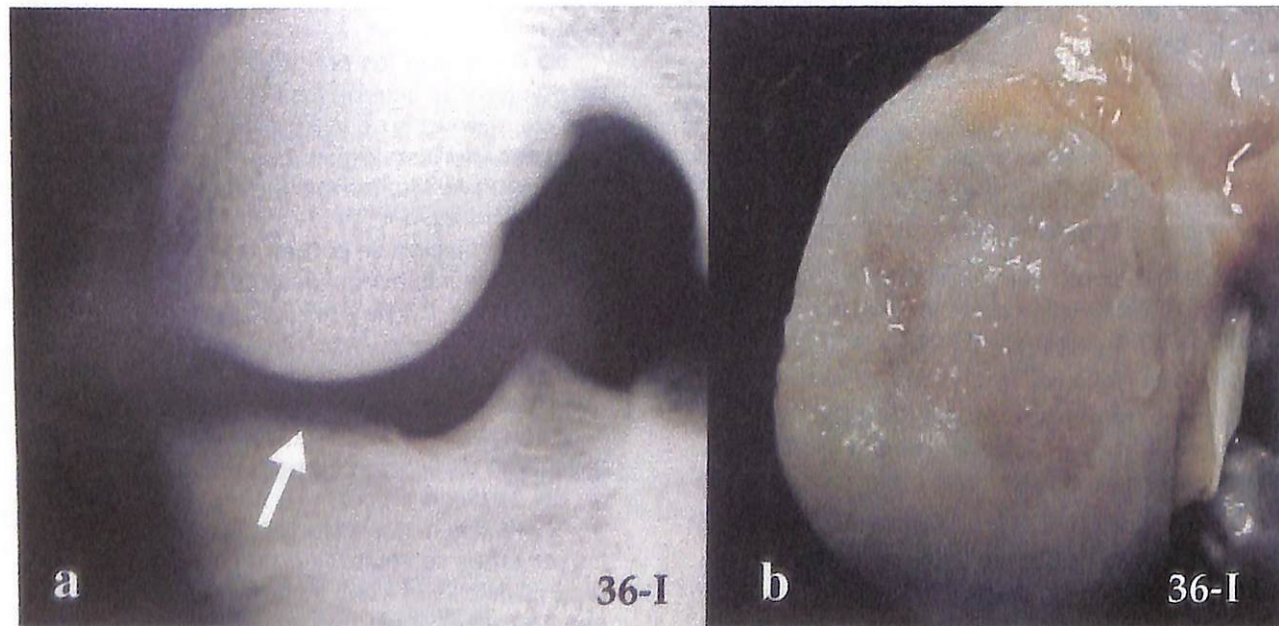


Figura 1. a) Imagen radiológica de la rodilla de un cordero a los seis meses de extirpar el menisco con muestras de erosión articular (flecha). **b)** Imagen del cóndilo femoral erosionado después de una meniscectomía.

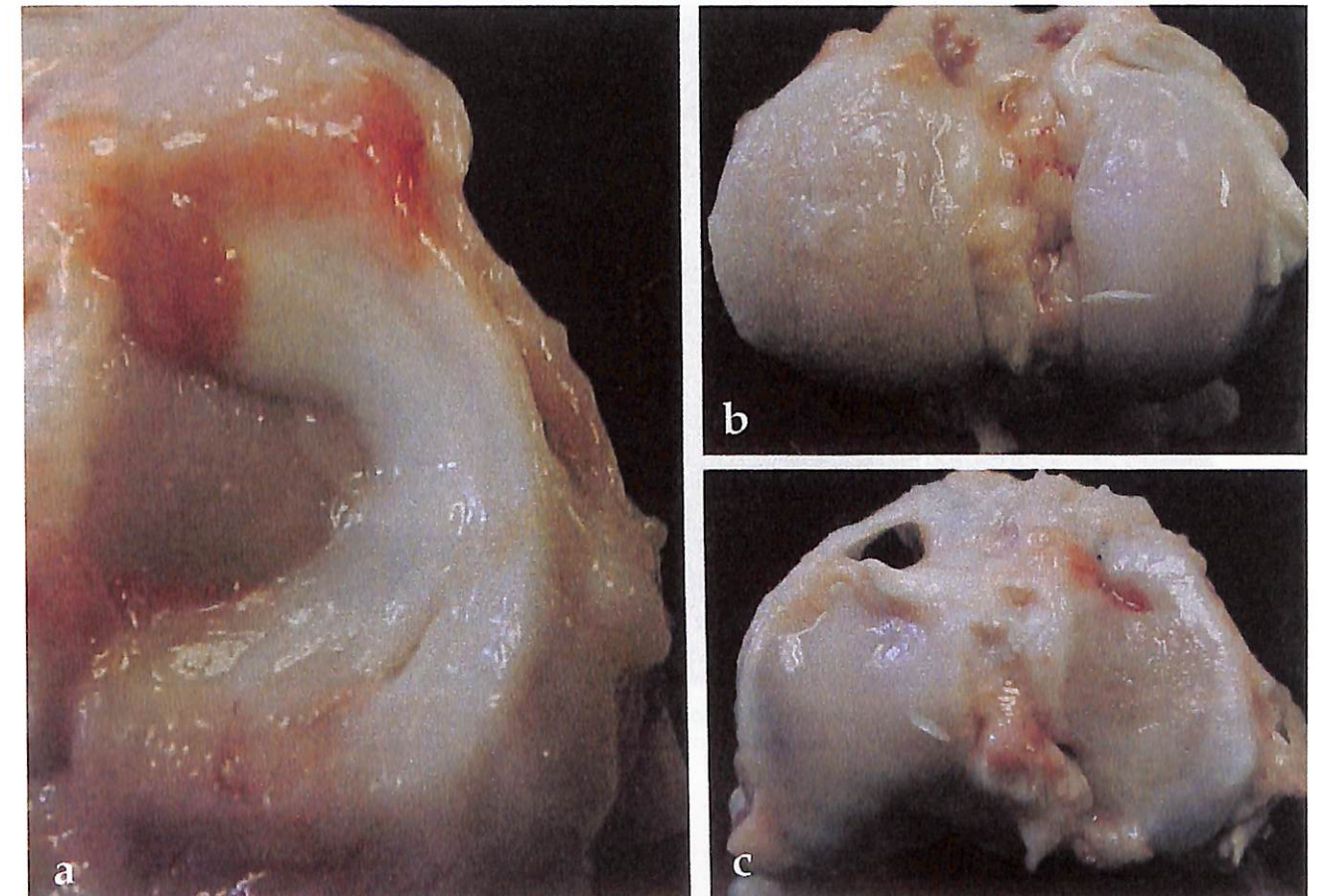


Figura 2. a) Menisco trasplantado con una buena integración y una lesión longitudinal en su tercio posterior. **b y c)** Superficies femoral y tibial después de retirar el aloinjerto meniscal.

TABLA III. Baremo de Mankin en el cartílago tibial y femoral

	Control		Meniscectomía		Injerto menisco	
	X	DS	x	DS	x	DS
Tibia	0,29	0,12	5,47	2,14	4,62	0,65
Fémur	0,18	0,09	4,62	2,15	4,48	1,41

DISCUSIÓN

La evaluación de los resultados de un trasplante meniscal debe ser realizada desde un punto de vista clínico (disminución o desaparición del dolor, vuelta a la actividad normal incluyendo actividad deportiva moderada, la presencia o no de rigidez, derrame, etc.), radiológico (radiografías

simples y resonancia nuclear magnética) y mediante artroscopia exploradora a los meses o a los años de realizado el trasplante.

Los buenos resultados del trasplante meniscal, a corto o medio plazo, se relacionan con una técnica quirúrgica adecuada y la utilización de meniscos correctamente conservados y con un tamaño acorde a la zona donde deben ser implantados. Un menisco con un anclaje inadecuado genera una movilidad, es incapaz de transmitir las cargas y lesiona las superficies articulares, aumentando la cantidad de proteoglicanos en el líquido sinovial (10-14).

Los aloinjertos meniscales, frescos o criopreservados, son una solución atractiva que ha empezado a utilizarse en la clínica. Los aloinjertos frescos precisan de inmunosupresión para ser viables (7) y tienen mayor posibilidad de transmitir enfermedades además de que no está demostrado que permanezcan células viables del donante cuatro semanas después del trasplante (15, 16).

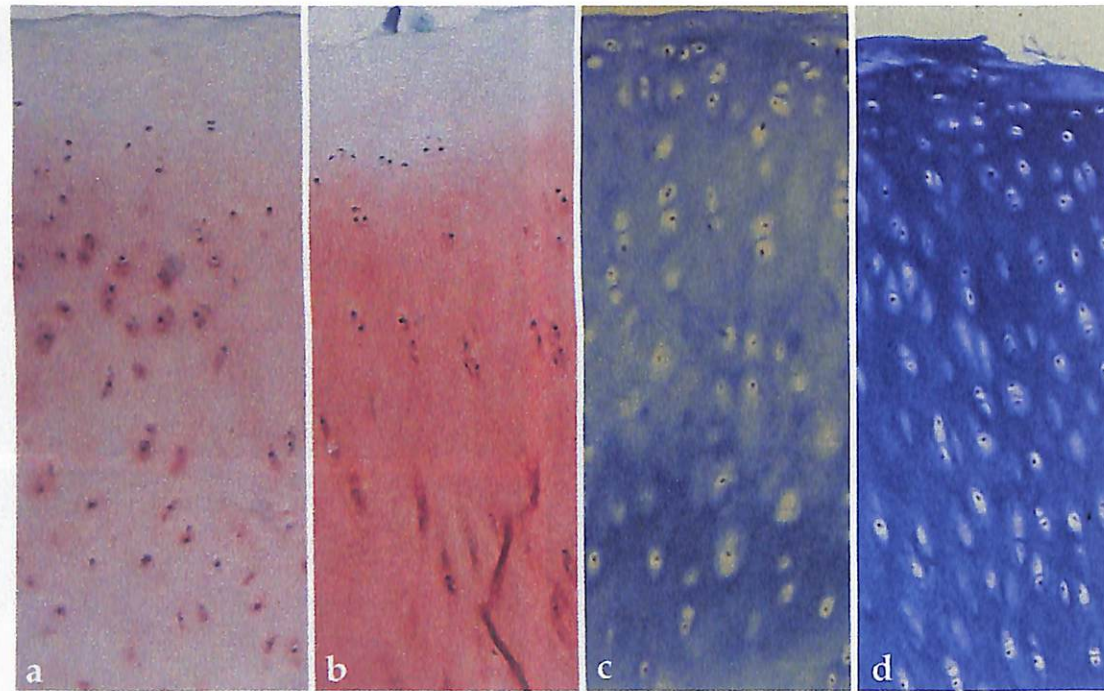


Figura 3. Cartílago articular tibial después de efectuar trasplante meniscal. Se aprecia fibrilación superficial, acelularidad de la capa superficial y clones celulares en la capa media y profunda del cartílago. **a y b)** Safranina-O, x40. **c y d)** Tricrómico de Masson, x40.

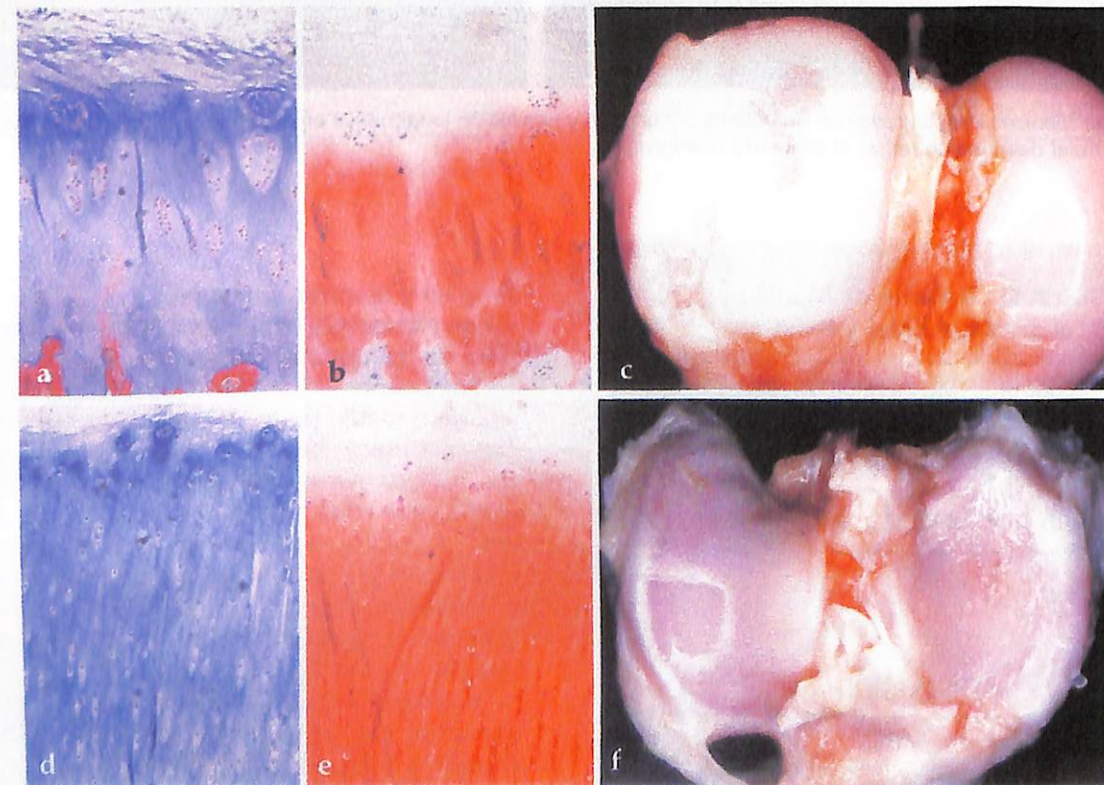


Figura 4. Cartílago articular después de efectuar meniscectomía. **a, b y c)** Aspecto del cartílago articular femoral, con destrucción de la capa superficial y clones celulares en las capas media y profunda del cartílago articular. **a)** Tricrómico de Masson, x40; **b)** safranina-O, x40; **c)** aspecto macroscópico. **d, e y f)** Cartílago articular tibial con desestructuración y disposición de las células en hileras con clones celulares en la capa superficial. **d)** Tricrómico de Masson, x40; **e)** safranina-O, x40; **f)** aspecto macroscópico.

Por su parte, los aloinjertos criopreservados son los más utilizados, aunque no existe evidencia de su capacidad para proteger el cartílago articular, ni tampoco están en condiciones de cumplir las funciones meniscales, aunque no se han descrito reacciones adversas (13, 14).

Los estudios radiológicos, y especialmente la RMN, han servido para conocer la evolución de los injertos viendo como se adhieren a la pared capsular y disminuyen de tamaño al poco tiempo de su implantación (12) y experimentalmente se ha demostrado que el número de células metabólicamente activas disminuyen después del trasplante, aunque el injerto presenta una distribución celular normal a los tres meses de la intervención (15).

Messner y Gao (11) señalaron que un aloinjerto meniscal puede asumir las funciones mecánicas de un menisco normal, aunque no adquieren un contacto completo del injerto con las superficies articulares, femoral y tibial, si bien disminuye la presión máxima, más de un 75%, comparado con una rodilla meniscectomizada. El anclaje entre el tejido meniscal y el hueso no parece que se obtenga con facilidad pues el tipo de los colágenos formados difieren ya que la fijación meniscal sufre un proceso de necrosis al que acuden células sinoviales para su reparación. El ensayo mecánico de la unión menisco-hueso, a tensión, no alcanzó un 20% del valor de una inserción normal.

Los resultados de nuestro estudio sugieren que el trasplante meniscal, tras meniscectomía, proporciona una protección incompleta del cartílago articular cuando se intervienen rodillas sanas, por lo cual resulta dudoso que el aloinjerto meniscal pueda curar superficies articulares dañadas si bien su función puede ser la de retrasar el proceso.

BIBLIOGRAFÍA

1. FAIRBANK T J. Knee joint changes after meniscectomy. *J Bone Joint Surg (Br)*. 1948; 30-B: 664-670.
2. JACKSON J P. Degenerative changes in the knee after meniscectomy. *Br Med J*. 1968; 2: 525-527.
3. WOO S-L-Y, AN K-N, ARNOCKY S P, WAYNE J S, FITHIAN D C, MYERS B S. Anatomy, biology, and biomechanics of tendon, ligament, and meniscus. En: S R Simon (ed), *Orthopaedic Basic Science*. Columbus, Ohio: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1994; 45-87.
4. TAPPER E, HOOVER N. Late results after meniscectomy. *J Bone Joint Surg (Am)*. 1969; 51-A: 517-526.
5. COX J, NYE C, SCHAEFER W. The degenerative effects of partial and total resection of the medial meniscus in dog's knees. *Clin Orthop*. 1975; 109: 178-183.
6. STONE K, RODKEY W, WEBBER R, MCKINNEY L, STEADMAN J. Future directions. Collagen-Based Prostheses for meniscal regeneration. *Clin Orthop*. 1990; 252: 129-135.
7. SHELTON W R, DUKES A D. Technical note. Meniscus replacement with bone anchors: A surgical technique. *Arthroscopy*. 1994; 10: 324-327.
8. KELLGREN J H, LAWRENCE J S. Radiologic assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957; 16: 494-502.
9. MANKIN H J. The response of articular cartilage to mechanical injury. *J Bone Joint Surg (Am)*. 1982; 64-A: 460-466.
10. FITHIAN D C, KELLY M A, MOW V C. Material properties and structure-function relationship in the menisci. *Clin Orthop*. 1990; 252: 19-31.
11. MESSNER K, GAO J. The menisci of the knee joint. Anatomical and functional characteristics, and a rationale for clinical treatment. *J Anat*. 1998; 193: 161-178.
12. NEWMAN A, ANDERSON D, DANIELS A, DALES M. Mechanics of the healed meniscus in a canine model. *Am J Sports Med*. 1989; 17: 164-175.
13. GAO J, MESSNER K. Natural healing of anterior and posterior attachments of the rabbit meniscus. *Clin Orthop*. 1996; 328: 276-284.
14. GAO J, WEI X, MESSNER K. Healing of the anterior attachment of the rabbit meniscus to bone. *Clin Orthop*. 1998; 348: 246-258.
15. MCDEVITT C A, MILLER R R, SPINDLER K P. The cells and cell matrix interactions of the meniscus. En: V C Mow, S P Arnoczky, D W Jackson (eds), *Knee meniscus: Basic and clinical foundations*. New York: Raven Press Ltd, 1992; 29-36.
16. JACKSON D, WHELAN J, SIMON T. Cell survival after transplantation of fresh meniscal allografts. DNA probe analysis in a goat model. *Am J Sports Med*. 1993; 21: 540-550.

Curso de prevención del riesgo ergonómico-músculo-esquelético

Barcelona, 27 y 28 de septiembre, 18 y 19 de octubre y 15 y 16 de noviembre de 2002

Información:

Centre de Salut de la Columna Vertebral
C/ València, 171-177, esc. dcha 1º, 1.ª - 08011 Barcelona
Tel.: 93 451 45 26 - Fax: 93 453 49 37 - E-mail: drbalague@menta.net

Programa de rehabilitación de las capacidades atencionales en pacientes con demencia tipo Alzheimer y enfermedades cerebrovasculares

Program for the rehabilitation of attentional processes in patients with Alzheimer's disease and stroke

¹ Universidad de Jaén

² Universidad Complutense de Madrid

³ Hospital del Aire de Madrid

López Luengo B.¹
Fernández Guinea S.²
Delgado Losada M. L.²
García de la Rocha M. L.³

RESUMEN

En los últimos años, el incremento de la esperanza de vida y el aumento del número de personas que padecen algún tipo de demencia o enfermedad cerebrovascular han hecho patente la necesidad de desarrollar métodos de intervención neuropsicológica.

El objetivo principal de esta investigación es la búsqueda de un método de rehabilitación de las capacidades atencionales que se muestre efectivo en pacientes con enfermedad de Alzheimer en estadios iniciales así como en personas que hayan sufrido un accidente cerebrovascular.

Para ello se ha diseñado un programa de rehabilitación neuropsicológica que ha sido aplicado a dos muestras: una formada por veintidós personas diagnosticadas de demencia tipo Alzheimer y otra constituida por diez sujetos que habían sufrido un accidente cerebrovascular en los últimos seis meses.

Palabras clave: Rehabilitación neuropsicológica, procesos atencionales, enfermedad de Alzheimer, enfermedad cerebrovascular.

López Luengo B, Fernández Guinea S, Delgado Losada M L, García de la Rocha M L

Programa de rehabilitación de las capacidades atencionales en pacientes con demencia tipo Alzheimer y enfermedades cerebrovasculares

Mapfre Medicina, 2002; 13: 186-196

Correspondencia:

Beatriz López Luengo
Departamento de Psicología
Universidad de Jaén
Campus Las Lagunillas, s/n
23071 Jaén
E-mail: blopez@ujaen.es

ABSTRACT

In the last years, the increase in life expectancy and the rise in the number of people who suffer some type of dementia or stroke have shown the clear need for the development of some neuropsychological intervention method.

The main target of this research is the search of a valid rehabilitation method of attentional abilities, shown as effective in both patients with Alzheimer's disease in its first stages and people who suffered stroke.

For this, a neuropsychological rehabilitation program has been designed and later on applied to two samples: first composed by twenty-two people diagnosed with dementia type Alzheimer and the second one made of ten subjects who suffered a stroke in the last six months.

Key words: Neuropsychological rehabilitation, attentional processes, Alzheimer's disease.

López Luengo B, Fernández Guinea S, Delgado Losada M L, García de la Rocha M L

Program for the rehabilitation of attentional processes in patients with Alzheimer's disease and stroke

Mapfre Medicina, 2002; 13: 186-196

Fecha de recepción: 17 de septiembre de 2001

Ayuda a la Investigación (convocatoria 1999-2000) de la Fundación MAPFRE Medicina

INTRODUCCIÓN

Los avances científicos y técnicos han posibilitado un aumento en la esperanza de vida, produciéndose en la actualidad un crecimiento progresivo del número de personas mayores de 65 años. Este cambio en la pirámide poblacional conlleva la necesidad de prestar atención a las características y necesidades de estas personas, especialmente en relación con las enfermedades que padecen más frecuentemente y sus repercusiones asistenciales y sociales. En este sentido, desde el punto de vista neurológico destacan las demencias y las enfermedades cerebrovasculares.

La demencia es un síndrome neurodegenerativo caracterizado por un deterioro global y progresivo de las capacidades intelectuales, con problemas de memoria, trastornos de conducta y de la personalidad, que afecta a la realización de las actividades diarias y sociales del individuo (1). La falta actual de marcadores bioquímicos, estructurales y neuropsicológicos, y la necesidad de la comunidad científica internacional de compartir las mismas normas diagnósticas, han llevado al establecimiento de una serie de criterios utilizados en la mayoría de los países. Los más empleados son los propuestos por la Organización Mundial de la Salud —la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión, CIE-10 (1992) (2)— y los elaborados por la American Psychiatric Association (3).

Existen diferentes sistemas de clasificación de las demencias en función de cuál sea la edad de inicio, la etiología, la localización cerebral predominante, los signos neurológicos acompañantes y si son tratables o no (4). De todas ellas destaca, por su alta prevalencia, la enfermedad de Alzheimer (constituyen entre el 50 y el 80% de todas las demencias), seguida de la vascular, las demencias asociadas a enfermedades subcorticales (por ejemplo, demencia de Parkinson), las del lóbulo frontal (por ejemplo, enfermedad de Pick), las demencias tratables (por ejemplo, neurosífilis) y las demencias potencialmente reversibles (por ejemplo, hipotiroidismo).

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza principalmente, a nivel neuropatológico, por la presencia de ovillos neurofibrilares y placas seniles en el hipocampo, corteza entorrinal, lóbulo temporal parietal y frontal. Los primeros síntomas que presentan estos pacientes son los problemas de memoria, orientación temporal y espacial, aumento de la fatigabilidad, problemas de comunicación verbal (dificultades para encontrar

palabras, seguir conversaciones, comprender refranes y frases irónicas, etc.), disminución de la vitalidad, rigidez mental, falta de persistencia en la realización de las tareas, etc. (5).

La Organización Mundial de la Salud define la enfermedad cerebrovascular como la aparición rápida de signos clínicos por una alteración focal (a veces global) del funcionamiento cerebral, que dura más de 24 horas o que produce la muerte sin más causa aparente que su origen vascular. De forma general se establecen dos grandes grupos, dentro de la patología cerebrovascular aguda, en función de la naturaleza de la lesión: los infartos y las hemorragias. Se calcula que aproximadamente el 80% de los accidentes cerebrovasculares son infartos cerebrales y el 20% hemorragias (6).

Prácticamente todas las enfermedades cerebrovasculares presentan alteraciones neuropsicológicas, bien sea por afectación de la sustancia gris neocortical, del córtex límbico, de los núcleos grises de la base o de la sustancia blanca. El tipo y severidad de estos déficit van a estar determinados por la naturaleza de la enfermedad cerebrovascular, la localización y extensión de la lesión y la edad de la persona.

Una de las capacidades cognitivas que se ven afectadas, tanto en las primeras etapas de manifestación de la enfermedad de Alzheimer como en las personas que sufren algún tipo de ictus cerebrovascular, es la atención. Los investigadores actuales sostienen que la atención tiene un papel primordial en el gobierno de toda la actividad cognitiva, tal como en la evitación de distractores, la facilitación del proceso de codificación de la información o en la planificación de la acción. Sin embargo, no son muchos los trabajos que hayan estudiado la afectación de los diferentes componentes atencionales en pacientes con afectación neurológica.

Los estudios sobre déficit cognitivos en pacientes con demencia de tipo Alzheimer inicial parecen apuntar que los aspectos de la atención más básicos, como el ámbito atencional o la atención sostenida, están relativamente bien preservados hasta etapas finales de la enfermedad; sin embargo, la atención selectiva (especialmente en la modalidad visual), la atención dividida y la capacidad para inhibir la información no relevante están afectadas en los primeros momentos de manifestación clínica de la enfermedad.

Sin embargo, en las enfermedades cerebrovasculares el déficit atencional va a estar determinado por la zona de irrigación de la arteria, vena o vaso sanguíneo que se haya visto afectado. Co-

mo hemos comentado en otro lugar*, hay diversas estructuras cerebrales implicadas directamente con el sistema atencional por lo que la mayoría de los sujetos con ictus cerebral van a presentar una afectación de la atención.

Tradicionalmente, el papel de la neuropsicología quedaba reducido al diagnóstico y valoración de los déficit de funciones psíquicas superiores que sufrían las personas con daño cerebral, existiendo numerosas investigaciones que ponían de manifiesto y analizaban los múltiples déficit neuropsicológicos en las personas con demencia y, más concretamente, con demencia tipo Alzheimer, y con enfermedades cerebrovasculares (problemas de orientación, atención, memoria, lenguaje, razonamiento, etc.) (5, 7). Sin embargo, pese a que este interés no se ha visto reflejado en el desarrollo de estudios o programas encaminados a la mejora de estas dificultades, en los últimos años ha crecido la tendencia entre los clínicos por la recuperación de las lesiones cerebrales, desarrollándose programas de rehabilitación que permitan mejorar el nivel de independencia y calidad de vida de las personas afectadas.

De las diferentes modalidades de intervención neuropsicológica desarrolladas en el tratamiento con pacientes diagnosticados de demencia, especialmente con enfermedad de Alzheimer (Tabla I) y los programas de intervención neuropsicológica aplicados a personas con enfermedades cerebrovasculares (Tabla II) se derivan una serie de principios generales que deben ser tenidos en cuenta en el diseño de los programas de intervención neuropsicológica, y que se recogen en la Tabla III.

El objetivo general que nos planteamos con este trabajo fue diseñar un programa de rehabilitación de la atención, basado en modelos teóricos y clínicos (8), que fuera efectivo en personas con demencia de Alzheimer en estadios iniciales y en víctimas de un accidente cerebrovascular en un período inferior a los seis meses.

Los objetivos específicos planteados, con sus hipótesis de trabajo correspondientes, son los siguientes:

1. Un primer objetivo fue comprobar si el entrenamiento diseñado mejoraba el rendimiento atencional de personas con demencia tipo Alzheimer

* LÓPEZ LUENGO B, FERNÁNDEZ GUINEA S, DELGA-DO M L., GARCÍA M L. Programa de rehabilitación de las capacidades atencionales en pacientes con demencia tipo Alzheimer y enfermedades cerebrovasculares. Fundación MAPFRE Medicina (memoria), 2001.

TABLA I. Programas de intervención neuropsicológica en pacientes con demencia, especialmente con enfermedad de Alzheimer

Programas de estimulación y actividad: la terapia de orientación a la realidad, reminiscencia, terapia de validación, musicoterapia, actividad física, programas de estimulación integral, «Activemos la mente».
Entrenamiento en capacidades cognitivas específicas reestructuración ambiental: pulseras o cadenas con los datos personales del paciente; utilizar fotos, nombres en letras grandes y colores diferentes en las puertas, etc.
Técnicas de modificación de conducta: «tiempo fuera», reforzamiento positivo contingente de carácter táctil, etc.
Programas para familiares.
Nuevas orientaciones: programas de ordenador interactivos y los intergeneracionales.

TABLA II. Técnicas y estrategias eficaces en el diseño de programas de rehabilitación neuropsicológica aplicados a personas con enfermedades cerebrovasculares

Técnica de aprendizaje sin error.
Desvanecimiento de pistas.
<i>Attention Process Training.</i>
Entrenamiento en estrategias de asociación con múltiples modalidades sensoriales.
Establecer rutinas y hábitos.
Potenciar la generalización.
Orientación de la atención hacia el hemisferio no atendido.
Metacognición.

TABLA III. Cuestiones básicas de los programas de intervención neuropsicológica

- Comenzar la rehabilitación en la fase aguda.
- Tener un modelo del funcionamiento cognitivo para entender el déficit.
- Basarse en los puntos fuertes para intervenir sobre las capacidades más afectadas.
- Entrenamiento individual adaptado a las dificultades y necesidades del paciente.
- Hay que recompensar tanto los logros obtenidos como el esfuerzo realizado.
- Tratar siempre de establecer una jerarquía de los objetivos que se pretende conseguir.
- Utilizar un material que motive al paciente.
- Consolidar lo aprendido.

mer en fase inicial y en personas con ictus cortical. Nos planteamos la hipótesis de que si el entrenamiento diseñado es un entrenamiento efectivo en pacientes con diagnóstico de demencia tipo Alzheimer en fase inicial y víctimas de un ictus cortical entonces el rendimiento en las pruebas que evalúan atención de los pacientes entrenados mejorará significativamente respecto al del grupo control.

2. Otro objetivo fue el de comprobar si el entrenamiento mejoraría la capacidad atencional en la vida cotidiana en personas con demencia tipo Alzheimer en fase inicial y en personas con ictus cortical. Para ello se planteó que si el entrenamiento es efectivo en mejorar la capacidad atencional en la vida cotidiana, entonces el entrenamiento en el cuestionario de atención de vida cotidiana de los pacientes entrenados mejorará significativamente respecto al del grupo control.

3. Finalmente, y dado que la atención es una función cognitiva básica en la que se asientan otras funciones cognitivas, se pretendía averiguar si el rendimiento en pruebas de percepción, memoria y funciones ejecutivas se vería afectado en el caso de que se produjera mejoría en el rendimiento atencional. De aquí deriva la hipótesis de que si el rendimiento en pruebas de percepción, memoria y funciones ejecutivas está relacionado con el funcionamiento atencional, entonces en la medida en que el entrenamiento modifique el rendimiento atencional variará el rendimiento en las pruebas de percepción, memoria y funciones ejecutivas de los sujetos.

MATERIAL Y MÉTODO

Muestra

El estudio se realizó con dos muestras, una formada por veintidós personas diagnosticadas de demencia tipo Alzheimer en estadios iniciales o con una severidad leve o leve-moderada (3) y otra compuesta por diez sujetos que habían sufrido un accidente cerebrovascular (ictus cortical), procedentes del Hospital del Aire (Madrid) y del Hospital Ciudad de Jaén.

Cada una de las muestras se dividió en dos grupos: uno experimental, que recibió entrenamiento, y un grupo control, que no lo recibió. La asignación a cada uno de los grupos se realizó de forma aleatoria.

Los requisitos que debían cumplir los sujetos para formar parte del estudio fueron los siguientes:

Demencia tipo Alzheimer en fase inicial

— Cumplir los criterios para un diagnóstico probable de demencia tipo Alzheimer, según las pautas del DSM-IV (3) y del NINCDS-ADRDA (10).

— Presentar un grado de deterioro leve de acuerdo con la obtención de:

- Una puntuación en el Miniexamen Cognoscitivo (11) superior a 23 puntos.

- Un valor entre 0,5 y 1 en la escala de deterioro CDR (12) o igual o menor a 4 en la GDS de Reisberg (13).

- No presentar síntomas neurológicos, psiquiátricos o sensoriales que dificulten el seguimiento del estudio.

La muestra analizada* estuvo finalmente constituida por diez mujeres y diez varones con edades comprendidas entre los 60 y 91 años de edad ($\bar{x} = 74,6$) de los que diez formaron parte del grupo experimental y los otros diez del grupo control (las características demográficas de la muestra aparecen recogidas en la Tabla IV).

Accidentes cerebrovasculares

— Haber sufrido un ictus cortical en los últimos seis meses.

— Descartar hemorragia y un origen subcortical.

— No existencia de más episodios de enfermedades cerebrovasculares.

— No presentar síntomas neurológicos, psiquiátricos o sensoriales que dificulten el seguimiento del estudio.

Aunque el estudio fue diseñado para ser realizado con veinte personas con ictus cerebral, hubo serias dificultades para disponer de pacientes con ictus cortical que cumplieran los criterios preestablecidos, por lo que la muestra estuvo finalmente formada por cuatro mujeres y cuatro varones con edades comprendidas entre 26 y 88 años de edad ($\bar{x} = 73$). Del total de sujetos analizados, cinco formaron parte del grupo experimental y tres del grupo control (las características demográficas y clínicas de la muestra aparecen en la Tabla V).

* Hubo sujetos cuyos datos no pudieron ser analizados por no estar completo el protocolo de evaluación.

TABLA IV. Datos descriptivos de la muestra de Alzheimer

		CONTROL (n = 10)				EXPERIMENTAL (n = 10)				F/ χ^2
		\bar{x}	S _x	M	m	\bar{x}	S _x	M	m	
Sexo	Varón	n = 5 (50%)				n = 5 (50%)				1 (ns)
	Mujer	n = 5 (50%)				n = 5 (50%)				
Edad		74,6	7,71	82	60	76,3	7,27	91	66	0,806 (ns)
Educación	Sin estudios	n = 3 (30%)				n = 1 (10%)				
	Primaria	n = 7 (70%)				n = 5 (50%)				
	BUP	n = 0				n = 2 (20%)				
	Universitarios	n = 0				n = 2 (20%)				
Lateralidad	Derecha	n = 10 (100%)				n = 10 (100%)				
	Izquierda	n = 0				n = 0				
Meses pre-postoperatorio		3,7	1,77	6	1	4,33	0,71	5	3	0,001*

\bar{x} = media; S_x = desviación típica; M = máximo; m = mínimo; F/ χ^2 = nivel de significación; ns = no significativa.; n = n.º sujetos * = significativa

TABLA V. Datos descriptivos de la muestra de ictus cortical

		CONTROL (n = 3)				EXPERIMENTAL (n = 5)				F/ χ^2
		\bar{x}	S _x	M	m	\bar{x}	S _x	M	m	
Sexo	Varón	n = 1 (33%)				n = 3 (60%)				0,465 (ns)
	Mujer	n = 2 (67%)				n = 2 (40%)				
Edad		83,67	3,79	88	81	73	19,7	88	26	2,41 (ns)
Educación	Primaria	n = 3 (100%)				n = 4 (80%)				
	BUP	n = 0				n = 1 (20%)				
Lateralidad	Derecha	n = 3 (100%)				n = 5 (100%)				
	Izquierda	n = 0				n = 0				
Meses pre-postoperatorio		2,67	0,58	3	2	3,4	1,34	5	2	5,124 (ns)

\bar{x} = media; S_x = desviación típica; M = máximo; m = mínimo; F/ χ^2 = nivel de significación; ns = no significativa.; n = n.º sujetos * = significativa

Material

A continuación se presentan las pruebas utilizadas en la evaluación de los pacientes agrupadas en dos categorías:

A) Valoración general del estado cognitivo y psicológico, y capacidades para realizar actividades de la vida cotidiana: miniexamen cognoscitivo, escala de demencia de Blessed, escala de depresión geriátrica de Yesavage, escala GDS y escala CDR.

B) Valoración de las capacidades cognitivas.

ATENCIÓN: test de Ejecución Continua (CPT), Tarea de Cancelación en versión simple y dividida, escucha dicótica en versión simple y dividida, parte A y B del test de trazado (*Trail Making Test*), prueba de control mental, tarea de dígitos directa e inversa (subtest de la escala de inteligencia WAIS-III) y Cuestionario de Atención de la Vida Cotidiana (EAQ).

— **Visopercepción:** búsqueda de símbolos, figuras incompletas y clave de números (subtest de la escala de inteligencia WAIS-III).

— **Visoconstrucción:** test del reloj y test de la casa (ambas pruebas tienen dos condiciones: bajo orden y bajo copia).

— **Memoria:** figura de Rey y test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC).

— **Funciones ejecutivas:** tarea de Stroop-color y test de clasificación de cartas de Wisconsin.

— **Lenguaje:** fluidez verbal, denominación oral, denominación escrita, escritura y repetición.

— **Razonamiento:** matrices (subtest de la escala de inteligencia WAIS-III).

Entrenamiento

El entrenamiento diseñado, basado en el *Attention Process Training* (APT) (14), es un programa de intervención individual consistente en un conjunto de diferentes tareas organizadas jerárquicamente en orden creciente de dificultad. Engloba cuatro tipos de tareas que se articulan en torno a cada uno de los diferentes niveles atencionales del modelo propuesto por Sohlberg y Mateer (1986) (8), a excepción de la atención focalizada (atención sostenida, selectiva, alternante y dividida). A continuación se presentan los diferentes tipos de tareas:

— **Tareas de cancelación:** son pruebas de papel y lápiz cuyo objetivo es tachar dos dianas, de entre un conjunto de estímulos, lo más rápido posible. Se contabiliza el tiempo empleado y el número de errores (omisiones y falsos positivos).

— **Cintas de audio:** son pruebas auditivas cuya tarea es dar un golpe cada vez que se escuche la diana. Se contabilizan las omisiones y falsos positivos y se calcula el porcentaje de exactitud (éxitos - [omisiones + (falsos positivos x 2)] / total de dianas).

— **Tareas de control mental:** son pruebas que requieren el manejo mental de información para la correcta ejecución de la prueba, tales como contar hacia atrás en voz alta. Se contabiliza el tiempo empleado y el número de errores (omisiones y falsos positivos).

— **Tareas de vida cotidiana:** son tareas extraídas del ámbito de lo cotidiano, tales como buscar un número de teléfono en un guía, una calle en un mapa o jugar al ajedrez. El tipo de tarea utilizado variaba en función de los intereses del paciente.

Cada tipo de tarea tiene diversas pruebas las cuales se encuentran ordenadas en orden creciente de dificultad.

Cada sesión de entrenamiento consta de dos partes: una primera, más informativa, en la que

se explica qué es la atención, las diferentes modalidades, cómo se ven reflejados los procesos atencionales en la vida cotidiana y qué problemas son consecuencia de una alteración en la atención; y una segunda, de entrenamiento propiamente dicho, en la que se practica de forma repetida en las tareas de entrenamiento.

En cada una de las sesiones se entrenan los cuatro tipos de tareas anteriormente expuestos. El número de veces que se aplican los diferentes tipos de tarea varía entre cinco y siete, dependiendo del estado del sujeto (cansancio, motivación, etc.), dificultad de la prueba, etc.

Procedimiento

En el estudio participaron un total de veintiocho pacientes que, cumpliendo los requisitos de inclusión comentados anteriormente, fueron derivados por sus neurólogos de referencia con el objetivo de que recibieran tratamiento para mejorar sus problemas atencionales.

La asignación de cada uno de ellos al grupo, control o experimental, se hizo de forma aleatoria. El grupo experimental fue entrenado para mejorar la atención mientras que el grupo control no recibió entrenamiento.

Una vez que el paciente era asignado a un grupo (control o experimental) se procedía a su evaluación. En relación con el grupo experimental, el paciente era evaluado antes y después del entrenamiento. Con respecto al grupo control, se les evaluaba una primera vez al entrar a formar parte del estudio y una segunda vez transcurridas doce semanas (tiempo equivalente a la duración total del entrenamiento).

La evaluación se realizaba en dos sesiones durante un período de una semana. Se añadió una tercera sesión en la que se les explicaba a los pacientes los resultados de las pruebas. Además, a los componentes del grupo experimental, así como a sus familiares, se les explicaba en qué consistía el entrenamiento.

Una vez finalizada la primera evaluación las personas del grupo experimental empezaron el entrenamiento. Los entrenamientos fueron realizados en el domicilio del paciente por estudiantes del Máster de Neuropsicología Cognitiva y Neurología Conductual (Universidad Complutense de Madrid).

Cada uno de los niveles atencionales se entrenaba de forma secuencial. Esto es, primero se entrenaba atención sostenida, después atención selectiva, posteriormente atención alternante y finalmente se entrenaba en atención dividida. Cada uno de los niveles entrenados constaba de

nueve sesiones, por lo tanto, dado que se entrenan cuatro niveles atencionales diferentes finalmente el entrenamiento consta de un total de treinta y seis sesiones.

La frecuencia fue de tres a cuatro sesiones semanales. De esta forma, se invirtieron entre dos y tres semanas en cada uno de los niveles atencionales, siendo el tiempo total del entrenamiento de tres meses.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa SPSS-PC versión 8.0.

RESULTADOS

Datos demográficos y clínicos de la muestra

Para asegurarse de que el grupo experimental y control fueran equivalentes se realizaron los correspondientes análisis de diferencias de medias (prueba de «T» y chi-cuadrado para las variables cualitativas) para cada muestra de sujetos (enfermedad de Alzheimer e ictus cortical). Las variables analizadas fueron el sexo, la edad, el nivel educativo, la lateralidad manual así como el tiempo transcurrido entre la evaluación previa y la posterior.

Con respecto al grupo de personas afectadas por la enfermedad de Alzheimer, los resultados obtenidos a partir de este tipo de análisis indicaron que no existían diferencias significativas entre los grupos experimental y control en las variables analizadas excepto en el tiempo transcurrido en-

tre las evaluaciones ($F = 16,371$; significativa 0,001). Como podemos observar en los datos descriptivos de cada uno de los grupos (Tabla VI), las medias de los grupos nos indican que transcurrieron menos meses entra la evaluación previa y la posterior en el grupo control con respecto al experimental.

Podemos concluir que, de forma general, las muestras empleadas fueron estadísticamente equivalentes, esto es, eran grupos homogéneos.

Con respecto al grupo de personas que habían sufrido un ictus cortical, los resultados obtenidos a partir de este análisis indicaron que no existían diferencias significativas entre el grupo experimental y el control para esas variables, por lo que concluimos que las muestras fueron estadísticamente equivalentes (el análisis descriptivo de cada uno de los grupos se recogen en la Tabla V).

Evolución en las medidas: análisis previos

Previo al análisis de las hipótesis de trabajo planteadas se realizaron diversos análisis sobre la evolución de los sujetos en su estado mental, índice de depresión y nivel de deterioro. El motivo por el que se realizaron estos análisis fue, por un lado, averiguar si el entrenamiento modificó estas variables y, por otro, en el caso de que esto fuera así intentar controlarlas estadísticamente para analizar su influencia en los efectos encontrados en el resto de las variables.

Para evaluar el estado mental se utilizó la puntuación total del Mini Examen Cognoscitivo, el índice de depresión se evaluó con la escala de depresión geriátrica y el índice de deterioro se evaluó con la escala de Blessed, la GDS y la CDR (estas dos últimas variables no se aplicaron a la población con ictus).

Para cada una de las variables enumeradas se realizó un análisis de la varianza (ANOVA) 2 x 2 con medidas repetidas*. Un factor estaba formado por el grupo (experimental/control) y el otro factor estaba determinado por el momento de administración de la prueba (previa/posterior).

Los resultados obtenidos muestran que no hay diferencias entre los grupos en ninguna de las variables analizadas como consecuencia del tratamiento.

Evolución en las medidas: contraste de hipótesis

A continuación se presentan los resultados obtenidos en el análisis de cada una de las hipótesis de trabajo planteadas.

Hipótesis 1: Si el entrenamiento diseñado es un entrenamiento efectivo en pacientes con diagnóstico de demencia tipo Alzheimer y víctimas de un accidente cerebrovascular, entonces el rendimiento en las pruebas que evalúan la atención de los pacientes entrenados mejorará significativamente respecto al del grupo control.

Para comprobar esta hipótesis se aplicaron varias pruebas atencionales antes y después del entrenamiento (grupo experimental) o transcurridos tres meses (grupo control).

Con cada uno de los valores se realizó un ANOVA 2 x 2 con medidas repetidas, siendo el factor 1 el grupo experimental/control y el factor 2 el momento de aplicación de la prueba (previa/posterior). Las variables analizadas fueron las siguientes: aciertos y falsas alarmas del test de Ejecución Continua (CPT), total de aciertos y falsas alarmas en la tarea de cancelación en versión simple y dividida, número total de respuestas y porcentajes de aciertos y falsas alarmas, total de aciertos y de errores (de intrusión y de comisión) en la escucha dicótica en versión simple y dividida, tiempo total invertido en la tarea y número de errores en la parte A y B del test de trazado, total de aciertos en la prueba de control mental y total de respuestas correctas en la modalidad directa e inversa de repetición de dígitos.

En el caso de los sujetos con enfermedad de Alzheimer, los resultados obtenidos muestran que no se encontraron diferencias significativas en nin-

guna de las variables analizadas por efecto del entrenamiento. No obstante, hay que señalar que el número de aciertos en la prueba de cancelación en la condición simple cambió significativamente en ambos grupos entre la evaluación previa y la posterior (Tabla VI). Las medias son las siguientes: en el grupo experimental en la evaluación previa la media es 91,7 ($S_x = 45,66$) y en la posterior es 112,6 ($S_x = 44,81$) mientras que en el grupo control la media en la evaluación previa es 61,6 ($S_x = 21,93$) y en la posterior es 86,7 ($S_x = 42,52$).

De esta forma, en los dos grupos el número de aciertos en la prueba de cancelación en condición simple mejoró significativamente entre las evaluaciones. Por haberse producido en ambos grupos no podemos afirmar que haya sido efecto del entrenamiento sino que posiblemente habrá sido por el efecto de alguna variable que haya incidido en ambos grupos o simplemente por el simple paso del tiempo.

En el caso de las personas que han sufrido un ictus cortical los resultados obtenidos muestran que no hay diferencias entre los grupos en ninguna de las variables analizadas como consecuencia del tratamiento.

Hipótesis 2: Si el entrenamiento es efectivo en mejorar la capacidad atencional en la vida cotidiana, entonces el entrenamiento en el cuestionario de atención de vida cotidiana de los pacientes entrenados mejorará significativamente respecto al del grupo control.

Para estudiar este objetivo se utilizó el cuestionario de atención de vida cotidiana. Éste consta de cinco apartados: el primero evalúa atención sostenida, el segundo atención selectiva cuando se realizan tareas fáciles, el tercero atención selectiva cuando se realizan tareas difíciles, el cuarto evalúa la atención dividida y el quinto la atención en situaciones cotidianas.

Para cada apartado se realizó un ANOVA 2 x 2 con medidas repetidas, siendo un factor el grupo, con dos niveles (experimental/control) y el otro factor el momento de la evaluación, con dos niveles (previo/posterior).

Los resultados obtenidos nos indican que no hubo cambios en estos valores en ninguna de las dos muestras como consecuencia del entrenamiento.

Hipótesis 3: Si el rendimiento en pruebas de percepción, memoria y funciones ejecutivas está relacionado con el funcionamiento atencional, entonces en la medida en que el entrenamiento modifique el rendimiento atencional variará el rendimiento en las pruebas de percepción, memoria, funciones ejecutivas, lenguaje, viso-construcción y razonamiento de los sujetos.

TABLA VI. ANOVA para total de aciertos en cancelación simple (Alzheimer)

	Fuente de variación	Suma de cuadrados	G.L.	Media cuadrática	F	Significación de F
Aciertos cancelación simple	Error	44759,1	18	2486,6		
	Grupo	7840	1	7840	3,153	0,093
	Error	12675,9	1	704,2		
	Tiempo	5290	1	5290	7,512	0,013*
	Tiempo*grupo	44,1	1	44,1	0,063	0,805

G.L.= grados de libertad; * = significativa

* Este tipo de análisis no es el más correcto para la muestra de ictus cortical debido al tamaño de la muestra y la descompensación entre los grupos, pero las técnicas disponibles para este tipo de datos no permiten realizar este tipo de análisis

Para comprobar esta hipótesis se realizó un análisis de varianza con dos factores, el grupo (experimental/control) y el momento de evaluación (previa/posterior), con medidas repetidas.

En la Tabla VII se muestran las variables objeto de análisis agrupadas por funciones (hay que tener en cuenta que la realización de las siguientes pruebas puede implicar más de una capacidad cognitiva).

Con respecto al grupo de personas con enfermedad de Alzheimer, en todas las variables analizadas, los resultados obtenidos muestran que no hay diferencias significativas entre el grupo experimental y el control como resultado del entrenamiento en ninguna de las variables estudiadas (visopercepción, memoria, funciones ejecutivas, lenguaje, visoconstrucción y razonamiento).

En relación con el grupo de personas con ictus cortical los resultados obtenidos muestran que no hay diferencias entre los grupos en ninguna de las variables analizadas. Solamente se encuentran datos significativos en el apartado de lenguaje. Los resultados obtenidos en el análisis de varianza nos indican que en la prueba de fluidez verbal (*S*) los grupos partían de puntuaciones diferentes y, además, que la puntuación se modificó tras el entrenamiento (Tabla VIII).

Un análisis detenido de las medias permite observar que el efecto encontrado es debido a una mejora en el grupo experimental y un empeoramiento en el grupo control. Esto es así dado que la media del grupo control en la evaluación previa es de 4,67 ($S_x = 1,53$) y en la posterior es de 1,67 ($S_x = 2,08$), mientras que en el grupo experimental la media mejora, en la evaluación previa es de 7 ($S_x = 2,35$) y de 8,2 ($S_x = 3,11$) en la posterior. No obstante, tal y como se comentó previamente, estos resultados se corresponden a un tipo de análisis que no son adecuados por lo pequeño de la muestra además de estar ambas muestras descompensadas en cuanto al número de componentes que las integran.

TABLA VIII. ANOVA paralela prueba de fluidez verbal (ictus)

	Fuente de variación	Suma de cuadrados	G.L.	Media cuadrática	F	Significación de F
Fluidez verbal (<i>S</i>)	Error	11,289	6	11,289		
	Grupo	73,704	1	7840	6,529	0,043*
	Error	6,4	6	1,067		
	Tiempo	3,037	1	5290	2,848	0,142
	Tiempo*grupo	16,537	1	44,1	15,504	0,008*

G.L.= grados de libertad; * = significativa

TABLA VII. Variables analizadas agrupadas por funciones

Visopercepción: Búsqueda de símbolos (número de aciertos), figuras incompletas (total de aciertos) y clave de números (número de figuras completadas hasta los noventa segundos, tiempo total y número de errores).

Memoria: Figura de Rey (puntuación total de la copia, recuerdo inmediato y recuerdo demorado), test de aprendizaje verbal España-Complutense (TAVEC) (número de aciertos, perseveraciones e intrusiones del primer y quinto ensayo de la lista A, de la lista B, del recuerdo a corto y largo plazo con y sin claves, índices de discriminabilidad y sesgo de respuesta de la sección de reconocimiento, número total de intrusiones y perseveraciones y número total de asociaciones semánticas y seriales).

Funciones ejecutivas: Tarea de Stroop-color (interferencia), *Wisconsin Card Sorting Test* (número de categorías completadas, porcentaje de aciertos, errores, perseveraciones y errores perseverativos, número de ensayos hasta completar la primera categoría, nivel conceptual, set y nivel de aprendizaje).

Lenguaje: Fluidez verbal (total de respuestas), denominación oral, escrita, repetición, lectura y escritura (total de aciertos).

Visoconstrucción: Prueba del reloj y de la casa (puntuación total en dibujo libre y en copia).

Razonamiento: Matrices (puntuación total de aciertos).

CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

El objetivo de esta investigación era diseñar un método de intervención en procesos atencionales que fuera efectivo en personas con demencia tipo Alzheimer en estadio inicial y en personas con ictus cortical. De acuerdo a las hipótesis planteadas, y conforme a los resultados obtenidos, podemos concluir lo siguiente:

1. El entrenamiento diseñado no produce una mejoría en las pruebas atencionales empleadas en personas diagnosticadas de demencia tipo Alzheimer en fases iniciales.

2. El entrenamiento no produce una mejoría en la capacidad atencional en la vida cotidiana de estos pacientes.

3. El entrenamiento no afecta al rendimiento en las pruebas utilizadas para evaluar otras capacidades cognitivas.

Por otro lado es necesario señalar que, tal y como se comentó anteriormente, hubo problemas para encontrar pacientes con ictus cortical que cumplieran los criterios de selección preestablecidos. Si el ictus afecta al hemisferio izquierdo (y concretamente a la arteria cerebral media) la capacidad del lenguaje se ve afectada. Puesto que esta arteria es la que con mayor frecuencia resulta afectada, hubo muchos sujetos que en la evaluación inicial debieron ser descartados por estos problemas, por lo que finalmente la muestra de la que se dispuso para el estudio fue tan pequeña que no ha sido posible establecer ninguna conclusión con respecto a la efectividad del programa de intervención realizado en población con ictus cortical.

En relación con los resultados obtenidos en personas con Alzheimer no se ha producido ninguna diferencia en el rendimiento en las pruebas de evaluación empleadas entre las personas pertenecientes al grupo que ha recibido entrenamiento y el que no lo recibió (grupo control). No obstante, existen diferencias significativas en el tiempo transcurrido entre la evaluación previa y la posterior entre el grupo experimental y el control (siendo menor en el grupo control), por lo que desconocemos qué habría ocurrido si el tiempo entre ambas evaluaciones hubiera sido el mismo en ambos grupos.

A la vista de los resultados obtenidos podemos concluir que el entrenamiento utilizado no mejora el rendimiento de los pacientes en las pruebas que han sido utilizadas en la evaluación, si bien desconocemos el posible efecto de esta intervención en otro tipo de pruebas. Debido a que en la actualidad no existen trabajos cuyo objetivo de intervención haya sido el mismo que el nuestro, la selección de las pruebas empleadas en este estudio se basó en la bibliografía existente sobre estudios realizados con otras poblaciones*.

* LOPEZ LUENGO B. *Rehabilitación cognitiva en esquizofrenia: aplicación del APT (Attention Process Training)*. Tesis doctoral no publicada. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, 2000.

Sería interesante poder disponer de datos derivados de pruebas de evaluación más ecológicas y más sensibles a los cambios de la enfermedad.

No obstante, a raíz de las reflexiones sobre los resultados y sobre el proceso que se ha seguido en la implementación del programa, pensamos que sería interesante, para futuras investigaciones, tener en cuenta los siguientes elementos:

— Se debe intentar realizar intervenciones en las que el entrenamiento se realice a diario y con una duración total mayor a la realizada en este estudio.

— Es necesario controlar al máximo el resto de actividades en las que participan los pacientes así como la medicación que toman. Esto puede ayudar a entender por qué algunas variables, como ha sido nuestro caso, se modifican tanto en el grupo control como en el experimental.

— Dado que la intervención neuropsicológica requiere muchos esfuerzos, cuando se trata de investigar no es habitual que se repliquen los estudios, por lo que es recomendable realizar una evaluación con un amplio rango de pruebas de tal forma que nos aporten la mayor información posible con respecto a los efectos del entrenamiento en las diferentes capacidades (sobre las que se ha intervenido y las que no).

— Es importante evaluar la percepción subjetiva de los sujetos sobre la mejora de los procesos entrenados. En ocasiones esta percepción es más importante que los datos de las pruebas «objetivas». En nuestro caso observamos cómo los pacientes entrenados, así como sus familiares, percibían mejora en la atención, pero esta información no fue recogida de forma sistemática.

Finalmente, queremos destacar que éste ha sido uno de los primeros intentos, si no el primero, en aplicar un programa de rehabilitación de los procesos atencionales en personas con demencia y accidentes cerebrovasculares. Esto nos ha permitido conocer algunos factores que se deben tener en cuenta en el diseño de los programas de rehabilitación para estos pacientes y, por tanto, avanzar en el conocimiento y en el tratamiento de estos pacientes.

Agradecimientos

A la Fundación MAPFRE Medicina por la concesión de la Ayuda a la Investigación (convocatoria 1999-2000) y de la forma especial al Dr. D. Ángel Ruano Hernández, Jefe del Servicio de Psicología de FREMAP y miembro del Área de Neurociencias; a los Servicios de Neurología del Hos-

pital del Aire y del Hospital de Especialidades Ciudad de Jaén; y a los pacientes y a sus familiares participantes, porque sin todos ellos no hubiera sido posible el desarrollo de este Proyecto de Investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. FERNÁNDEZ GUINEA S, MUÑOZ J M, PELEGRÍN C. Evaluación y rehabilitación neuropsicológica de las personas con demencia. En: A Ruano, J M Muñoz, C Cid (coords), *Psicología de la Rehabilitación*. Madrid: Fundación MAPFRE Medicina, 1999.
2. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). CIE-10: *Décima revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico*. Ginebra: OMS - Madrid: Meditor, 1992.
3. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington: APA, 1994.
4. JUNQUÉ C, JURADO M A. *Envejecimiento y demencias*. Barcelona: Martínez Roca, 1994.
5. FERNÁNDEZ GUINEA S, MUÑOZ J M. Aproximación al conocimiento de la demencia. En: *Daño cerebral y calidad de vida: demencias*. Madrid: Fundación MAPFRE Medicina, 1997.

6. ADAMS R D, VÍCTOR M. *Principles of Neurology*. Nueva York: Mc Graw-Hill, 1993; 3.ª ed.
7. JUNQUÉ C, BARROSO J. *Neuropsicología*. Madrid: Síntesis, 1995.
8. SOHLBERG M M, MATEER C A. *Introduction to cognitive rehabilitation*. Nueva York: Guildford Press, 1989.
9. PARK N W, PRORULX G, WANDA M T. Evaluation of the Attention Process. *Neuropsychological Rehabilitation*, 1999; 9: 135-154.
10. MCKHANN G, DRACHMAN D, FOLSTEIN M, KATZMAN R, PRICE D, STADLAN E M. Clinical Diagnosis of Alzheimer's Disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group Under the Auspices of Department of Health and Human Services Task Forces on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984; 34: 939-944.
11. LOBO A, EZQUERRA J, BURGADA F G, SALA M J, SEVÁ A. El Mini-Examen Cognoscitivo (un test sencillo, práctico, para detectar alteraciones intelectuales en pacientes médicos). *Actas Luso-Españolas de Neurología y Psiquiatría*. 1979; 7: 189-202.
12. HUGHES C P, BERG L, DANZINGER W L. A new clinical scale for the staging of dementia. *British Journal of Psychiatry*. 1988. 140: 5666-5672.
13. REISBERG B., FERRIS S H, FRANSSSEN F. An ordinal functional assessment tool for Alzheimer's-type dementia. *Hosp Community Psychiatry*. 1985; 36: 593-595.
14. SOHLBERG M M, MATEER C A. *Attention Process Training (APT)*. Puyallup (WA): Association for Neuropsychological Research and Development, 1986.

Perspectivas prometedoras en la enfermedad cerebrovascular isquémica. Parte II: tratamiento

Promising perspectives in the ischemic cerebrovascular disease. Part II: treatment

Servicio de Medicina Interna
Hospital Manuel Asuncion Domenech
Camagüey, Cuba

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

VIII Jornadas Temáticas ASPID Las personas con discapacidad y los países en desarrollo

Lleida, 25 de octubre de 2002
MINUSVAL EXPO-FORUM 2002

PROGRAMA

- 9,00 Inscripción en las jornadas y entrega de documentación
- 9,30 Inauguración de las jornadas
- 10,00 **Conferencia inaugural**
Sr. Javier Pérez de Cuellar
- 10,30 Vídeo-conferencia: **La realidad de la discapacidad en los países en desarrollo**
Mr. Patrick Nalere
- 11,00 Coloquio
- 11,30 Pausa
- 12,00 **Las políticas activas en cooperación y desarrollo**
Sra. Ana María Damini Simeone y Sr. Eduardo Sánchez Moreno
- 12,45 Coloquio
- 13,15 Fin de la sesión de la mañana
- 16,00 **La cooperación internacional: instrumento fundamental para el desarrollo**
Mr. David Constantine y Ms. Tara Flood
- 16,55 Coloquio
- 17,25 Mesa: **La solidaridad, las ONGs y sus programas**
Sr. Mario García, Sra. Verónica Fernández Fernández y Sr. Francesc Ventura Amorós
- 18,30 Coloquio
- 19,00 Clausura oficial de las jornadas

Información. 973 22 15 96

RESUMEN

Se efectúa una revisión sobre la terapéutica de la enfermedad cerebrovascular isquémica, basado en la fisiopatología y el modo de acción de los diferentes medicamentos de que disponemos en el momento actual. Se analizan las modalidades de tratamiento más efectivo utilizados por diferentes investigadores en centros hospitalarios dedicados al estudio de esta enfermedad.

Palabras clave: Enfermedad cerebrovascular isquémica, terapéutica.

Pila Pérez R, Rodríguez López A J, Pacheco Mejías A, Pila Peláez R, Barreras González I
Perspectivas prometedoras en la enfermedad cerebrovascular isquémica. Parte II: tratamiento
Mapfre Medicina, 2002; 13: 197-204

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

ABSTRACT

A revision is made on the therapy of the ischemic cerebrovascular disease, based on the pathophysiology and the mode of action of the different medications at our disposal at the moment. The modalities of more effective therapy used by different investigators in centers dedicated to the study of this illness are analyzed.

Key words: Ischemic cerebrovascular disease,therapeutics.

Pila Pérez R, Rodríguez López A J, Pacheco Mejías A, Pila Peláez R, Barreras González I
Promising perspectives in the ischemic cerebrovascular disease. Part II: treatment
Mapfre Medicina, 2002; 13: 197-204

Fecha de recepción: 20 de diciembre de 2000

Los primeros intentos para reducir las consecuencias a nivel celular de la lesión isquémica cerebral se plantearon hace dos décadas, pero hasta los últimos años estos intentos no han dejado de ser considerados como tales, para convertirse en expectativas reales que han permitido el desarrollo de nuevos fármacos que prometen mejorar ostensiblemente el pronóstico de esta afección.

Las tres vertientes fundamentales del tratamiento actual de la isquemia cerebral se encaminan en las direcciones siguientes (1):

1. Mejorar el flujo sanguíneo cerebral (FSC).
2. Lograr la neuroprotección.
3. Prevenir y tratar las complicaciones:
 - Infecciones.
 - Trastornos nutricionales.
 - Deshidratación.
 - Crisis convulsivas.
 - Edema cerebral.
 - Trombosis venosa profunda.
 - Tromboembolismo pulmonar.

Actualmente se considera el inicio precoz del tratamiento como el elemento determinante para el éxito del mismo. En relación a esto se han definido diferentes intervalos de tiempo tras la isquemia que son considerados como muy importantes. Son los siguientes (2):

1. «**Ventana de reperfusión**»: es el período de tiempo tras la isquemia en el que si se restaura la circulación (reperfusión) se puede conseguir una recuperación completa. Aunque las alteraciones fisiológicas inducidas por la isquemia pueden persistir y prolongarse a pesar de la reperfusión adecuada y quizás también pueden aparecer como consecuencias de esta reperfusión, estas lesiones más tardías, también llamadas lesiones retardadas, pueden ser prevenidas teóricamente por los fármacos neuroprotectores.

2. «**Ventana neuroprotectora**»: es el intervalo de tiempo durante el cual un fármaco neuroprotector puede reducir o impedir la lesión cerebral.

3. «**Ventana terapéutica**»: es el período durante el cual los cambios isquémicos pueden ser reversibles. Englobaría la ventana de reperfusión más la ventana neuroprotectora.

Los más recientes enfoques terapéuticos van dirigidos hacia el área de penumbra isquémica, la cual ya puede ser detectada con nuevas técnicas de imagen: resonancia magnética con técnica de «difusión pesada» (*diffusion-weighted imaging*) (DWI) y la tomografía por emisión de positrones. Esta detección pudiera permitir determinar la ventana terapéutica, la cual no es fija, sino que puede variar individualmente, dependiendo no sólo

del área de penumbra isquémica, sino también del agente neuroprotector que se utilice (3).

AGENTES UTILIZADOS PARA MEJORAR EL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL

Anticoagulantes

Heparina

1. **Heparina no fraccionada (heparina cálcica)**: la heparina ha sido uno de los fármacos más usados con este fin hasta hace unos años. Ejerce su efecto activando el efecto inhibitorio de la antitrombina III sobre los factores de la coagulación, especialmente IIa y Xa. Tiene como efectos adversos: sangrado, trombocitopenia, trombosis inducida por heparina y osteoporosis. Tiene una biodisponibilidad limitada por vía subcutánea y una vida media breve (4).

2. **Heparinas de bajo peso molecular**: incluyen a la enoxaparina, fraxiparina, dalteparina, ardeparina, reviparina, certoparina, logiparina, flumoxum y el innohep. Ellas gozan de varias ventajas con relación a la heparina no fraccionada (5):

- Administración subcutánea (una o dos veces al día).
- Dosis fija o ajustada al peso corporal, sin requerir control analítico.
- Efecto más predecible que el de la heparina.
- Posibilidad de tratamiento en el domicilio.
- Menos posibilidad de sangrado con un efecto antitrombótico equivalente.
- Menor probabilidad de unirse a las proteínas plasmáticas.

Aunque los dos más recientes ensayos realizados con heparina cálcica (International Stroke Trial-Estudio —IST—) (6) y con fraxiparina (Fraxiparine Ischemic Stroke Study-Estudio FISS) (7) sugieren que el empleo de estos agentes en la fase aguda del ictus no reduce de manera significativa la mortalidad y sí eleva el riesgo de sangrado de cualquier tipo, no mostrándose útil ni siquiera en la indicación más precisa que se le atribuía hasta ahora: infarto embólico por fibrilación auricular (8).

Otros agentes antitrombóticos relacionados con la heparina (5)

1. Penta sacárido sintético: heparina de ultra bajo peso molecular.
2. Heparinoides.

3. Heparán sulfato.
4. Dermatán sulfato.
5. Heparinas químicamente modificadas.

Estos agentes se utilizan en la profilaxis de las tromboembolias. Recientemente se realizó un ensayo con el heparinoide ORG-10172 (danaparinoide) (trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment-Estudio TOAST) (9) que no mostró beneficios significativos en la mortalidad por apoplejía isquémica aguda.

Fármacos antitrombina

1. Hirudina.
2. Hirulog.
3. Péptidos: argatrobán, efegatrán, inogatrán.
4. Aptámeros.

Estos agentes van dirigidos únicamente contra la trombina y tienen como efectos adversos: sangrado, fenómeno de rebote y alteración del papel regulador de la proteína C activada y de la trombina. Además tiene como otro inconveniente la no disponibilidad de antagonistas, la posible generación de anticuerpos neutralizantes contra ellos por su uso prolongado y la ausencia de monitorización terapéutica válida (10).

Inhibidores del factor X activado

Aunque son menos útiles en las enfermedades isquémicas agudas, tienen un mayor margen de seguridad (10).

Cumarínicos

Anticoagulantes orales cuyo efecto se debe a la inhibición en la síntesis de vitamina K reducida, necesaria para el funcionamiento normal de los factores de la coagulación dependientes de vitamina K. Se utilizan generalmente a continuación de la heparina, empleándose principalmente para la profilaxis de las tromboembolias (11). Recientemente el estudio SPIRIT (12) incluyó el empleo de anticoagulantes orales en la enfermedad cerebrovascular isquémica confrontando como principal problema el mayor riesgo de hemorragias que se incrementa con la edad.

Agentes antiagregantes plaquetarios

En este grupo se incluyen una serie de sustancias que inhiben la agregación plaquetaria in-

tervinando en algunos de los pasos de la cascada de reacciones componentes de este proceso.

La aspirina ha sido uno de los agentes más usados en este sentido, produce inhibición irreversible de la ciclooxigenasa plaquetaria, disminuyendo la síntesis de tromboxano A₂ (potente estimulador de la agregación plaquetaria); pero al mismo tiempo la aspirina puede provocar, en dependencia de la dosis, la inhibición de la ciclooxigenasa endotelial con reducción de la prostaciclina (inhibidor de la agregación plaquetaria) (13). Esta dualidad de acciones opuestas motiva el desconocimiento de la dosis ideal de la aspirina, aunque por lo general se recomienda dosis baja, que determina una acción exclusiva sobre la ciclooxigenasa plaquetaria (14).

Se plantea que la aspirina puede ser útil en la prevención secundaria, o sea que tiene acción profiláctica sobre la ocurrencia de eventos isquémicos cerebrales, pero no parece tener mucha influencia en la fase aguda de la apoplejía, pues no afecta la respuesta de las plaquetas a la estimulación del factor tisular, el cual es un activador principal en el proceso trombótico agudo y se encuentra en el endotelio vascular y en el tejido cerebral (15). Entre los ensayos más recientemente realizados con la aspirina están: Chinese Acute Stroke Trial (Estudio CAST) (16) e International Stroke Trial (Estudio IST) (6), que mostraron una ligera reducción de la mortalidad a los seis meses de la ocurrencia del evento isquémico. El meta análisis Antiplatelet Trial's Collaboration (meta análisis APTC) (17) mostró que no hay diferencias significativas en relación a la eficacia de la aspirina administrada a dosis menor de 325 mg y cuando ésta se suministra a dosis superiores a esta cifra.

El dipiridamol es un agente antiagregante que bloquea la fosfodiesterasa plaquetaria, lo que lleva a un incremento en los niveles de AMP cíclico, que a su vez bloquea al calcio que interviene en la agregación plaquetaria. Su utilidad no se ha demostrado tras su administración de forma aislada, se ha señalado que usado a dosis altas en combinación con dosis bajas de aspirina puede mostrar cierto efecto beneficioso (18).

Una variante de la estructura química de la aspirina es el triflusal, que también es un inhibidor de la ciclooxigenasa plaquetaria, aunque menos agresivo que la aspirina y respeta la biosíntesis de prostaciclina por su acción despreciable sobre la ciclooxigenasa endotelial. Además esta acción se completa con el incremento de la concentración intraplaquetaria de AMP cíclico y efecto estimulante sobre la liberación del óxido nítrico en el torrente vascular (19).

Actualmente se ensaya con dos nuevos fármacos antiagregantes: el clopidogrel y la ticlopidina, que tienen como mecanismo de acción inhibir la agregación plaquetaria al bloquear los receptores de ADP, por lo que interfieren en la activación plaquetaria inducida por este último. Se plantea que la actividad antiagregante de estas sustancias puede llegar a ser más potente que la correspondiente a la aspirina (20). En relación a estos agentes, los estudios Canadian American Ticlopidine Study (Estudio CATS) (21) y Ticlopidine versus Aspirine in Stroke Study (Estudio TASS) (22) corroboraron un efecto favorable de la ticlopidina en comparación con la aspirina, aunque con mayor costo y riesgo de efectos desfavorables (neutropenia y trombocitopenia). Por otra parte, el estudio CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin patients C7 at risk of Ischemic Events) (23) también mostró una mejor eficacia en este caso del clopidogrel en relación a la aspirina, incluso probó ser un fármaco mejor tolerado que la ticlopidina (mejor perfil de seguridad), teniendo como efectos tóxicos: el exantema, la diarrea y la neutropenia.

En la actualidad se están desarrollando nuevos agentes antiagregantes plaquetarios, que se encuentran actualmente en experimentación (13):

- Antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa.
- Bloqueador del receptor de tromboxano A2.
- Inhibidores de la sintetasa de tromboxano.
- Inhibidores de la síntesis de cicloxigenasa.
- Análogos de prostaciclina.
- Bloqueadores del receptor 5HT2.

Se plantea que el receptor de glicoproteínas IIb/IIIa actúa sobre la vía final común para la activación plaquetaria, por lo que agentes tales como péptidos sintéticos, agentes péptido miméticos y anticuerpos monoclonales pueden bloquear dicho receptor y de esta forma tener un potente efecto antiagregante (24).

Agentes trombolíticos

Actualmente se plantea que pueden ser útiles cuando se utilizan en fase precoz, sobre todo en las primeras 3-6 horas del inicio del evento isquémico, aunque su uso está sujeto a controversias por el riesgo de sangrado que conllevan (25).

Por ejemplo, el activador tisular del plasminógeno (tpa) ha sido ensayado recientemente en los estudios NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), NINDS tpa (National Institute of Neurological Disorders on Strokes and Tisular Plasminogen Activator), ECASS (European Cooperative

Acute Stroke Study) y BWS (Burroughs Wellcome Study), los que han demostrado su eficacia en relación a la mejoría del flujo sanguíneo cerebral, aunque con una elevación del riesgo de sangrado con respecto al placebo y una incidencia promedio del 6-7% de complicaciones hemorrágicas (26).

Por otra parte la estreptoquinasa ha sido probada en diferentes ensayos: MAST-I (Italian Streptokinase Study), MAST-E (European Streptokinase Study) y ASK (Australian Streptokinase Study); pero todos estos estudios tuvieron que ser interrumpidos por su elevada tasa de hemorragias intracraniales y la elevación de la mortalidad. Quizás estos resultados pueden estar influidos negativamente por el uso de dosis demasiado altas de la estreptoquinasa y por el empleo tardío frecuente, casi siempre posterior a las tres horas; además se señala que este agente produce un estado fibrinolítico prolongado que puede aumentar el riesgo de hemorragias en pacientes con áreas extensas de lesión cerebral isquémica. De todas formas por temor no sean desarrollados nuevos ensayos con la estreptoquinasa (5).

ESTRATEGIAS ACTUALES DE LA NEUROPROTECCIÓN

Actuación sobre los canales de calcio

En base a la acción deletérea del calcio (Ca^{++}) en los procesos bioquímicos que conducen a la muerte neuronal, los antagonistas lentos del Ca^{++} comenzaron a ensayarse desde 1984 (27), dentro de ellos el nimodipino ha sido uno de los más estudiados, todavía está en curso un gran ensayo multicéntrico en Holanda (Very Early Nimodipine Use in Stroke —Estudio Venus) (28), aunque los ensayos realizados hasta ahora coinciden en mostrar su eficacia cuando se utiliza precozmente, en las primeras 12 horas. Los otros antagonistas del calcio, como nicardipino, isradipino, daropirino y flunarizina, no han mostrado iguales resultados (29).

Actuación sobre la toxicidad de los aminoácidos

En las últimas décadas se ha demostrado la acción tóxica de los aminoácidos excitatorios sobre las neuronas, de ellos el más abundante en el sistema nervioso central es el glutamato. Las posibilidades de intervención farmacológica en relación al glutamato pueden operar a diferente niveles (30).

Inhibidores de la liberación presináptica de glutamato

Aunque todavía no hay resultados concluyentes se han realizado ensayos que están en diferentes fases: la motrigina, riluzol, lubeluzol, fosfenitoína, propentofina y lifaricina (31).

Antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA)

Se han empleado bloqueadores de estos receptores que han mostrado resultados satisfactorios, pero con el inconveniente de producir efectos secundarios importantes relacionados sobre todo con alteraciones del estado de conciencia y psicosis, que muchas veces han obligado a suspender los ensayos. Estos agentes se clasifican en (32):

1. **Antagonistas NMDA no competitivos:** entre ellos se incluyen dextrometorfán, dextrorfan, dizolcipina y cerestat. Sin embargo en este grupo puede ser incluido también el sulfato de magnesio que parece tener eficacia clínica sin producir grandes efectos adversos (33).
2. **Antagonistas NMDA competitivos:** selfotel.
3. **Antagonistas del locus de la poliamina:** incluye el eliprodil que bloquea selectivamente el locus poliamina, así como los canales de Ca^{++} de tipo L, N y P. No produce efectos adversos importantes (34).
4. **Antagonistas del lugar de la glicina:** incluye el GV 150526 que está en ensayo en fase II, hasta ahora con buena tolerancia (35).

Antagonista del receptor AMPA

Incluye agentes como el MBOX, por cuya toxicidad han sido suspendidos los ensayos que experimentaban con este producto (36).

Antioxidantes. Antagonistas de radicales libres

Los radicales libres de oxígeno pueden presentar uno de los factores más importantes de la lesión cerebral, sobre todo durante la reperfusión postisquémica. Hay un grupo de sustancias neuroprotectoras que actúan como antioxidantes al depurar los tejidos de radicales libres entre las que se incluyen: la superóxido dismutasa, las vitaminas E y C, la glutatión peroxidasa, la N-acetil-cis-

teína, los lazaroides y los agentes quelantes del hierro (37).

También se han desarrollado otros fármacos que inhiben la peroxidación lipídica de la membrana ocasionada por los radicales libres: el tirilazad y el ebselen, los cuales han mostrado resultados alentadores hasta ahora (38, 39).

Inhibidores de la sintetasa del óxido nítrico (NO)

El óxido nítrico a nivel celular tiene un efecto dañino al inducir la muerte neuronal; mientras que el NO endotelial es protector, al producir vasodilatación e inhibición de la agregación plaquetaria. El problema actual radica en obtener fármacos inhibidores selectivos de la sintetasa de NO neuronal, con poca acción sobre su isoforma endotelial. Esto se ha logrado con el 7-nitroindazol (40). También se ha comprobado esta acción en el lubeluzol (antiglutamato) (41).

Gangliósidos

Los gangliósidos exógenos (GM-1 y AGF-2) han mostrado diferentes acciones beneficiosas: estabilizan las membranas, estimulan la función de la ATP-asa y la adenilciclase e inhiben la translocación de proteincinasa inducida por el glutamato. Aunque los ensayos clínicos realizados hasta ahora no han probado su eficacia (42).

Agonistas GABA

El GABA es el neurotransmisor inhibitorio más importante del sistema nervioso central y puede compensar el efecto excitatorio del glutamato. Existen fármacos agonistas del GABA: el clometriazol, que en ensayos multicéntricos realizados no ha mostrado mejoría de la mortalidad, pero sí de la evolución funcional a los tres meses (43).

Factores de crecimiento

Se les atribuye efectos de protector neuronal directo sobre la zona de penumbra isquémica y mejoría de la recuperación funcional al estimular la formación de nuevas arborizaciones neuronales y sinapsis en el tejido perilesional, también promueven vasodilatación y reducen la toxicidad de aminoácidos excitatorios. Incluyen el factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF), el factor de crecimiento nervioso (NGF), las neurotrofinas

4 y 5 y el factor de crecimiento fibroblástico básico (BFGF). Este último ha sido ensayado en varias ocasiones mostrando que limita la extensión del infarto y mejora la recuperación funcional sin producir efectos secundarios significativos (44).

Citicolina

Su efecto terapéutico sobre la isquemia cerebral puede ser dependiendo de su capacidad para aumentar la síntesis de fosotidilcolina (componente esencial de las membranas). También estimula la síntesis de acetil-colina, disminuye la acumulación de ácidos grasos libres y tiene acción antioxidante. En los ensayos realizados hasta ahora ha mostrado gran eficacia neuroprotectora y neurorestauradora con pocos efectos colaterales (cefalea, mareos y vértigos) (45).

Mediadores celulares de lesión isquémica

Se ha señalado la importancia de los leucocitos polimorfonucleares y los macrófagos en el desarrollo del edema vasogénico y el componente inflamatorio en la zona de lesión isquémica. Para contrarrestar este proceso se utiliza anticuerpos monoclonales contra las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) del endotelio vascular o contra las subunidades de las integrinas leucocitarias y de esta forma impiden la adhesión al endotelio y la migración de leucocitos. Los ensayos han sido suspendidos por la aparición de fiebre (46).

Piracetam

Es un fármaco que aumenta el flujo sanguíneo y tiene efecto neuroprotector ya que actúa a nivel de la membrana celular. Los ensayos han tenido resultados contradictorios (47).

Agonista de la serotonina

El BAY 3702, agonista de la serotonina, se está estudiando en ensayos en fase II (48).

Inhibidores de proteasas

Ellos ejercen un efector neuroprotector que actúa sobre las proteasas, especialmente la calpaína I, proteasa dependiente de Ca^{++} . Han mostrado reducción del tamaño del infarto cerebral (49).

Actuación sobre la apoptosis

Se relaciona con la inhibición de la expresión de genes patológicos y de la síntesis proteica. Incluye la cicloheximida que disminuye el tamaño del infarto y la síntesis de nuevas proteínas en un 70% (50).

Hipotermia

Aunque se le atribuye efecto neuroprotector, no ha sido evaluada su verdadera eficacia en el ictus isquémico. Ahora es más importante el control de la hipertermia, que se considera un factor deletéreo controlable, con una influencia importante sobre la morbilidad y mortalidad de la afección (29).

ASOCIACIÓN DE FÁRMACOS

Actualmente se plantea que es difícil que un solo fármaco logre un efecto notable eficaz en el infarto cerebral con un efecto máximo y definitivo. Por lo que la tendencia actual es la asociación de fármacos que incluyen: agentes para lograr la reperfusión (terapéutica fibrinolítica) + agentes neuroprotectores (51).

Entre las asociaciones que han sido ensayadas tenemos (52):

- Antagonistas de glutamato + anticuerpos anti-ICAM + trombolisis.
- Lubelucol + activador tisular del plasminógeno.

También se han probado modelos experimentales de asociación de agentes neuroprotectores (52):

- Antagonistas NMDA + antagonista del calcio (nimodipino).
- Antagonista no NMDA + antagonista NMDA.
- Antagonista NMDA + agonista GABA.
- Antagonista NMDA + hipotermia.

Otra orientación farmacológica sería el uso de agentes que conjugan dos o más acciones neuroprotectoras en el mismo fármaco: el carvedilol tiene actividad antioxidante y a la vez es un antagonista no competitivo NMDA; el tropolone es un antagonista del calcio y también un antioxidante y el levomopamil además de ser antagonista del calcio es también agonista de la serotonina (52).

NEUROPROTECCIÓN PROFILÁCTICA

En los últimos años y en un intento por lograr una neuroprotección lo más precoz posible, ha surgido el término «neuroprotección profiláctica». Este concepto tiene interés en un grupo de pacientes con un alto riesgo de sufrir infarto cerebral a corto o incluso largo plazo (53).

Esta neuroprotección profiláctica a corto plazo estaría indicada en pacientes que (53):

1. Van a ser sometidos a cirugía coronaria.
2. Van a ser sometidos a *bypass* cardiopulmonar.
3. Van a ser sometidos a endarterectomía carotídea.
4. Van a ser sometidos a técnicas de manipulación endovascular.

Mientras que la neuroprotección profiláctica prolongada a largo plazo se podría plantear en algunos pacientes con elevado y persistente riesgo de presentar un infarto cerebral (53).

Los pacientes portadores de numerosos factores de riesgo candidatos a neuroprotección profiláctica a largo plazo incluyen (53):

- Ancianos con fibrilación auricular crónica.
- Pacientes con ataques transitorios de isquemia no candidatos a tratamiento quirúrgico.

Se puede incluir como posibles opciones terapéuticas para la neuroprotección profiláctica (54):

- Antagonistas del calcio + antagonistas de radicales libres.
- Antagonistas de receptores NMDA.
- Antagonistas de receptores AMPA.

Con ello se lograría un inicio precoz del tratamiento neuroprotector y un posible incremento de la ventana terapéutica para un eventual tratamiento trombolítico (54).

BIBLIOGRAFÍA

1. FISHER M. Characterizing the target of acute stroke therapy. *Stroke*. 1997; 28: 866-872.
2. DÁVALOS A, CASTILLO J, MARTÍNEZ-VILA E. Delay in neurological attention. *Stroke*. 1995; 26: 2233-2237.
3. FISHER M, PRICHARD J, WARACH S. New magnetic resonance techniques for acute ischemic stroke. *JAMA*. 1995; 274: 908-911.
4. HIRSH J, FUSTER V. Guide to anticoagulant therapy. Part I: Heparin. *Circulation*. 1994; 89: 1449-1468.
5. ROBERSON J, NOWAK T. *Fronteras en la enfermedad cerebrovascular. Mecanismo, diagnóstico y trata-*

miento. Barcelona: Futura Publishing Company Inc, 1999; 21-28.

6. INTERNATIONAL STROKE TRIAL COLLABORATIVE GROUP. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither, among 19, 435 patients with stroke ischemic stroke. *Lancet*. 1997; 349: 1569-1581.
7. FISS BIS INVESTIGATIONS GROUP. Fraxiparine in Ischemic Stroke Study (FISS bis). *Cerebrovasc Dis*. 1998; 8 (suppl 4): 19.
8. PRYSWSK E, BENSON W, FUSTER V, HART R, KAY N, MYEERBURG R. Management of patients with atrial fibrillation. A statement for the health care professionals from the subcommittee on electrocardiography and electrophysiology. American Heart Assoc. *Circulation*. 1996; 93: 1262-1277.
9. The publications COMMITTEE FOR THE TRIAL OF ORG 10172 IN ACUTE STROKE TREATMENT (TOAST) INVESTIGATORS. Low Molecular Weight Heparinoid ORG 10172 (Danaparoid), and Outcome After Acute Ischemic Stroke. A randomized Controlled Trial. *JAMA*. 1998; 279: 1265-1272.
10. MARTÍ-VILALTA J, MATÍAS GUIV J. Antiagregación y anticoagulación en el ictus: incorporando la evidencia a la práctica clínica. *Rev Neurol*. 1999; 29 (8): 767-769.
11. COUNSELL C, SANDERCO K. Use of anticoagulants in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 1995; 26: 522-523.
12. THE STROKE PREVENTION IN REVERSIBLE ISCHEMIA TRIAL (SPIRIT) STUDY GROUP. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Am Neurol*. 1997; 42: 857-865.
13. HARKER L. Therapeutic inhibition of platelet function in stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1998; 8 (suppl 5): 8-11.
14. ÁLVAREZ SABÍN J, CALVO G, MORROS R. Prevención secundaria del ictus isquémico. Efecto de la dosis en el perfil de la aspirina. *Rev Neurol*. 1997; 25: 541-544.
15. ÁLVAREZ-SABÍN J, MONTANER-VILLALONGA J. Antiagregación plaquetaria en la prevención secundaria del ictus después del ESPS-2 y del CAPRIE. *Rev Neurol*. 1999; 29 (8): 780-784.
16. CAST (Chinese Acute Stroke Study Trial) COLLABORATIVE GROUP CAST. Randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet*. 1997; 349: 1641-1649.
17. ANTIPLATELET TRIALLIST'S COLLABORATION. Collaborative a review of randomized trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J*. 1994; 308: 81-106.
18. DIENER H. Dipyridamine trials in stroke prevention. *Neurology*. 1998; 51 (suppl 3): 17-19.
19. ÁLVAREZ-SABÍN J. Ácido salicílico y triflusal en la prevención del infarto cerebral aterotrombótico. *Rev Neurol*. 1995; 23: 1091-1095.
20. BOUSSER M, ROBERTS R, GENT M. Ticlopidine and clopidogrel in secondary stroke prevention. *Cerebrovasc Dis*. 1997; 7 (suppl 1): 17-23.
21. GENT M, BLAKELY J, EASTON J, ELLIS D, HACHINSKI V, HARBISON J W, the CAST GROUP. The Canadian American Ticlopidine Study (CAST) in Thromboembolic stroke. *Lancet*. 1989; i: 1215-1220.

22. HASS W, EASTON D, ADAMS H, PRYSE-PHILLIPS W, MOLONY B, ANDERSON S, et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *N Engl J Med.* 1989; 321: 501-507.
23. DAVIS S, DONNAN G. Secondary prevention for stroke after CAPRIE and ESPS-2. *Cerebrovasc Dis.* 1998; 8: 72-75.
24. BATES E. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor therapy in acute myocardial infarction. *Curr Opin Cardiol.* 1998; 13: 274-279.
25. DíEZ-TEJEDOR E, ALONSO DE LECIÑANA M, HACHINSKI V C. Manejo del paciente con infarto cerebral en fase aguda. *Rev Clin Esp.* 1996; 24: 40-54.
26. THE NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDER AND STROKE. Rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995; 333: 1581-1587.
27. GELMERS H, GORTER K, DE WEERDT C, WIEZER H. A controlled trial of nimodipine in acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1988; 318: 203-207.
28. LIMBURG M. Very Early Nimodipine Use in Stroke (VENUS). The first 100 patients-cooperation between GPs and neurologists. *Stroke.* 1996; 27: 172.
29. MARTÍNEZ-VILA E, IRIMIA-SIEIRA P, GALLEGU-CULLERÉ J. Situación actual de la neuroprotección en el ictus. *Rev Neurol.* 1999; 29 (6): 526-536.
30. CHOI D. Methods for antagonizing glutamate toxicity. *Cerebro vas Brain Metab Rev.* 1990; 2: 105-143.
31. MUIR K, LEES K. Clinical experience with excitatory aminoacid antagonist drugs. *Stroke.* 1995; 26: 503-511.
32. LESS K. Does neuroprotection improve stroke outcome? *Lancet.* 1998; 351: 1447-1448.
33. MUIR K, LEES K. Dose optimization of intravenous magnesium sulfate after acute stroke. *Stroke.* 1998; 29: 918-923.
34. GIROUX C, ROSEN P, SCATTON B. Preclinical pharmacology and clinical safety profile of eliprodil, an atypical NMDA receptor antagonist. In: J Kriegstein, H Oberpichler-Schwenk (eds), *Pharmacology of cerebral ischemia.* Stuttgart: Medpharm Scientific Publ, 1994; 643-648.
35. LESS K, LAVELLE J, HOBBIER S. For the GAIN European Study Group. Safety and tolerability of GV 150526 in acute stroke. *Cerebrovasc Dis.* 1998; 8 (suppl 1): 148-152.
36. BUSCHAN A, LESIU K, BARNES K. AMPA antagonists: do they hold more promise for clinical stroke trials than NMDA antagonists? *Stroke.* 1993; 23 (suppl 1): 148-152.
37. CHAN P. Role of oxidants in ischemic brain damage. *Stroke.* 1996; 27: 1124-1129.
38. HALEY E. On behalf of the RANTTAS II investigators: High dose tirilazad for acute stroke (RANTTAS II). *Stroke.* 1998; 29: 1256-1257.
39. YAMAGUCHI T, SANO K, TAKAKURA K, SAITO I, SHINOHARA Y, ASANO T, et al. For the Ebselen Study Group: Ebselen in acute ischemic stroke. A placebo controlled, double blind clinical trial. *Stroke.* 1998; 29: 12-17.
40. DALKARA T, MOSKOWITZ M A. Nitric oxide in cerebrovascular regulation. In: C Y Hsu (ed), *Ischemic stroke from basic mechanisms to new drug development.* Berlin: Basel Karger, 1998; 28-47.
41. MAISE K, TENBROEKE M, KUE I. Neuroprotection of lobeozole is mediated through the signal transduction path ways nitric oxide. *J Neurochem.* 1997; 68: 710-714.
42. LENZI G, GRIGOLETTO F, GENT M, ROBERTS R, WALKER M, EASTON J, et al. Early treatment of stroke with monosialoganglioside GM-1. Efficacy and safety results of Early Stroke Trial. *Stroke.* 1994; 25: 1552-1558.
43. WAHLGREN N, RANASINKA K, ROSOLACCI T, FRANK C I, VAN ERVEN P N M, ASHWOOD T, et al. For The Clomethiazole Acute Stroke Study (CLASS) Study Group: Results of a randomized controlled trial of clomethiazole versus placebo in 1,360 acute stroke patients. *Stroke.* 1999; 30: 21-28.
44. AY H, AY Y, KOROSHETZ W J, FINKLESTEIN S P. Potential usefulness of basic fibroblast growth factor as a treatment for stroke. *Cerebrovasc Dis.* 1999; 9: 131-135.
45. CLARK W M, WILLIAMS B J, SELZER K A, ZWEIFLER R M, SABOUNJIAN L A. Randomized efficacy trial of citicoline in acute ischemic stroke patients (Abstract). *Stroke.* 1998; 29: 287.
46. FRENETTE P S, WAGNER D D. Adhesion molecules Par I. *N Engl J Med.* 1996; 334: 11526-1529.
47. DE DEYN P P, DE REUCK R, DEBERT W. Treatment of acute ischemic stroke with piracetam. *Stroke.* 1997; 53: 135-140.
48. TEAL P. On behalf of the BRAIN Study Group: BRAIN, a phase II study of the neuroprotectant BAY 3102 in patients with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 1998; 8 (suppl 4): 20.
49. MARKGRAF C, VELAGO N, JOHNSON M P. Six hours window of opportunity for calpain inhibitor in focal cerebral ischemia rats. *Stroke.* 1998; 29: 152-158.
50. FERRER I. Mecanismo de muerte neuronal en la isquemia cerebral. *Rev Neurol.* 1999; 29 (6): 525-521.
51. STEINER T, HACKE W. Combination therapy with neuroprotectants and thrombolytics in acute ischemic stroke. *Eur Neurol.* 1998; 40: 1-8.
52. SACCHETTI M L, TONI D, FIORELLI M, ARGENTINO C, FIESCHI C. The concept of combination therapy in acute ischemic stroke. *Neurology.* 1997; 49 (suppl 4): 70-77.
53. FISHER M, JONAS S, SACCO R L. Prophylactic neyroprotection improve stroke outcome. *Cerebrovasc Dis.* 1994; 4 (suppl 4): 20-23.
54. MARTÍN R. Neuroprotección preventiva. *Rev Neurol.* 1995; 23: 30-32.

Riesgo laboral y residencial por exposición a campos electromagnéticos

Labour and residential risk due to electromagnetic fields exposition

Dpto. de Radiología, M. Física, Oftalmología y Otorrinolaringología
Facultad de Medicina
Universidad de Málaga

de la Peña Fernández L.
Pastor Vega J. M.
Ruiz Gómez M. J.
Martínez Morillo M.

RESUMEN

En los últimos años hemos asistido a un incremento, por su número y diversidad, de las fuentes de campos eléctricos y magnéticos (CEM) utilizadas con fines individuales, industriales y comerciales.

Al mismo tiempo, diversos estudios científicos han sugerido que la exposición a CEM emitidos por esos aparatos podría tener efectos perjudiciales para la salud.

El presente trabajo realiza una revisión acerca de la relación o influencia de los CEM (centrándonos en los campos de frecuencia industrial) sobre el sistema reproductor, alteraciones psicológicas y desarrollo de cáncer.

Hasta la actualidad, la comunidad científica no ha establecido una relación causal entre exposición residencial y laboral a campos de frecuencia industrial y riesgo para la salud humana.

Palabras clave: Campos electromagnéticos de baja frecuencia, radiación no ionizante, efecto sobre aparato reproductor, alteraciones neuropsicológicas, cáncer.

de la Peña Fernández L, Pastor Vega J M, Ruiz Gómez M J, Martínez Morillo M
Riesgo laboral y residencial por exposición a campos electromagnéticos
Mapfre Medicina, 2002; 13: 205-213

ABSTRACT

In the recent years, there has been an increment of exposition to electromagnetic fields (EMF), specially residential and labour exposure.

Some scientist allege that exposure to electric and magnetic fields generated mainly by electric power delivery systems is responsible for health problems as reproductive dysfunction, birth defects, neurological disorders and cancer.

This article provides a broad overview of the current scientific data on the association between magnetic fields and disease and guidelines about limits exposure.

Most studies conclude that there is nor labour or residential risks of health problems due to extremely low frequency electromagnetic fields.

Key words: Extremely low frequency electromagnetic fields, non-ionising radiation, reproductive and psychological effects, cancer.

de la Peña Fernández L, Pastor Vega J M, Ruiz Gómez M J, Martínez Morillo M
Labour and residential risk due to electromagnetic fields exposition
Mapfre Medicina, 2002; 13: 205-213

Correspondencia:

Lourdes de la Peña Fernández
Departamento Radiología y M. Física
Facultad de Medicina
Teatinos, s/n
29071 Málaga

Fecha de recepción: 19 de enero de 2001

En los últimos años se ha producido un aumento sin precedentes, por su número y diversidad, de las fuentes de campos eléctricos y magnéticos (CEM) utilizadas con fines personales, industriales y comerciales. Entre ellas cabe citar los aparatos de televisión y radio, los ordenadores, los teléfonos móviles, los hornos microondas, las estaciones eléctricas, los radares y diversos equipos utilizados en industria, medicina y comercio.

Al mismo tiempo, esos avances tecnológicos han suscitado preocupación por los posibles riesgos sanitarios asociados a su uso. Diversos estudios científicos han sugerido que la exposición a CEM emitidos por esos aparatos podría tener efectos perjudiciales para la salud, tales como reducción de la fecundidad, pérdida de memoria, Alzheimer e incluso carcinogénesis.

El presente trabajo tiene por objeto realizar una revisión acerca de la relación o influencia de los CEM (centrándonos en los campos de frecuencia industrial, denominados también campos de frecuencia extremadamente baja) sobre el sistema reproductor, alteraciones psicológicas y desarrollo de cáncer.

QUÉ SON RADIACIONES ELECTROMAGNÉTICAS

Llamamos radiaciones electromagnéticas a ondas producidas por la oscilación o aceleración de

una carga eléctrica. Estas ondas están formadas por componentes eléctricos y magnéticos ligados entre sí y presentan las propiedades típicas del movimiento oscilatorio, como la difracción y la interferencia. Todas las radiaciones electromagnéticas (EM), independientemente de su frecuencia, se transmiten a la velocidad de la luz sin necesidad de un medio físico de propagación: pueden viajar en el vacío. A pesar de las citadas características comunes, existen diferencias fundamentales entre los distintos tipos de radiaciones EM según su localización en el espectro, que abarca un rango enormemente amplio de frecuencias (Figura 1). Así, la cantidad de energía que una radiación EM es capaz de depositar en un organismo y la forma en que esta radiación es absorbida por el sujeto están determinadas por la frecuencia de la radiación incidente. En general, cuando la frecuencia se incrementa, el poder de absorción de la radiación por parte de los tejidos se incrementa y la penetración de la radiación disminuye.

Atendiendo a sus efectos sobre la materia y los sistemas vivos podemos distinguir dos tipos fundamentales de radiaciones EM. En las radiaciones de frecuencias muy altas, como es el caso de los rayos X, la energía de las ondas EM es tal que puede provocar ionización, es decir ruptura de uniones químicas. A estas radiaciones se las denomina ionizantes. Cuando las uniones químicas afectadas forman parte del material genético de las células, este daño puede conducir, si no es

reparado por el sistema, a cáncer o a defectos en el desarrollo.

Las radiaciones de frecuencias más bajas son demasiado débiles para romper uniones químicas. Se las denomina radiaciones no ionizantes, y su interacción con los sistemas vivos es distinta a la descrita para las radiaciones ionizantes. Aunque las radiaciones no ionizantes son incapaces de romper uniones químicas, pueden inducir alteraciones en los sistemas biológicos debido a la capacidad de estas ondas de inducir corrientes eléctricas en los tejidos expuestos, lo que conduce a una elevación de la temperatura interna del sistema.

En mayo de 1996, para dar respuesta a la preocupación creciente en muchos países por los posibles efectos perjudiciales de la exposición a campos eléctricos y magnéticos, la Organización Mundial de la Salud lanzó un proyecto internacional en el cual se definían los campos electromagnéticos en el intervalo de frecuencia de 0 a 300 GHz. Este intervalo comprende los campos estáticos (0 Hz), los de frecuencia extremadamente baja (> 0-300 Hz) y los de radiofrecuencias (300 Hz-300 GHz).

El objetivo de la revisión de este trabajo se va a centrar fundamentalmente en el rango de campo de frecuencia industrial, para referirnos a los campos eléctricos y magnéticos sinusoidales producidos por líneas y aparatos eléctricos de 50 y 60 Hz, es decir, campos de frecuencia extremadamente baja (en inglés ELF). Los campos magnéticos asociados con las fuentes de frecuencia industrial existen sólo cuando la corriente está fluyendo. Dado que los campos eléctricos de frecuencia industrial no pueden penetrar en el cuerpo, está ampliamente aceptado que cualquier efecto biológico por exposición residencial a campos de frecuencia industrial tiene que ser debido al componente magnético del campo, o a los campos eléctricos y corrientes que estos campos magnéticos inducen en el organismo (1).

A frecuencias industriales, la energía del campo no puede romper ni siquiera el más débil enlace químico, algunos investigadores (1-3) publican que pueden producir movimiento de partículas cargadas, orientar o deformar estructuras celulares, orientar moléculas dipolares o inducir voltajes a través de las membranas celulares. Como los materiales biológicos son esencialmente no magnéticos, estas fuerzas suelen ser muy débiles, y para producir cambios significativos en un sistema biológico, los campos aplicados deben exceder con mucho los que existen en condiciones de exposición residencial habituales.

ASPECTOS PSICOLÓGICOS

Algunos estudios epidemiológicos han establecido la posible relación entre alteraciones psíquicas, como depresión, suicidio e incluso desarrollo de demencias, con la exposición a CEM de 50-60 Hz. La mayoría de estos estudios se ha realizado entre personal laboral de oficinas, que trabajaban principalmente con ordenadores, y poblaciones residentes cerca de líneas de alta tensión. Un estudio reciente realizado sobre 138.905 trabajadores de una central eléctrica establece una posible relación entre exposición ocupacional a CEM y suicidio. Los propios autores de este artículo recomiendan mirar estos resultados con cautela y buscar otros posibles mecanismos relacionados, como los niveles de melatonina (4).

Versakalo y cols. estudian en Finlandia 12.063 personas con historia de 20 años de exposición a campos magnéticos producidos por líneas de alta tensión de 110 a 400 Kv, sin encontrar asociación entre síntomas depresivos y niveles de exposición (5). El estudio de Baris, en 1996, sobre 21.744 trabajadores de una empresa eléctrica en Québec (Canadá) (6), investigó la relación entre la exposición a campos electromagnéticos y la tasa de suicidios existente entre estos trabajadores, demostrándose la poca solidez de la asociación debido, entre otras razones, al bajo número de muertes por suicidio (49 suicidios entre el total de trabajadores) y a la imposibilidad de controlar todos los posibles factores que rodeaban a cada individuo.

INFLUENCIA SOBRE EL APARATO REPRODUCTOR

Algunos estudios han relacionado la exposición a campos magnéticos de mujeres y hombres en edad fértil e incluso de mujeres embarazadas, con malformaciones fetales, abortos espontáneos y recién nacidos de bajo peso para su edad gestacional. A pesar de las numerosas investigaciones realizadas, se puede afirmar que no existe ninguna evidencia entre exposición a campos electromagnéticos y las mencionadas alteraciones.

Estudios realizados en Suecia, Estados Unidos y Francia así lo demuestran. Uno de los trabajos que analiza una población más amplia es el realizado sobre 2.430 mujeres de Ohio (Estados Unidos), que trabajaban con pantallas de ordenador (7). El resultado del estudio fue que el trabajar con

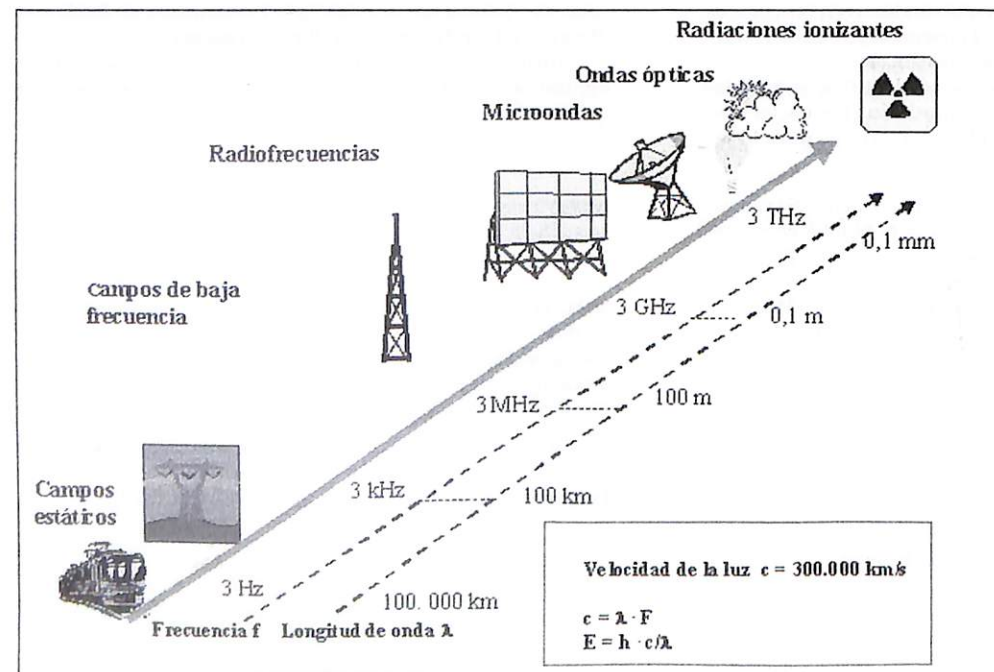


Figura 1. Espectro electromagnético. C = velocidad de la luz; L = longitud de onda; F = frecuencia; E = energía; h = constante de Plank.

estas pantallas no aumenta el riesgo de tener partos prematuros ni abortos, ni recién nacidos de bajo peso para su edad gestacional.

Estudios de laboratorio sobre animales, como el realizado por Ryan y cols. (8) sobre ratas Sprague-Dowley expuestas a CEM de 50-60Hz, no han demostrado efectos significativos sobre la talla, peso o producción de malformaciones fetales en las ratas expuestas. Un estudio epidemiológico realizado por Feychting y cols. (9) que aúna posibles efectos teratógenos y desarrollo de cáncer, es el que estudia a una población de 35.635 niños suecos cuyos padres estuvieron expuestos profesionalmente a campos electromagnéticos. Tras un seguimiento de 14 años se comprobó que no existía ninguna asociación entre cáncer infantil y exposición materna a CEM. La exposición paterna fue asociada con un aumento de leucemia infantil, con un riesgo relativo (RR) de 2,0 para exposiciones < 0,30 microT. Estas conclusiones no apoyan resultados previos que apuntaban a un aumento del riesgo de desarrollar tumores infantiles tras la exposición paterna a CEM.

RELACION CON EL CANCER

De todas las asociaciones revisadas hasta el momento, la que más polémica, controversia y temor produce en la población general, e incluso entre investigadores, es la asociación entre exposición a campos electromagnéticos de baja frecuencia y desarrollo de cáncer. Buena parte de los estudios epidemiológicos realizados se han centrado en la leucemia infantil, prestando menos atención a la leucemia en adultos, linfomas y otros tipos de neoplasias (Tabla I). Pero los resultados son controvertidos por diversos motivos: en la mayoría de los casos, como nadie está «no expuesto» a campos de frecuencia industrial, la comparación se realiza entre personas con alto nivel de exposición frente a personas con bajo nivel de exposición. Además, la población estudiada suele ser pequeña y no existe acuerdo sobre la forma de medir la exposición.

Desde una perspectiva molecular, la carcinogénesis es un proceso en varias fases causado por una serie de daños en el material genético de la célula. Actualmente se acepta que el cáncer se inicia con un daño a la información genética de la célula (ADN). Los agentes que originan tal daño se denominan genotoxinas, siendo muy poco probable que un único daño genético produzca cáncer. Además cuando se va bajando la dosis de la genotoxina, el riesgo de inducción de cáncer se

TABLA I. Exposición residencial a campos de frecuencia industrial y RR de padecer cáncer

Tipo de cáncer	N.º de estudios	Mediana de RRs	Rango de RRs
Leucemia	40	1,20	0,80-2,25
Tumor cerebral	30	1,15	0,90-2,00
Linfoma	12	1,20	0,90-1,80
Pulmón	15	1,05	0,65-1,45
Mama en mujer	10	1,10	0,85-1,50
Mama en varón	10	1,25	0,65-2,80
Tasa global cáncer	15	1,05	0,85-1,15

Como base de comparación, la tasa de incidencia de cáncer en adultos, ajustada para la edad, en Estados Unidos es de 3 por 1000 por año para todos los tipos de cáncer (es decir, un 0,3% de la población desarrolla un cáncer en un año dado), y de 1 por 10000 por año para la leucemia.

va haciendo más pequeño, incluso puede no llegar a ser cero nunca. Las genotoxinas pueden afectar a muchos tipos de células, y pueden causar más de un tipo de cáncer. Existen también los agentes no genotóxicos (epigenéticos) que pueden contribuir al desarrollo de cáncer, aunque no sean capaces de originarlo por sí solos. Los agentes epigenéticos afectan indirectamente a la carcinogénesis al aumentar la probabilidad de que otros agentes causen un daño genotóxico, o que el daño genotóxico causado por otros agentes desemboque en un cáncer (1, 10-13).

La afirmación de que un agente tiene actividad epigenética debe ser evaluada con mucha precisión y bajo condiciones de exposición reales, condición que en muchas ocasiones no se cumple. Hay publicados cientos de estudios sobre campos de frecuencia industrial y genotoxicidad, que son mayoritariamente negativos, encontrando incluso resultados ambiguos. Ninguno de los estudios positivos ha sido reproducido, y muchos de los informes positivos han utilizado condiciones de exposición que son muy diferentes de las que se encuentran en la vida real.

Además, se han realizado estudios de laboratorio sobre el potencial genotóxico y epigenético de los campos eléctricos de frecuencia industrial, y campos eléctricos y magnéticos combinados (Tablas II y III).

Existen una serie de criterios, conocidos como criterios de Hill (14) ampliamente aceptados, para evaluar los estudios de laboratorio y epidemiológicos sobre agentes que puedan suponer un riesgo para la salud humana (1, 10, 11, 14). Bajo los criterios de Hill se valora el grado de asociación

TABLA II. Estudios sobre la actividad genotóxica de los CEM

Autor	Condición	Exposición	Resultados
Morandi y col. (15)	Bacterias	60 Hz	No efecto en mutaciones
Fiorani y col. (16)	Células humanas	50 Hz	Ningún daño en el ADN
Kowalczyk y Saunders (17)	Ratones	50Hz, 20 kV/m	No efecto en tasa de mutaciones

TABLA III. Estudios de laboratorio sobre el potencial epigenético de los CEM

Autor	Condición	Exposición	Resultados
Frazier y col. (18)	Linfocitos humanos	60 Hz	Los CEM no inhiben la reparación del daño de la radiación ionizante
Cantoni y col. (19)	Cel dañadas con peróxido de hidrógeno	50 Hz	Los CEM no inhiben la reparación del daño al ADN producido por peróxido
Scarfi y col. (20)	Linfocitos humanos	50 Hz	Los CEM no aumentan la formación de micronúcleos inducida por un carcinógeno químico

entre exposición y riesgo, la evidencia de una relación dosis-respuesta, las pruebas de laboratorio y la verosimilitud o concordancia biológica. Un criterio aislado no es determinante, deben ser contemplados en un conjunto.

La utilización de los criterios de Hill muestra que actualmente las pruebas de una relación entre campos de frecuencia industrial y cáncer es débil (10, 11, 21-23).

El primer criterio evalúa la asociación entre la exposición y el riesgo. Una asociación fuerte es aquella que presenta un riesgo relativo de 5 o superior. La mayoría de los estudios positivos sobre campos de frecuencia industrial presentan unos valores de riesgo relativo menores de 2 (Tabla I).

El segundo criterio estudia la consistencia de los estudios. Mientras algunos estudios muestran un aumento en la incidencia de algunos tipos de cáncer y para algunos tipos de exposición, otros muchos no lo hacen bajo condiciones iguales o similares (24, 25).

El tercer criterio de Hill evalúa la evidencia de una relación dosis-respuesta. Ningún estudio sobre exposición a CEM ha mostrado una relación dosis-respuesta entre intensidad de campo y tasa de cáncer.

El cuarto criterio de Hill estudia la existencia de datos en estudios de laboratorio que sugieran que exista un riesgo asociado a la exposición. Los datos de laboratorio, en células o en animales de experimentación, vienen a demostrar que los campos de frecuencia industrial, a las intensidades a

las que habitualmente se encuentran expuestas las personas, no son cancerígenos (8, 26).

Por último, el quinto criterio de Hill valora si existen mecanismos biológicos que sugieran que debería existir un riesgo. Por lo tanto, por los conocimientos existentes sobre la física de los campos de frecuencia industrial y sus efectos sobre los sistemas biológicos no hay razón para pensar que supongan un riesgo para las personas, a los niveles de exposición asociados con la generación y distribución de electricidad.

Los factores que pueden crear asociaciones falsas en los estudios epidemiológicos sobre exposición a campos magnéticos y cáncer incluyen: inadecuadas estimaciones de las dosis, factores de confusión, controles inadecuados, sesgos de publicación y artefactos de las comparaciones múltiples.

Muchos estudios epidemiológicos se han realizado en diversos países, la mayoría con grupos de población pequeños, lo que ha llevado a falsear resultados. En este trabajo se comentarán los más relevantes.

El Registro de Tumores de Oslo (Noruega), debido a la creciente hipótesis de que la exposición a campos magnéticos generados por líneas de alta tensión aumentaba la incidencia de cáncer en niños de entre 0 y 14 años, realizó en 1997 un estudio retrospectivo sobre niños que habían residido cerca de estas zonas (27). El estudio abarcó el período comprendido entre los años 1960 a 1989, tomando en consideración, entre otros fac-

tores, la edad del niño, las características del campo electromagnético y la distancia entre éste y el lugar de residencia. No se encontró ninguna asociación entre los niños expuestos y el aumento en la incidencia de leucemias, linfomas y/o tumores del SNC.

Otro estudio destacable fue el realizado por la Sociedad Danesa de Cáncer, entre trabajadores de 99 compañías industriales, que estudió una población de 32.006 trabajadores expuestos a campos electromagnéticos y asbesto durante al menos tres meses y su relación con el padecimiento posterior de cáncer (28). Los resultados no demostraron un aumento en la incidencia de cáncer de sistema nervioso central, leucemia o cáncer de mama, sin distinción de sexo.

Un estudio de características similares fue el realizado por el Instituto de Salud Laboral en Birmingham (29). Tras observar, los años 1972-1991, 112 casos de tumores primarios de SNC, en una población de 84.018 trabajadores de una central eléctrica, se investigó su posible relación con la exposición a campos electromagnéticos de estos trabajadores. Los resultados, como en estudios anteriores, indican que el riesgo de padecer un tumor primario de SNC no está asociado con la exposición a campos electromagnéticos.

Uno de los mayores estudios poblacionales fue el realizado en Finlandia por el Departamento de Salud Pública (30) sobre 383.700 personas que vivieron durante los años 1970-1989 en un radio de menos de 500 metros de un generador de líneas de alta tensión, que producía un CEM de 110-400 Kv, con una intensidad de 0,01 μ T. La conclusión del mismo fue clara: vivir cerca de líneas de alta tensión no tiene relación con el riesgo de padecer cáncer.

Estudios más recientes llegan a la misma conclusión, no existen datos para afirmar que existe una relación entre campos electromagnéticos y aumento de la incidencia de cáncer. Aunque algunos estudios encuentren relación, lo único que demuestran es un riesgo moderado de padecer cáncer, generalmente entre 1,1 y 3,0 para niños y adultos expuestos a CEM. Este riesgo es bajo si lo comparamos con otros riesgos conocidos y sobradamente probados, como el tabaco, donde el riesgo aumenta diez veces, o el asbesto cinco.

El inconveniente que tienen todos estos estudios epidemiológicos es que es muy difícil monitorizar las 24 horas del día de la vida de un individuo. De hecho, toda la población está expuesta, en casa, en el trabajo, durante el tiempo de ocio, por lo que el riesgo puede ser subestimado porque no se puede identificar un grupo control, es decir, un grupo que no esté expuesto a ningún

campo electromagnético. Por otro lado, en la mayoría de los estudios ocupacionales no se han tenido en cuenta la exposición a otros posibles carcinógenos (tabaco, alcohol, sustancias químicas, dieta y factores medioambientales).

En definitiva, se puede afirmar que no existe evidencia sólidamente respaldada de que los CEM de baja frecuencia representen ningún riesgo para la salud.

INFLUENCIA DE LOS CAMPOS DE FRECUENCIA INDUSTRIAL SOBRE LA FUNCIÓN INMUNOLÓGICA Y CÁNCER

Algunos autores han demostrado que un estado de inmunosupresión en animales y humanos está asociado con un incremento de las tasas de ciertos tipos de cáncer, particularmente linfomas (31).

Algunos estudios han demostrado que los campos de frecuencia industrial pueden tener efectos sobre células del sistema inmunológico (32), pero ningún estudio ha demostrado que los campos de frecuencia industrial de diferentes intensidades contribuyan al cáncer a través de la supresión del sistema inmunológico (33-35).

INFLUENCIA DE LOS CAMPOS DE FRECUENCIA INDUSTRIAL SOBRE LA MELATONINA Y CÁNCER

Según algunos autores, los CEM de frecuencia industrial podrían inhibir la producción de melatonina, y que ésta podría tener actividad preventiva frente al cáncer (36-38).

Existen publicaciones que establecen que la melatonina puede actuar como factor inhibidor en el crecimiento de algunas líneas celulares de cáncer de mama (37), aunque no sobre otras células tumorales (39). La hipótesis más admitida es que la melatonina actúa disminuyendo los radicales libres y que actúa protegiendo a las células de los efectos genotóxicos de la radiación ionizante y de carcinógenos químicos (40).

Diversos investigadores (41, 42) han realizado una revisión sobre la incidencia de cáncer de mama en mujeres expuestas laboralmente a CEM y no encontraron datos que sugirieran una relación entre la exposición y el posterior desarrollo de cáncer de mama.

RECOMENDACIONES DE EXPOSICIÓN A CAMPOS DE FRECUENCIA INDUSTRIAL

Cierto número de organizaciones profesionales y gubernamentales han publicado recomendaciones de exposición frente a campos de frecuencia industrial. Las más relevantes son las emitidas por el Consejo Nacional de Protección Radiológica del Reino Unido (National Radiological Protection Board, NRPB-UK) (46), la Comisión Internacional de Protección Contra la Radiación No Ionizante (International Commission on Non Ionizing Radiation Protection, ICNIRP) (3) y la Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH) (47).

Las recomendaciones de exposición a campos de frecuencia industrial para el público en general son:

NRPB-UK (46):

50Hz: 1.600 μ T (16 G) y 12 kV/m.

60Hz: 1.330 μ T (13,3 G) y 10 kV/m.

ICNIRP (3):

50Hz: 100 μ T (1 G) y 5 kV/m.

60Hz: 84 μ T (0,84 G) y 4,2 kV/m.

Las recomendaciones de exposición para trabajadores son las siguientes:

NRPB-UK (46):

50 Hz: 1.600 μ T (16 G) y 12 kV/m.

60Hz: 1.330 μ T (13,3 G) y 10 kV/m.

ACGIH (47):

60 Hz: 1.000 μ T (10 G).

ICNIRP (3):

50 Hz: 500 μ T (5 G) y 10 kV/m.

60 Hz: 420 μ T (4,2 G) y 8,3 kV/m.

RECOMENDACIONES ESPECIALES PARA PERSONAS PORTADORAS DE MARCAPASOS

El correcto funcionamiento de los marcapasos puede verse afectado por campos de frecuencia industrial. En algunos ambientes laborales pueden existir campos lo suficientemente elevados como para interferir con el funcionamiento de los marcapasos. Dependiendo del modelo y del diseño del marcapasos, la gravedad de los efectos variará (43).

Butrous y cols. (44) muestran que campos elevados de frecuencia industrial de 5.000 V/m podrían causar interferencias en algunos modelos. Pero estos campos eléctricos tan altos sólo podrían sobrepasarse en la calle de una línea de alta

ta tensión (bajo una línea eléctrica de alta tensión los campos pueden llegar hasta 10.000 V/m).

Debe aconsejarse a los portadores de marcapasos que tengan cierta precaución cuando estén cerca de líneas de transporte de energía eléctrica, en especial líneas con voltajes de 230 kV o superiores. Las mismas precauciones son, probablemente, aplicables a desfibriladores y dispositivos médicos implantables.

CONSEJOS PARA REDUCIR LOS CAMPOS DE FRECUENCIA INDUSTRIAL EN VIVIENDAS Y LUGARES DE TRABAJO

Existen una serie de medidas que pueden utilizarse para reducir los campos magnéticos producidos por líneas eléctricas, subestaciones, transformadores e incluso el cableado doméstico y los electrodomésticos en casa y en lugares de trabajo (45). Sin embargo, una vez que los campos se han producido, el apantallamiento es muy difícil. Se pueden apantallar pequeñas áreas utilizando una aleación de níquel, hierro y cobre, pero resulta muy caro. Áreas más grandes pueden apantallarse con metales más baratos, pero sigue siendo caro y, por lo general, su uso adecuado requiere considerables conocimientos técnicos.

Aumentar la altura de las torres, y por lo tanto la altura de los conductores por encima del nivel del suelo, reducirá la intensidad del campo en el borde de la calle (45). El tamaño, espaciado y configuración de los conductores puede ser modificado para reducir los campos magnéticos, pero este método tiene limitaciones desde el punto de vista de la seguridad eléctrica. Si se instalan múltiples circuitos en el mismo conjunto de torres también se reducirá el campo, aunque ello requiere generalmente torres más altas. Otra manera de reducir los campos magnéticos consiste en reemplazar líneas de menor tensión por otras de mayor tensión.

Si se entierran las líneas de transporte se reducen en gran manera los campos magnéticos, ya que las líneas subterráneas utilizan goma, plástico o aceite como material aislante en lugar de aire; esto permite que los conductores puedan situarse mucho más juntos; pero construir líneas de alta tensión subterráneas es muy caro, y se añaden costes importantes.

Diferentes métodos de cableado de viviendas pueden afectar de manera apreciable a los campos magnéticos dentro de las casas. Por ejemplo, el antiguo sistema de cableado de las casas en Estados Unidos, de tubo y lazo, produce mayores

campos que los métodos modernos en que los cables se instalan mucho más juntos. En general, las instalaciones que se hacen de acuerdo con los códigos de cableado eléctrico modernos tendrán un campo magnético menor.

En mayo de 1996, en respuesta a la preocupación del público compartida por muchos gobiernos, por los posibles efectos para la salud pública tras exposición a CEM, la Organización Mundial de la Salud (OMS) lanzó un proyecto internacional para evaluar los efectos sanitarios y ambientales de la exposición a esos campos, que pasó a ser conocido como Proyecto Internacional CEM.

El Proyecto tiene una duración mínima de cinco años, y en él confluirán los conocimientos del momento y los recursos disponibles de importantes organismos internacionales así como de instituciones científicas con el fin de preparar recomendaciones científicamente, bien fundamentadas, para evaluar el riesgo de la exposición a CEM.

Algunas de las funciones del Proyecto Internacional CEM son:

— Analizar publicaciones científicas sobre los efectos biológicos de la exposición a CEM.

— Promover un programa específico de investigaciones de gran calidad sobre CEM.

— Favorecer la adopción de normas uniformes e internacionalmente aceptables sobre CEM.

— Facilitar información sobre la percepción, comunicación y gestión de los riesgos.

— Aconsejar a programas nacionales e instituciones no gubernamentales.

Hasta la actualidad, existe un amplio consenso en la comunidad científica de que no se ha establecido una relación casual entre exposición residencial a campos de frecuencia industrial y riesgos para la salud humana, tampoco se ha demostrado que la exposición a estos campos sea absolutamente segura.

Por consiguiente, se llega a la conclusión de que si hay un peligro para la salud, éste o es muy pequeño o está restringido a pequeños subgrupos, es decir, la posibilidad de un riesgo grande y generalizado ha sido descartada.

Toda la información de actualidad sobre las actividades y resultados del Proyecto Internacional CEM puede encontrarse en Internet, en la dirección: <http://www.who.ch/emf/>

BIBLIOGRAFÍA

- MOULDER J E, FOSTER K R. Biological effects of power-frequency fields as they relate to carcinogenesis. *Proc Soc Exp Med Biol*. 1995; 209: 309-324.
- ADAIR R K. Constraints on biological effects of weak extremely low frequency electromagnetic fields. *Phys Rev*. 1991; A 43: 1039-1048.
- INTERNATIONAL COMMISSION ON NON IONIZING RADIATION PROTECTION. Guidelines for limiting exposure to time varying electric, magnetic and electromagnetic fields (up to 300 GHz). *Health Phys*. 1998; 74: 494-522.
- VAN WIJNGAARDEN E, SAVITZ D A, KLECKNER R C, CAI J, LOOMIS D. Exposure to electromagnetic fields and suicide among electric utility workers: a nested case-control study. *Occup Environ Med*. 2000; 57 (4): 258-263.
- VERKASALO P K, KAPRIO J, VARJONEN J, ROMANOV K. Magnetic fields of transmission lines and depression. *Am J Epidemiol*. 1997; 146 (12): 1037-1045.
- BARIS D, AMSTRONG B G, DEADMAN J, THÉRIAULT G. A case cohort study of suicide in relation to exposure to electric and magnetic fields among electrical utility workers. *Occup Environ Med*. 1996; 53 (1): 17-24.
- GRAJEWSKI B, SCHNORR T M, REEFHUIS J, ROELVELD N, SALVAN A, MUELLER C A, et al. Work with video display terminals and the risk of reduced birth-weight and preterm birth. *Am J Ind Med*. 1997; 32 (6): 681-688.
- RYAN B M, POLEN M, GAUGER J R, MALLETT E Jr, KEARNS M B, BRYAN T L, et al. Evaluation of the developmental toxicity of 60 Hz magnetic fields and harmonic frequencies in Sprague-Dawley rats. *Radiat Res*. 2000; 153 (5 Pt 2): 637-641.
- FEYCHTING M, FLODERUS B, AHLBOM A. Parental occupational exposure to magnetic fields and childhood cancer (Sweden). *Cancer Causes Control*. 2000; 11 (2): 151-156.
- KAVET R. EMF and current cancer concepts. *Bioelectromagnetic*. 1996; 17: 339-357.
- FOSTER K R. Weak electromagnetic fields and cancer in the context of risk assessment. *Proc IEE*. 1997; 85: 733-746.
- BUTTERWORTH B E, CONOLLY R B, MORGAN K T. A strategy for establishing mode of action of chemical carcinogens as a guide for approaches to risk assessments. *Cancer letters*. 1995; 93: 129-146.
- WILLIAMS G M, WHYSNER J. Epigenetic carcinogens: evaluation and risk assessment. *Expert Toxicol Pathol*. 1996; 48: 189-195.
- HILL A B. The environment and disease: Association or causation? *Proc Royal Soc Med*. 1965; 58: 295-300.
- MORANDI M A, PAK C M, CAREN R P, CAREN L D. Lack of an EMF-induced genotoxic effect in the Ames assay. *Life Sciences*. 1996; 3: 263-271.
- FIORANI M, CANTONI O, SESTILI P, CONTI R, NICOLINI P, VETRANO F, DACHA M. Electric and/or magnetic fields effects on DNA structure and function in cultured human cells. *Mut Res*. 1992; 282: 25-29.
- KOWALCZUK C I, SAUNDERS R D. Dominant lethal studies in male mice after exposure to a 50-Hz electric field. *BEM*. 1990; 11: 129-137.
- FRAZIER M E, REESE J A, MORRIS J E, JOSTES R F, MILLER D L. Exposure of mammalian cells to 60 Hz magnetic or electric fields: analysis of DNA repair of induced, single-strand breaks. *BEM*. 1990; 11: 229-234.
- CANTONI O, SESTILI P, FIORANI M, DACHA M. The effect of 50 Hz sinusoidal electric and/or magnetic fields on the rate of repair of DNA single/double strand breaks in oxidative injured cells. *Biochem Molec Biol Internat*. 1995; 37: 681-689.
- SCARFI M R, BERSANI F, COSSARIZZA A, MONTI D, ZENI O. 50 Hz AC sinusoidal electric fields do not exert genotoxic effects (micronucleus formation) in human lymphocytes. *Radiat Res*. 1993; 135: 64-68.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL (U.S.). *Possible health effects of exposure to residential electric and magnetic fields*. Washington, DC: National Academy Press, 1996.
- MOULDER J E. Biological studies of power-frequency fields and carcinogenesis. *IEE Eng Med Biol*. 1996; 15: 31-49.
- MCCANN J, KAVET R, RAFFERTY C N. Testing electromagnetic fields for potential carcinogenic activity: A critical review of animal models. *Environ Health Perspect*. 1997; 105 (Suppl 1): 81-103.
- FEYCHTING M, AHLBOM A. Magnetic fields and cancer in children residing near Swedish high-voltage Power Lines. *Am J Epidemiol*. 1993; 7: 467-481.
- OLSEN J H, NIELSEN A, SCHULGEN G. Residence near high voltage facilities and risk of cancer in children. *BMJ*. 1993; 307: 891-895.
- MCCANN J, KAVET R, RAFFERTY C N. Assessing the potential carcinogenic activity of magnetic fields using animal models. *Environ Health Perspect*. 2000; 108 (Suppl 1): 79-100.
- TYNES T, HALDORSEN T. Electromagnetic fields and cancer in children residing near Norwegian high-voltage power lines. *Am J Epidemiol*. 1997; 145 (3): 219-226.
- JOHANSEN C, OLSEN J H. Risk of cancer among Danish utility workers. A nationwide cohort study. *Am J Epidemiol*. 1988; 147 (6): 548-555.
- HARRINGTON J M, MCBRIDE D I, SORAHAN T, PADDLE G M, VAN TONGEREN M. Occupational exposure to magnetic fields in relation to mortality from brain cancer among electricity generation and transmission workers. *Occup Environ Med*. 1997; 54 (1): 7-13.
- VERKASALO P K, PUKKAKA E, KAPRIO J, HEIKKILÄ K V, KOSKENVUO M. Magnetic fields of high voltage power lines and risk of cancer in Finnish adults: nationwide cohort study. *BMJ*. 1996; 313 (7064): 1047-1051.
- PENN Y. Why do immunosuppressed patients develop cancer? *Crit Rev Oncogen*. 1989; 1: 27-52.
- WALLECZEK J. Electromagnetic field effects on cells of the immune system: the role of calcium signaling. *FASEB J*. 1992; 6: 3177-3185.
- MURTHY K K, ROGERS W R, SMITH H D. Initial studies on the effects of combined 60Hz electric and magnetic field exposure on the immune system of non human primates. *Bioelectromag*. 1995; Suppl 3: 93-102.
- HOUSE R V, RATAJCZAC H V, GAUSER J R, JOHNSON T R. Immune function and host defense in rodents exposed to 60 Hz magnetic fields. *Fundam Appl Toxicol*. 1996; 34: 228-239.
- TREMBLAY L, HOUDE M, MERCIER G, GAGNON J, MANDEVILLE R. Differential modulation of natural and adaptive immunity in Fischer rats exposed for 6 weeks to 60 Hz linear sinusoidal continuous-wave magnetic fields. *Bioelectromag*. 1996; 17: 373-383.
- REITER R J, RICHARDSON B A. Magnetic field effects on pineal indoleamine metabolism and possible biological consequences. *FASEB J*. 1992; 6: 2283-2287.
- LIBURDY R P, SLOMA T R, SOKOLIC R, YASWEN P. ELF magnetic fields, breast cancer and melatonin: 60 Hz fields block melatonin's oncostatic action on ER+breast cancer cell proliferation. *J Pineal Res*. 1993; 14: 89-97.
- STEVENS R G, DAVIS S, THOMAS D B, ANDERSON L E, WILSON B W. Electric power, pineal function, and the risk of breast cancer. *FASEB J*. 1992; 6: 853-860.
- PANZER A, LOTTERING M L, BIANCHI P, GLEN-CROSS D K, STARK J H, SEEGER S J C. Melatonin has no effect on the growth, morphology or cell cycle of human breast cancer (MCF-7), cervical cancer (HeLa), osteosarcoma (MG-63) or lymphoblastoid (TK6) cells. *Cancer Letters*. 1998; 122: 17-23.
- CRIDLAND N A, CRAGG T A, HAYLOCK R G, SAUNDERS R D. Effects of 50 Hz magnetic field exposures on the rate of DNA synthesis by normal fibroblasts. *Int J Radiat Biol*. 1996; 69: 503-511.
- FORSÉN U M, FEYCHTING M, RUTQVIST L E, FLODERUS B, AHLBOM A. Occupational and residential magnetic field exposure and breast cancer in females. *Epidemiology*. 2000; 11 (1): 24-29.
- CAPLAN L S, SCHENFELDB E R, OLEARY E S, LESKE M C. Breast cancer and electromagnetic fields. A review. *Ann Epidemiol*. 2000; 10: 131-144.
- HAYES D L, VLIETSTRA R E. Pacemaker malfunction. *Ann Intern Med*. 1993; 119: 828-835.
- BUTROUS G S. The effect of power frequency high intensity electric fields on implanted cardiac pacemakers. *PACE*. 1983; 6: 1282-1292.
- FEERO W E. Electric and magnetic field management. *Amer Indust Hygiene Assoc J*. 1993; 54: 205-210.
- Restriction on human exposures to static and time varying EM fields and radiation. *Documents of the NRPB*. 1993; 4 (5): 1-69.
- Sub-radiofrequency (30kHz and below) magnetic fields. *Documentation of the threshold limit values*. ACGIH, 1994; 55-64.

Compromiso vertebral en la displasia fibrosa poliostótica

Vertebral affectation in the polyostotic fibrous dysplasia

Hospital Universitario San Vicente de Paúl
Medellín (Colombia)

Estrada Álvarez L. F.
Toro Posada A.

RESUMEN

En la displasia fibrosa poliostótica (DFP) el compromiso anatómico usualmente es en huesos craneo-faciales, costal, femoral, pélvico y tibial. En menor proporción columna vertebral, aunque teóricamente cualquier hueso puede ser afectado e incluso comprometer más del 50% del esqueleto (1).

Se presenta el caso de un paciente de diez años con diagnóstico de DFP con compromiso vertebral y que requirió artrodesis posterior más instrumentación anterior de L1-L3.

Cuando se hace diagnóstico de un paciente con DFP se debe realizar un estudio radiográfico de la columna vertebral para detectar tempranamente las lesiones en este sitio y proceder a un tratamiento agresivo más si hay compromiso de la estabilidad de la columna o riesgo de lesión neurológica.

Palabras clave: Displasia fibrosa poliostótica, columna vertebral.

Estrada Álvarez L. F., Toro Posada A.
Compromiso vertebral en la displasia fibrosa poliostótica
Mapfre Medicina, 2002; 13: 214-217

Correspondencia:

Luis Fernando Estrada Álvarez
Calle 32d # 65f17
Medellín (Colombia)
E-mail: lfea@netscape.net

ABSTRACT

In the polyostotic fibrous dysplasia (PFD) the anatomical commitment is usually in facial bones, skull, sack, femoral, pelvic and tibial. In smaller proportion spine, although theoretically any bone can be affected and even to commit more than 50% of the skeleton (1).

The case of a ten year-old patient is presented with diagnosis of PFD with spinal affectation and that it required posterior artrodesis more anterior instrumentation of L1-L3.

When one makes I diagnose of a patient with PFD a radiographs study of the spine should be carried out to detect the lesions in this place and to proceed to an aggressive treatment more if there are commitment of the stability of the spine or risk of neurological lesion.

Key words: Polyostotic fibrous dysplasia, spine.

Estrada Álvarez L. F., Toro Posada A.
Vertebral affectation in the polyostotic fibrous dysplasia
Mapfre Medicina, 2002; 13: 214-217

Fecha de recepción: 13 de abril de 2000

La distribución de las lesiones en la displasia fibrosa poliostótica (DFP) varía desde el compromiso de unos pocos huesos hasta lesiones que pueden afectar más del 50% del esqueleto (1). Las manifestaciones clínicas comienzan generalmente en edades más tempranas que en la forma monostótica, siendo el dolor en una extremidad, asociado o no a cojera y/o fractura espontánea, el síntoma inicial.

El compromiso anatómico en la DFP es preferencialmente craneofacial, costal, femoral, pélvico y tibial, en menor proporción columna vertebral, aunque teóricamente cualquier hueso puede ser afectado.

Las radiografías de la columna, al igual que las de otros huesos, muestra lesiones radiolúcidas expansivas bien definidas con septos internos de cantidad variable según predomine el componente fibroso u óseo. El compromiso vertebral es más notorio en el cuerpo que en los elementos posteriores. La invasión al canal medular con compromiso neurológico es excepcional (2). Por las características mencionadas, es obligatorio diferenciarlo de hemangiomas, quistes óseos aneurismáticos y lesiones metastásicas.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de diez años de edad que consulta por dolor lumbar de varias semanas de evolución. Como antecedente importante venía recibiendo tratamiento por lesión proximal del fémur diagnosticada como quiste óseo solitario (infiltraciones, curetajos, injerto).

Al examen físico presenta dolor a la palpación de zona L2-L3, con escoliosis de convexidad izquierda y sin ninguna alteración neurológica.

En el estudio radiográfico de columna lumbosacra (Figura 1) se aprecia aplastamiento de L2 con disminución del espacio L2-L3. En la proyección anteroposterior de pelvis (Figura 2) hay una lesión radiolúcida con travéculas en su interior que compromete el fémur proximal, expande las corticales y deja la cadera en varo.

Un estudio posterior de resonancia magnética agrega al compromiso de L2 lesiones desde T11 hasta esta vértebra, además compromiso costal y de iliaco derecho. Se toma biopsia de iliaco y el resultado de patología es displasia fibrosa.

Ante el riesgo de cifosis segmentaria y la posibilidad de paraplejía se decide realizar una artrodesis posterior y más corsé.

Dos meses después se encuentra con marcha antálgica de varios días de evolución, se diagnos-



Figura 1. Radiografía simple lateral de columna lumbosacra que muestra colapso del 50% del cuerpo de L2.



Figura 2. Radiografía simple de pelvis donde se observa lesión radiolúcida con travéculas en su interior en zona metafisiaria de fémur proximal derecho, que expande las corticales y respeta la epifisis.

tica fractura subtrocanterica de cadera y se trata con un clavo de reconstrucción. Siete meses después se encuentra cifosis segmentaria en el sitio lesionado y se decide realizar corpectomía más ar-



Figura 3. Radiografía anteroposterior de columna lumbar postquirúrgica que muestra instrumental entre L1 y L3.

trodesis, con injerto tricortical de cresta ilíaca de L1-L3 con empleo de instrumentación anterior (Figura 3)

El reporte patológico del material obtenido en cirugía confirma el diagnóstico de displasia fibrosa.

DISCUSIÓN

La displasia fibrosa ósea es una entidad que se caracteriza por una anomalía del desarrollo del mesenquima formador de hueso, en donde los osteoblastos no maduran ni se diferencian adecuadamente presentándose un reemplazo del hueso normal por tejido fibro-óseo benigno (1-3). Se ha dividido en monostótica y polioestótica, ésta última con anomalías cutáneas y endocrinas (síndrome de Mc Cune-Albright) o sin ellas, siendo este último tipo la forma más frecuente de presentación (1). El compromiso óseo se da en zona craneofacial, huesos largos de extremidades y pel-

vis principalmente, las lesiones vertebrales son más en columna cervical (7%) y lumbar (14%) (3).

La displasia fibrosa afecta en igual proporción a hombres y a mujeres. Las manifestaciones predominan en la infancia y la adolescencia siendo el dolor y las fracturas patológicas la forma de presentación más frecuente. Luego, según el compromiso local de cada hueso se pueden observar diferentes deformidades en las extremidades (2).

Después de que cesa el crecimiento esquelético puede notarse un freno en el desarrollo de esta patología, incluso revertirse (4). En raras ocasiones puede haber transformación maligna (5) así no haya antecedentes de irradiaciones previas.

Las características histológicas de la displasia fibrosa ósea son consideradas como benignas, pero esto no descarta un compromiso agresivo local llevando a la destrucción ósea que puede colocar en riesgo estructuras vitales como la médula espinal (4).

Aunque algunos autores afirman que el compromiso vertebral es más de arco posterior (6), otros no han encontrado tal predilección (2, 4, 7, 8).

Tanto el tratamiento médico como quirúrgico no son curativos. La cirugía es paliativa y consiste en curetaje óseo, injerto y fijación interna en caso de fracturas. Se ha empleado también injertos sintéticos para evitar la recurrencia (9).

El compromiso de la columna anterior y media de L2 en el paciente presentado, sumado al componente cifoesciolítico segmentario acompañado de lumbalgia, fueron los argumentos para realizar la artrodesis segmentaria de la columna lumbar por doble abordaje, con instrumentación anterior, estando muy acorde con las pautas terapéuticas actuales (4, 7, 9).

El doble abordaje se puede realizar en un solo tiempo, pero lo más frecuente es que inicialmente se realice un abordaje posterior y pasados ocho días se realice la vía anterior. En nuestro caso el intervalo fue de siete meses. La evolución a largo plazo de esta decisión terapéutica es difícil de determinar, ya que sólo existen pequeñas series de casos o reportes de casos aislados. Sin embargo, se puede inferir que una inadecuada resección o fijación lleva a peores resultados.

Aunque el empleo de injertos sintéticos se preconiza para evitar la recidiva tumoral (9, 10), un curetaje juicioso sumado a una adecuada instrumentación puede dar resultados satisfactorios hasta el 86% de los casos (11).

Los pacientes con displasia fibrosa polioestótica deben tener como parte de su estudio paraclínico inicial al menos unas radiografías de la columna y si es negativo, hacerle seguimiento radiográfico según la presencia o no de síntomas.

Cuando se diagnostica la lesión se debe proceder a un tratamiento agresivo más si hay compromiso de la estabilidad de la columna o riesgo de lesión neurológica.

BIBLIOGRAFÍA

- SCHAJOWICZ F. *Tumors and tumorslike lesions of bone*. Berlín: Springer-Verlag, 1994; 481-493.
- FELDEMAN F. Tuberosus Sclerosis, Neurofibromatosis and Fibrous Dysplasia. En: D Resnick, *Diagnosis of bone and joint disorders*. Philadelphia: Saunderson Company, 1995; 4379-4395.
- GUILLE J, BOWEN R. Scoliosis and Fibrous Dysplasia of the spine. *Spine*. 1995; 20: 248-251.
- PRZYBYLSKI G, POLLACK I, WARD T. Monostotic Fibrous Dysplasia of the Thoracic Spine. *Spine*. 1996; 21: 860-865.
- ESTRADA L. Transformación maligna de la displasia fibrosa ósea. *Rev Col Or Tra*. 1997; 11: 105-108.
- KAHN A, ROSEMBERG P. Monostotic Fibrous Dysplasia of the Lumbar Spine. *Spine*. 1988; 13: 592-594.
- NABARRO M, GIBLIN P. Monostotic Fibrous Dysplasia of the Thoracic Spine. *Spine*. 1994; 19: 463-465.
- EHARA S, KATTAPURAN S, ROSEMBERG A. Fibrous Dysplasia of the Spine. *Spine*. 1992; 17: 977-979.
- MEZZADRI J, GÓMEZ C, MAUTELAN C, BASSO A. Surgical Treatment of Cervical Spine Fibrous Dysplasia: Technical Case Report and Review. *Neurosurgery*. 1999; 44: 1342-1347.
- OBA M, NAKAGAMI W, MAEDA M, KOBAYASHI K. Symptomatic Monostotic Fibrous Dysplasia of the Thoracic Spine. *Spine*. 1998; 15: 741-743.
- STEPHENSON R, HANKIN F, KAUFER H. Fibrous Dysplasia. An Analysis of Option for Treatment. *JBSJ (Am)*. 1987; 69: 400-409.

FUNDACION MAPFRE MEDICINA

LESIONES POR TRAUMATISMOS DE REPETICIÓN EN LA EXTREMIDAD SUPERIOR (relación con las actividades laboral y deportiva)

Majadahonda, 13 de diciembre de 2002

PROGRAMA PRELIMINAR

- INTRODUCCIÓN
- HOMBRO y CODO
 - Síndrome subacromial
 - Epicondilitis
 - Epitrocleitis
- ANTEBRAZO y MANO
 - Lesiones de los tendones extensores
 - Tenosinovitis de Quervain
 - Síndrome de la intersección y otras tenosinovitis
 - Lesiones de los tendones flexores
 - Tendinitis del cubital anterior y tendinitis del palmar mayor
 - Tenosinovitis estenosante de los dedos
 - Lesiones óseas
 - Fracturas de la apófisis unciforme del ganchoso
 - Lesiones degenerativas del fibrocartilago triangular
 - Síndromes de impactación dorsal: radio-escafoideo y radio-lunopiramidal
- REFLEXIONES SOBRE LA ENFERMEDAD PROFESIONAL

INFORMACIÓN

FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA
 Srta. Sol Conde
 Ctra. Pozuelo-Majadahonda, s/n
 28220 Majadahonda (Madrid)
 Tel.: 91 626 58 52
 Fax: 91 626 58 25



JORNADAS INTERNACIONALES

“La salud laboral en el siglo XXI” Reconocimiento médico *versus* vigilancia de la salud

Majadahonda, 3-4 de octubre de 2002

Día 3/X/02 MAÑANA

- 08:30 h. Entrega de la documentación
- 09:15 h. Inauguración
- 09:30 h. **Conferencia Inaugural**
F. de la Gala Sánchez
Centro de Rehabilitación FREMAP. Majadahonda (Madrid)
- 10:15 h. **Sector Transporte**
I. García Alcázar
RENFE. Madrid
- 10:45 h. **Sector Eléctrico**
P. González de Castro
ENDESA. Sevilla
- 11:15 h. Coloquio
- 11:30 h. Café
- 12:00 h. Conferencia:
Estudio del enfermo dermatológico laboral
L. Conde-Salazar
I.N.M.S.T. Madrid
- 13:00 h. **Sector Mutuas**
J. M. Gómez López
FREMAP. Majadahonda (Madrid)
- 13:30 h. **Sector Siderometalúrgico**
M. Vigil Rubio
ACERALIA Grupo ARCELOR. Avilés (Asturias)
- 14:00 h. Coloquio
- 14:15 h. Comida

Día 3/X/02 TARDE

- 15:00 h. **Presentación del Congreso ICOH 2003**
Ruddy Facci
ICOH. Brasil
- 16:30 h. **La vigilancia de la salud en Brasil**
Edoardo Santino
ICOH. Brasil
- 17:00 h. **Sector Administraciones Públicas**
J. A. López García-Silva
Tribunal Supremo. Madrid
- 17:30 h. Coloquio

Día 4/X/02 MAÑANA

- 09:00 h. Conferencia:
El laboratorio y la vigilancia de la salud
J. J. Jorge Gómez
Centro de Rehabilitación FREMAP. Majadahonda (Madrid)
- 09:45 h. **Sector Construcción**
A. Maillo Sánchez
ACS Proyectos, Obras y Construcciones. Madrid
- 10:15 h. **Sector Automoción**
V. Alcalde Lapiedra
Opel España. Zaragoza
- 10:45 h. Coloquio
- 11:00 h. Café
- 11:30 h. **Sector Sanitario**
A. Delgado Lacosta
Centro de Rehabilitación FREMAP. Majadahonda (Madrid)
- 12:00 h. **Sector Petróleos**
M. A. Vargas Díaz
Grupo B.P. Alcobendas (Madrid)
- 12:30 h. **Vigilancia de la salud y auditores de servicios de prevención**
M. Pardos
Instituto de Ergonomía MAPFRE, S.A.
- 13:00 h. Coloquio
- 13:15 h. Conferencia de Clausura
La vigilancia de la salud y la globalización
Ruddy Facci
ICOH. Brasil
- 14:15 h. Clausura de las Jornadas
- 14:30 h. Cóctel de despedida

Cuota de inscripción: 175,00 EUROS

Información:

Centro de Prevención y Rehabilitación FREMAP
M.^a Ángeles Serna
Ctra. Pozuelo, n.º 61
28220 Majadahonda (Madrid)
Tel.: 91 626 56 46 - Fax: 91 639 26 07
E-mail: angeles_serna@fremap.es



Cursos y reuniones científicas

II Curso de Codificación Clínica y GRD (Cirugía Digestiva)

Durante los días 8 al 11 de mayo se impartió el Curso de Codificación Clínica y GRD (Cirugía Digestiva) organizado por la Fundación MAPFRE Medicina.



El curso ha tenido como objetivo afianzar los conocimientos sobre normativa de codificación de los diagnósticos y procedimientos de la CIE-9-MC más frecuentemente utilizados en Cirugía Digestiva, conocer los GRD a los que quedan asignados y analizar la repercusión de la codificación en los mismos.

La metodología constó de clases teóricas sobre la agrupación de pacientes con GRD y un repaso exhaustivo de la normativa de codificación de los diagnósticos y procedimientos comúnmente empleados en Cirugía Digestiva. Las clases prácticas incluyeron la realización de ejercicios cortos de codificación referidos a ca-

da porción del aparato digestivo, codificación de informes de alta de este tipo de pacientes, agrupación de esos registros mediante GRD, además de poner en común y discutir las diferentes respuestas y opciones en cada uno de los supuestos.

Participaron 21 alumnos que fueron distribuidos en cinco grupos para la realización de las prácticas; se pretendió con ello el fomentar la discusión y el diálogo como instrumentos para llegar al conocimiento de la materia y a conclusiones consensuadas.



VIII Reunión sobre Daño Cerebral y Calidad de Vida: Neuropsicología Infantil

Durante los días 7 y 8 de marzo, se celebró la VIII Reunión sobre Daño Cerebral y Calidad de Vida: Neuropsicología Infantil, con una asistencia de 234 profesionales.

Desde el Área de Neurociencias de la Fundación MAPFRE Medicina, entre otras actividades, se viene organizando con carácter anual reuniones monográficas sobre los pro-

blemas que afectan al cerebro. Mediante un enfoque interdisciplinar se persigue avanzar en el conocimiento y en las contribuciones a la recuperación y al logro de las mejores cotas

de vida posible para los afectados y sus familias.

Durante el desarrollo de la reunión se hizo entrega de dos premios, a las mejores comunicaciones presentadas en la reunión, que recayeron en:

- D.^a Paloma Gómez Campelo y Elena Muñoz Marrón: «Neuropsicología y depresión infantil. Evaluación del deterioro cognitivo».
- D. José Luis Cabarcos Dopico: «Disfunción ejecutiva y autismo: ¿Es el paradigma de “respuesta demorada” una herramienta útil para evaluar déficit ejecutivos en personas autistas con bajo nivel cognitivo?».



Universidad de Girona, Fundación Josep Trueta y Fundación MAPFRE Medicina

El 4 de julio de 2001 se firmó un convenio de colaboración con la Universitat de Girona y la Fundación Josep Trueta para la realización de actividades de formación continuada para impartir títulos propios de la Universitat de Girona, a nivel de programas de postgrado y de especialización.

El 18 de junio ha tenido lugar el acto de clausura del **Diploma de Postgrado de Laboratorio Clínico, curso académico 2001-2002, en el Aula MAPFRE** del

Hospital Josep Trueta de Girona.

Durante este curso, de 280 horas, los 35 alumnos han adquirido conocimientos teóricos

y prácticos sobre la tecnología de laboratorio e interpretación de pruebas, la base de todos los cursos que se están haciendo de laboratorio clínico habitualmente; también han recibido formación en temas de calidad, seguridad, prevención y gestión de residuos, así como introducción a la gestión de laboratorio, políticas de recursos humanos y liderazgo.

Dado el éxito del curso se ha decidido realizarlo también en la Universidad Juan Carlos I de Madrid, a través de la Fundación MAPFRE Medicina que ha patrocinado el postgrado de Girona.

VI Reunión de la Sociedad Española de Dirección y Gestión de los Laboratorios Clínicos



La Fundación MAPFRE Medicina hizo entrega de cuatro premios, a las mejores comunicaciones presentadas en la VI Reunión de SEDIGLAC, celebrada en Girona los días 11 y 12 de abril y que recayeron en:

Primer premio:

• G. Busquets, M. Obon, R. N. Aleixandre, M. Badia, R. M. Montes y C. Pascual, del Laboratori Clínic ICS, y Hospital Dr. Josep Trueta de Girona: «Mejora de procesos en la fase preanalítica».

Accésits:

• J. V. Marcos, A. Martinavarrero, L. Pascual, J. C. Latorre, R. Molina y J. F. Sastre, Hospital Virgen de los Lirios de Alcoy (Alicante): «Confección de una página web en un servicio de análisis clínicos de un hospital comarcal».

• M. Álvarez Yeregi, M. A. Ramos Cosas y M. Latorre Guisasaola, del Hospital de Basurto de Bilbao.: «Objetivos de calidad en el Laboratorio de urgencias del Hospital de Basurto: entre la Norma ISO 9001:2000 y el modelo EFQM de excelencia».

Accésit especial:

• J. Jiménez Jiménez, F. Castaño y C. Hernando de Larramendi, del Hospital Severo Ochoa de Leganés (Madrid): «Optimización de costes a través de una buena coordinación interlaboratorios».



ÉTICA DEL CUIDAR. FUNDAMENTOS, CONTEXTOS Y PROBLEMAS
FRANCESC TORRALBA I ROSELLO
Institut Borja de Bioètica
272 páginas

La obra trata de elaborar las bases teóricas, los fundamentos racionales de una ética del cuidar, pues el cuidar, como toda actividad humana debe regularse y medirse con unos determinados parámetros morales. Aunque el ejercicio de cuidar a un ser humano ya es, de por sí, una acción moral, pues el fin de esta acción es el bien de otro (principio de beneficencia), no toda forma de desarrollar esta actividad puede calificarse igualmente de moral.

En el discurso ético, la reflexión en torno a la finalidad de la acción humana es fundamental, pero también lo es la articulación práctica de la misma.

La tarea de cuidar a otro ser humano vulnerable debe ser contemplada, en sí misma, como una acción positiva, pero los cauces y los modos de llevar a cabo dicha acción pueden incurrir en formas de paternalismo visible o invisible, donde la libertad del otro sea puesta entre paréntesis.

Se presenta, por tanto, en este libro, un conjunto de textos que tienen una unidad de sentido y se refieren directamente al ejercicio del cuidar.



SALUD, PROFESIONES SANITARIAS Y CONSTITUCION ESPAÑOLA
PABLO ACOSTA GALLO
233 páginas

Esta obra enmarca las relaciones entre la Medicina y el Derecho, disciplinas del saber humano que históricamente nunca fueron independientes y que ahora lo son menos. Lo que

se ha dado en llamar Derecho Sanitario ha adquirido una entidad propia, y cada vez son más los que de un lado se asoman al otro, buscando ampliar sus conocimientos y formación, normalmente por exigencias de su labor profesional.

La obra que aquí se presenta tiene su origen en la tesis doctoral que, bajo el título «Medicinas no convencionales y Constitución Española» presentó el Dr. Pablo Acosta en la Universidad Rey Juan Carlos.



PROGRAMA DE ANIMACION ESTIMULATIVA EN RESIDENCIAS GERONTOLOGICAS. UNA ORIENTACION PRACTICA
EVA M.ª MUÑOZ ÁLVAREZ y MARTA TADEO GÓMEZ
Associació d'Entitats Professionals de la Gerontologia (AGER)
104 páginas

El libro pretende proporcionar una visión sobre la tarea de animación y estimulación en ancianos institucionalizados, defendiendo ante todo el rigor, la seriedad y la profesionalidad que requiere este trabajo.

El libro está dividido en cuatro partes fundamentales.

En la primera se insiste en la necesidad de la existencia de un programa de animación estimulativa en todo centro para ancianos, tanto desde el punto de vista humano como desde el administrativo.

En la segunda se delimita el concepto de actividad en la animación estimulativa, diferenciándola de otros quehaceres residenciales.

La tercera parte es la más densa y extensa, y en ella se explica qué elementos precisa un programa de actividades de animación, destacando la planificación y la evaluación del mismo.

En la última se proporciona una visión del profesional responsable del programa describiendo sus funciones elementales respecto a los ancianos, y en el ámbito residencial como parte integrante del equipo interdisciplinar del centro.



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 alcanzaran 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
- 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
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 neurorehabilitación.
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 revista *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
- 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
www.mapfremedicina.es



V JORNADAS MAPFRE SOBRE
VALORACIÓN DEL DAÑO CORPORAL

LATIGAZO CERVICAL

Y

PERJUICIO ESTÉTICO

Madrid, 24 y 25 de octubre de 2002

Auditorio MAPFRE VIDA (Avda. General Perón, 40)
Director de las Jornadas: Dr. J. Alonso Santos

PROGRAMA

24 OCTUBRE

- 8:30 h. Recogida de documentación
9:00 h. Presentación: **Dr. Carlos Álvarez Jiménez**
Presidente Fundación MAPFRE Medicina
9:15 h. **1.ª Mesa: Introducción al latigazo cervical**
Moderador: **Dr. Javier Alonso Santos**
Jefe Servicios Médicos de MAPFRE Mutualidad. Master en V.D.C. Patrono de Fundación MAPFRE Medicina (Madrid)
9:20 h. **Introducción a la problemática médica del L.C.**
Dr. José Oriol Herrerías
Jefe de Asesoría Médica de Prosperity. Master en Medicina de los Seguros (Barcelona)
9:40 h. **Dificultades para la valoración del L.C.**
Dra. Julia Fernández Martín
Médico Forense de los Juzgados de 1.ª Instancia e Instrucción n.º 1 y 2 (Valdemoro - Madrid)
10:00 h. **Verdades y mentiras del L.C.**
Dr. Felipe López-Oliva Muñoz
Director Médico del Hospital FREMAP de Majadahonda (Madrid)
10:20 h. **Valor de la dinamometría isométrica y electromiografía de superficie en el L.C.**
Dr. Gerardo Garcés Martín
Profesor Titular de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Deporte. Universidad de las Palmas. Director Médico de ICOT (Las Palmas)
10:40 h. **Valoración de costes asistenciales e indemnizatorios en el L.C.**
D. Luis Serres Gutiérrez
Jefe de Control de Gestión del Área de Siniestros. MAPFRE Mutualidad (Madrid)
11:00 h. Coloquio
11:15 h. Descanso. Café
11:45 h. **2.ª Mesa: Diagnóstico y pautas de tratamiento en el L.C.**
Moderador: **Dra. Carmen Mariscal de Gante Ruzafa**
Médico Forense de los Juzgados de Instrucción n.º 15 y 41 (Madrid)
12:05 h. **Diagnóstico clínico del síndrome del L.C.**
Dr. Emilio Donat Laporta
Médico Forense de los Juzgados de 1.ª Instancia e Instrucción n.º 1, 6 y 7 (Alcalá de Henares-Madrid)
12:25 h. **Diagnóstico diferencial del L.C.**
Dr. Manuel García Nart
Neurólogo. Médico Forense de los Juzgados de Instrucción n.º 22 y 39 (Madrid)

- 12:45 h. **Eficacia de la rehabilitación en el L.C.**
Dra. Carmen Ollé Solé
Médico Adjunto del Servicio de Rehabilitación del Hospital Universitario de Bellvitge (Hospitalet de Llobregat-Barcelona)
13:05 h. **Técnicas osteopáticas. ¿Mejoran el pronóstico en el L.C.?**
D. Luis Palomeque del Cerro
Especialista en Fisioterapia. Manual Osteopática. Profesor de la Escuela de Osteopatía (Madrid)
13:25 h. **Papel de la cirugía en el L.C.**
Dr. Eduardo Hevia Sierra
Coordinador de la Unidad de Columna. La Fraternidad-Muprespa (Madrid)
13:45 h. Coloquio
14:15 h. Almuerzo de trabajo
16:00 h. **Presentación de un protocolo de actuación y de valoración del daño en el latigazo cervical**
Dr. Javier Alonso Santos
16:15 h. **3.ª Mesa: Valoración del daño corporal en el L.C. (I)**
Moderador: **Dr. José M.ª Antón García**
Director del Instituto MAPFRE de Gestión Sanitaria. Fundación MAPFRE Medicina (Madrid)
16:20 h. **Valoración del L.C. según la perspectiva del perito médico (experiencias)**
Dr. Javier Gorrioz Quevedo
Master en V.D.C. y en Medicina de los Seguros. Vicepresidente de la Sociedad Española de V.D.C. (Barcelona)
16:40 h. **Valoración del L.C. según la perspectiva del forense (experiencias)**
Dr. José María Abenza Rojo
Médico Forense de los Juzgados de Instrucción n.º 1 y 21 (Madrid)
17:00 h. **El latigazo cervical según la Ley 30/1995**
Dr. José Muñoz Contioso
Master en V.D.C. Responsable del Servicio Médico de Andalucía Occidental. MAPFRE Mutualidad (Sevilla)
17:20 h. **Discrepancias asistenciales y médico-legales en el L.C.**
Dr. José Manuel Arredondo Díaz
Médico Forense. Especialista en V.D.C. de la Clínica Médico Forense (Zaragoza)
17:40 h. **Psicología del síndrome del L.C.**
Dr. Ángel Ruano Hernández
Jefe del Servicio de Psicología del Hospital FREMAP de Majadahonda (Madrid)

- 18:00 h. **Incapacidad temporal e incapacidad para la ocupación o actividad habitual en el L.C.**
Dr. Humberto Alonso Taboada
Master en V.D.C. (Vigo)
18:20 h. **Laboratorio de biomecánica en la valoración del L.C.**
Dra. Rosa Hueso Calvo
Médico Rehabilitador y responsable del Área de Biomecánica. Instituto de Ergonomía MAPFRE (Zaragoza)
18:40 h. Coloquio
19:00 h. Clausura de la primera jornada

25 OCTUBRE

- 9:00 h. **4.ª Mesa: Valoración del daño corporal en el L.C. (II)**
Moderador: **Dr. Eugenio Laborda Calvo**
Subdirector de AMA Seguros. Asesor Médico. Presidente de la S.E.V.D.C. (Madrid)
9:05 h. **Estudio comparativo, a nivel internacional, sobre la incidencia del L.C.**
Dr. Carlos Sauca Riera
Master en V.D.C. Miembro del Grupo de Trabajo de Daños Corporales del Comité Europeo de Seguros (Barcelona)
9:25 h. **Simulación del síndrome del L.C.**
Dr. José Aso Escario
Jefe Clínico de Neurocirugía. Hospital MAZ. Médico Forense en excedencia- Profesor Asociado de Medicina Legal. Universidad de Zaragoza
9:45 h. **El síndrome del L.C. según la perspectiva del juez**
Ilmo. Sr. D. Miguel Ángel Lombardía del Pozo
Magistrado de la Sección 19 de la Audiencia Provincial de Madrid (Sección Civil). Profesor de Derecho de la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo (Madrid)
10:05 h. **El síndrome del latigazo. La visión del abogado**
D. Mariano Medina Crespo
Abogado (Madrid)
10:25 h. Coloquio
10:45 h. Descanso. Café
11:00 h. **5.ª Mesa: Perjuicio estético**
Moderador: **D. Julio Laría del Vas**
Abogado. Director Técnico de Siniestros. MAPFRE Mutualidad (Madrid)

- 11:05 h. **Daño estético. Concepto y consideración como perjuicio**
Dr. Josep Arimany Manso
Director General del Instituto de Medicina Legal de Cataluña (Barcelona)
11:25 h. **El P.E. según la Ley 30/1995. Situación actual y futura**
Dr. Lorenzo López Navas
Master en V.D.C. Responsable del Servicio Médico de Cataluña I. MAPFRE Mutualidad (Barcelona)
11:45 h. **Métodos de valoración del P.E.**
Dr. Eduardo Marcilla Areces
Responsable del Servicio Médico de Asturias. MAPFRE Mutualidad. Master en V.D.C. (Oviedo)
12:05 h. **Valoración del P.E. en grandes lesionados**
Dr. Javier Dolado Cuello
Subdirector del Instituto de Medicina Legal de Barcelona-Comarcas (Barcelona)
12:25 h. **Valoración del P.E. en el niño**
Dr. Jorge Sala Márquez
Responsable del Servicio Médico de La Mancha. MAPFRE Mutualidad. Master en V.D.C. (Toledo)
12:45 h. **El P.E. en la Comunidad Europea**
Dr. Joan Guiscafré Amer
Master en V.D.C. (Palma de Mallorca)
13:05 h. **Valoración del P.E. ¿A quién le corresponde?**
Dr. Julio Sánchez Gallar
Director Médico de Pelayo. Especialista en V.D.C (Madrid)
13:25 h. Coloquio
14:00 h. Entrega del Primer Premio MAPFRE en V.D.C
14:15 h. Clausura
14:30 h. Cocktail de despedida

PREMIO A LA MEJOR PONENCIA

La Fundación MAPFRE Medicina convoca el Premio a la mejor ponencia presentada en las V Jornadas MAPFRE sobre Valoración del Daño Corporal: Latigazo cervical y perjuicio estético, que se celebrarán los días 24 y 25 de octubre y cuya dotación económica será de 1.500 euros.

Para votar a la mejor ponencia, todos los asistentes recibirán en la carpeta de la documentación una hoja de votación, que entregarán en Secretaría al finalizar la Jornada. El Jurado constituido al efecto, contabilizará el número de votos obtenidos por cada uno de los ponentes.

El acto de entrega del premio tendrá lugar a continuación del recuento de las votaciones.

BOLETÍN DE INSCRIPCIÓN

V JORNADAS MAPFRE V.D.C.: LATIGAZO CERVICAL Y PERJUICIO ESTÉTICO
(plazas limitadas)

Nombre: _____ Apellidos: _____
Centro de Trabajo: _____ Cargo: _____
Dirección: _____ Localidad: _____
C. Postal: _____ Provincia: _____
NIF/CIF: _____ Tfno: _____ E-mail: _____
Dirección que nos facilita: Empresa Domicilio particular

Cuota de inscripción
• Hasta el 7 de octubre: 150.00 euros
• A partir del 8 de octubre: 180.00 euros
Después del día 11 de octubre no se devolverá ninguna cuota de inscripción

Forma de pago
Transferencia bancaria a Caja Madrid 2038 1540 61 6000155029
Fundación MAPFRE Medicina

(* Debe adjuntarse fotocopia de la transferencia realizada para formalizar la inscripción a las Jornadas, que nos puede remitir por fax al 91- 626 58 25

Agencia de Viajes: Viajes MAPFRE - Srta. Almudena Fernández-Monasterio - tel.: 91 581 27 78

Los datos personales relativos a los asistentes que vengan incluidos en el boletín de inscripción, 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, seminarios, master, jornadas. Si el solicitante 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.

Normas para la publicación de artículos

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

La revista publica artículos sobre las siguientes áreas:

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

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

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

SECCIONES

Los autores que deseen colaborar en algunas de las secciones de la revista pueden enviar sus aportaciones (por triplicado) a la redacción de la misma, entendiéndose que ello no implica la aceptación del trabajo, que será notificada por escrito al autor.

El Comité Editorial podrá rechazar, sugerir cambios o llegado el caso, realizar modificaciones en los textos recibidos; en este último caso, no se alterará el contenido científico, limitándose únicamente al estilo literario.

1. Editorial

Trabajos escritos por encargo del Comité Editorial, o bien, redactados por alguno de sus miembros.

Extensión: No debe ser superior a 8 folios mecanografiados a doble espacio; la bibliografía no debe contener una cifra superior a 10 citas.

2. Originales

Tendrán tal consideración aquellos trabajos, no editados anteriormente, ni remitidos simultáneamente a otra publicación, que versen sobre investigación, epidemiología, fisiopatología, clínica, diagnóstico o terapéutica, dentro de las áreas definidas con anterioridad.

Texto: Se recomienda no superar las 20 páginas mecanografiadas (30 líneas a doble espacio, con 60 caracteres por línea).

Tablas: Se aconseja una cifra máxima de 6 tablas.

Figuras: Se considera adecuada una cifra inferior a 8.

Bibliografía: Es aconsejable no superar las 50 citas.

Los criterios que se aplicarán para valorar la aceptación de los artículos serán el rigor científico metodológico, novedad, trascendencia del trabajo, concisión expositiva, así como la calidad literaria del texto.

3. Revisión

Serán trabajos que versen sobre algunas de las áreas declaradas anteriormente, encargados por el Comité Editorial, o bien, remitidos espontáneamente por el autor, cu-

(*) Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. N Engl J Med. 1997; 336 (4): 309-315. Existe una traducción al castellano: Requisitos comunes para los artículos originales enviados a revistas biomédicas. MAPFRE MEDICINA. 1997; 8 (3): 209-218. En Internet: <http://www.mapfremedicina.es/1357.htm>

yo interés o actualidad aconsejen su publicación en la revista.

En cuanto a los límites de extensión, se aconsejan los mismos definidos para los artículos originales.

4. Comunicación breve

Esta sección permitirá publicar artículos breves, con mayor rapidez. Ello facilita que los autores presenten observaciones, resultados iniciales de investigaciones en curso, e incluso realizar comentarios a trabajos ya editados en la revista, argumentando de forma más extensa que en la sección de cartas al Director.

Texto: Hasta un máximo de 8 folios, con las mismas características definidas.

Tablas y figuras: Hasta un máximo total de 4.

Bibliografía: Hasta 15 citas.

5. Imagen diagnóstica

En esta sección de la revista se presentarán casos clínicos singulares en los que la imagen sea resolutoria. Para ello, se aportarán una, o como máximo dos imágenes, de un paciente o una zona del mismo (ECG, Rx, TAC, RM, ecografía, espectro electroforético, etc.), con expresividad clínica por sí misma diagnóstica, de cualquier rama de la Medicina y acompañada de un breve comentario fisiopatológico y/o clínico en relación con la imagen y entidad nosológica del caso. La extensión será menor de 15 líneas mecanografiadas a doble espacio.

Esta página se remitirá junto a otra, de presentación, con la siguiente información:

- Título: diagnóstico en español que sugiere la imagen.
- Nombre completo de los autores con la máxima calificación académica o profesional de los mismos.
- Centro de trabajo de los autores.
- Dirección para correspondencia y teléfono.

6. Correspondencia

Esta sección publicará la correspondencia recibida, que no necesariamente debe hacer mención a artículos ya editados en la revista, siempre que guarde relación con las áreas definidas en la línea editorial.

En caso de que se realicen comentarios a artículos publicados anteriormente, se remitirá dicha correspondencia al primer firmante del artículo, para posibilitar una contraargumentación, teniendo en cuenta que si en el plazo de un mes no se recibe una respuesta, se entenderá que el/los autores del artículo objeto de correspondencia, declinan esta posibilidad.

En cualquier caso, el Comité Editorial de la revista podrá incluir sus propios comentarios.

Las opiniones que puedan manifestar los autores ajenos al staff editorial en esta sección, en ningún caso serán atribuibles a la línea editorial de la revista.

Extensión. Texto: Como máximo 3 folios, bibliografía incluida, hasta un total de 5 citas. No se adjuntarán tablas ni figuras.

PREPARACIÓN DEL ORIGINAL

1. Normas generales

1.1. Numere todas las páginas del texto, bibliografía incluida.

1.2. Numere las tablas en latinos, presentando en cada página una sola tabla, junto con el título de la tabla y explicación de las abreviaturas empleadas.

1.3. Numere las figuras en arábigos, según las siguientes instrucciones:

- Dibujos y esquemas: la calidad debe ser excepcional. Indique la numeración, así como la situación mediante una flecha orientada hacia el margen superior.

• Fotografías en papel: haga constar en una etiqueta adhesiva que situará en el dorso de la figura, el número de la misma, así como la indicación de cuál es el lado superior de la figura, mediante una flecha.

• Diapositivas: indique sobre el marco de las mismas, mediante un rotulador adecuado (indeleble) o bien con una etiqueta adhesiva, el número y lado superior de la misma. A continuación, introdúzcalas en las hojas de almacenamiento disponibles en el comercio, de forma que se evite en lo posible el extravío de las mismas.

1.4. Pies de figuras: Presente en hoja aparte, todos los textos explicativos de las figuras, numerados igualmente.

1.5. Inicie cada sección del artículo en hoja aparte. Para los artículos originales, éstas son: resumen, introducción, material y métodos, resultados y discusión. Se recomienda que el autor se responsabilice de la traducción del Resumen/Abstract, así como de la selección de las Palabras Clave/Keywords, que se presentarán junto al resumen. Los artículos largos pueden exigir el empleo de subapartados en algunas secciones (sobre todo en las de Resultados y Discusión) para exponer su contenido con mayor claridad.

1.6. Envíe tres copias completas (texto e ilustraciones) del artículo.

2. Originales en disquete

Se recomienda el envío del fichero de texto y, en los casos en que sea posible, de cada figura en un fichero independiente.

Cuando envíen disquetes, los autores deberán:

- Incluir 3 copias impresas del artículo.
- Enviar únicamente la versión más reciente del fichero del artículo.
- Indicar claramente el nombre del fichero.
- Adherir una etiqueta en la que figuren el formato y el nombre del fichero.
- Ofrecer información sobre el equipo y los programas informáticos utilizados.

3. Página de presentación

La primera página del artículo aportará la siguiente información:

- Título en castellano y en inglés.
- Nombre completo de los autores, con la máxima calificación académica o profesional de los mismos.
- Centro de trabajo de los autores.
- Autor que se responsabiliza de la correspondencia, con la dirección de envío.
- Título abreviado del artículo, en no más de 40 letras, para la paginación.
- Las fuentes de ayuda en forma de subvenciones, equipos y medicamentos.
- Número total de páginas del artículo.
- Número total de tablas.
- Número total de figuras.

Al enviarnos el artículo, compruebe que estos tres últimos ítems coinciden con el material que nos envía.

4. Autoría

Todas las personas consignadas como autores tendrán que haber participado en el trabajo en grado suficiente para asumir la responsabilidad pública de su contenido.

La acreditación como autor se basará únicamente en aportaciones esenciales a: a) la concepción y el diseño, o el análisis y la interpretación de los datos; b) la redacción del artículo o la revisión crítica de una parte importante de su contenido intelectual, y c) la aprobación definitiva de la versión que será publicada. Tendrán que cumplirse simultáneamente las condiciones a), b) y c). La participación exclusivamente en la obtención de fondos o en la recogida de datos no justificará la designación como autor. La supervisión general del grupo de investigación tampoco será suficiente.

5. Resumen y palabras clave (Abstract, Keywords)

En la segunda página figurará un resumen (de no más de 150 palabras en el caso de los resúmenes no estructurados, ni de más de 200 en el de los estructurados).

Presente en página aparte la versión en castellano y en inglés. Se recomienda encarecidamente cuidar la ortografía y sintaxis de la versión anglosajona, para evitar ulteriores correcciones.

El contenido del Resumen debe incluir la siguiente información:

- Objetivos del estudio.
- Procedimientos básicos empleados (selección de población, método de observación, procedimiento analítico).
- Hallazgos principales del estudio (datos concretos y significación estadística).
- Conclusiones del estudio, destacando los aspectos más novedosos.

A continuación, los autores deberán presentar, e identificar como tales, entre 3 y 10 palabras clave o expresiones breves que faciliten a los encargados de la indexación la clasificación cruzada del artículo y que se publiquen junto con el resumen. Para ello deberán utilizar los términos incluidos en la lista de encabezamientos de materias médicas (Medical Subject Headings (MeSH)) del Index Medicus o, en el caso de términos de aparición reciente que aún no figuren en los MeSH, los términos actuales.

6. Partes del texto

6.1. Introducción

Presentará los objetivos del estudio, resumiendo los razonamientos empleados, citando únicamente las referencias necesarias y sin realizar una revisión exhaustiva del tema. No deben incluirse las conclusiones del trabajo.

6.2. Material y Métodos

Se describirá con claridad la selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los controles). Se indicarán la edad, el sexo y otras características importantes de los sujetos. La definición y relevancia de la raza y la etnia son ambiguas. Los autores deben ser especialmente prudentes al utilizar estas categorías.

Se identificarán los métodos, los equipos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y los procedimientos con suficiente detalle para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Se ofrecerán referencias de los métodos acreditados, entre ellos los estadísticos (véase más adelante); se darán referencias y descripciones breves de los métodos que ya se hayan publicado pero que no sean ampliamente conocidos; se describirán los métodos nuevos o sometidos a modificaciones significativas, indicando las razones para utilizarlos y evaluando sus limitaciones. Se identificarán con precisión todos los medicamentos y las sustancias químicas empleadas, incluidos los nombres genéricos, las dosis y las vías de administración.

En los informes sobre los ensayos clínicos aleatorios, se facilitará información sobre los principales elementos del estudio, entre ellos el protocolo (población de estudio, intervenciones o exposiciones, resultados y justificación del análisis estadístico), la asignación de intervenciones (métodos para distribuir aleatoriamente, carácter ciego de la asignación a los grupos de tratamiento) y el método de enmascaramiento.

Los autores que remitan artículos de revisión incluirán una sección en la que se describan los métodos utilizados para localizar, seleccionar, recoger y sintetizar los datos. Estos métodos se describirán también brevemente en el resumen.

6.3. Ética

Al presentar informes sobre experimentos con seres humanos, se indicará si los procedimientos seguidos cumplen

las normas éticas del comité (institucional o regional) responsable de este tipo de ensayos y la Declaración de Helsinki de 1975, modificada en 1983. No se utilizarán los nombres, iniciales o números de registro hospitalario de los pacientes, sobre todo en las ilustraciones.

6.4. Estadística

Se describirán los métodos estadísticos utilizados con suficiente detalle para que un lector informado con acceso a los datos originales pueda comprobar los resultados publicados. En la medida de lo posible, se cuantificarán los resultados y se presentarán con los correspondientes indicadores de error o de incertidumbre de la medición (como los intervalos de confianza). Se evitará la dependencia exclusiva en las pruebas de constatación de hipótesis estadísticas, como la utilización de valores P, que no transmiten información cuantitativa importante. Se analizarán los criterios de inclusión de los sujetos experimentales. Se facilitarán detalles sobre el método para distribuir aleatoriamente. Se describirán los métodos y el éxito del enmascaramiento de las observaciones. Se harán constar las complicaciones del tratamiento. Se especificará el número de observaciones. Se mencionará la pérdida de sujetos respecto a la observación (por ejemplo, las personas que abandonan un ensayo clínico). Se indicarán los programas informáticos de uso general que se han empleado.

En la sección de Métodos figurará una descripción general de los métodos empleados. Cuando se resuman los datos en la sección de Resultados, se especificarán los métodos estadísticos utilizados para su análisis. Se limitará el número de tablas y figuras al mínimo necesario para exponer el tema del trabajo y evaluar los datos en los que se basa. Se utilizarán gráficos como alternativa a las tablas con muchas entradas. Se definirán los términos, las abreviaturas y la mayoría de los símbolos.

6.5. Resultados

Los resultados se presentarán en el texto, en las tablas y en las ilustraciones siguiendo una secuencia lógica. No se repetirán en el texto todos los datos que aparezcan en las tablas y las ilustraciones; se destacarán o resumirán únicamente las observaciones importantes.

6.6. Discusión

Se insistirá en los aspectos novedosos e importantes del estudio y en las conclusiones que pueden extraerse del mismo. No se repetirán con detalle los datos y otros materiales incluidos en las secciones de Introducción o de Resultados. En esta sección se abordarán las repercusiones de los resultados y sus limitaciones, además de las consecuencias para la investigación en el futuro. Se compararán las observaciones con otros estudios pertinentes.

Se relacionarán las conclusiones con los objetivos del estudio, evitando afirmaciones poco fundamentadas y conclusiones avaladas insuficientemente por los datos. En concreto, los autores evitarán hacer afirmaciones sobre costes y beneficios económicos, salvo en el caso de que su artículo incluya datos y análisis de esa índole. Se propondrán nuevas hipótesis cuando esté justificado, pero se indicará claramente su carácter. Podrán incluirse recomendaciones cuando sea oportuno.

6.7. Agradecimientos

En el lugar apropiado del artículo (un apéndice al texto) se incluirán una o más declaraciones sobre: a) los agradecimientos por aportaciones que no justifican la acreditación como autor (por ejemplo, el apoyo general prestado por la cátedra de un departamento); b) los agradecimientos por la ayuda técnica recibida; c) los agradecimientos por el tipo de apoyo material y financiero recibido; y d) las relaciones que pueden plantear un conflicto de intereses.

Las personas que han colaborado en la preparación del original pero cuya aportación no justifique su acreditación como autores podrán ser citadas indicando su función y aportación (por ejemplo, «asesor científico», «revisión crítica de la propuesta de estudio», «recogida de datos» o «participación en el ensayo clínico»). Estas personas deberán haber concedido su autorización para ser mencionadas. Los autores se encargarán de obtener la autorización por escrito de las personas citadas por su nombre, ya que los lectores pueden deducir que éstas avalan los datos y las conclusiones del estudio.

La ayuda técnica debe agradecerse en un párrafo aparte de los utilizados para agradecer otras aportaciones.

6.8. Referencias bibliográficas

Las referencias bibliográficas se numerarán consecutivamente en el orden en que aparecen en el texto. Para su identificación en éste, en las tablas y en las leyendas, se utilizarán números arábigos entre paréntesis. Las referencias citadas únicamente en las tablas o en las leyendas de las figuras se numerarán de acuerdo con la secuencia establecida por la primera mención que se haga en el texto de la tabla o la figura en cuestión.

Se utilizará el estilo que se basa en los formatos utilizados por la National Library of Medicine (NLM) de Estados Unidos en el Index Medicus. Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo con el estilo utilizado en el Index Medicus. Debe consultarse la List of Journals Indexed in Index Medicus (Relación de Revistas Indexadas en el Index Medicus), que la NLM publica anualmente por separado y en el número de enero del Index Medicus. La relación también puede obtenerse consultando la dirección Web de la NLM: <http://www.nlm.nih.gov>.

Se evitará la utilización de resúmenes como referencias. Las referencias a originales aceptados pero todavía no publicados se designarán con expresiones como «en prensa» o «próxima publicación»; los autores deberán obtener autorización por escrito para citar dichos artículos y comprobar que han sido admitidos para su publicación. La información procedente de artículos enviados a una revista pero rechazados, se mencionará en el texto como «observaciones no publicadas», previa autorización por escrito de la fuente.

Se evitarán las referencias del tipo «comunicación personal», salvo cuando ofrezcan información esencial no disponible en fuentes públicas, en cuyo caso figurarán entre paréntesis en el texto el nombre de la persona y la fecha de la comunicación. En lo que respecta a los artículos científicos, los autores deberán obtener de la fuente de la comunicación personal la autorización por escrito y la confirmación de su exactitud.

Los autores cotejarán las referencias con los artículos originales.

6.9. Tablas

Las tablas se mecanografiarán o imprimirán a doble espacio en hoja aparte. Se numerarán consecutivamente en el orden en que aparezcan citadas en el texto y se asignará un título breve a cada una de ellas. En cada columna figurará una cabecera corta o abreviada. Las explicaciones necesarias se incluirán en notas a pie de página y no en las cabeceras. En estas notas se especificarán las abreviaturas especiales utilizadas en cada tabla.

Se identificarán las medidas estadísticas de variación, como la desviación típica y el error típico de la media.

Se evitará la utilización de líneas verticales y horizontales en el interior de las tablas.

Se comprobará que todas las tablas se mencionan en el texto.

Si se utilizan datos de otras fuentes, publicadas o no, tendrá que obtenerse la autorización de las mismas y mencionar este hecho en la tabla.

La utilización de un número excesivo de tablas con relación a la extensión del texto puede dificultar la composición de las páginas.

MAPFRE MEDICINA

Boletín de Suscripción

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

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

A/A. Secretaría de Redacción

Fecha:

Nueva suscripción Cambio de domicilio

Nombre:

Apellidos:

Centro de Trabajo:

Cargo:

Especialidad:

Dirección en la que recibir la revista:

Población:

Provincia:

País: C.P.:

Teléfono: E-mail:

Dirección que nos facilita: Empresa Domicilio

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

 FUNDACION MAPFRE MEDICINA

Normas de publicación

6.10. Ilustraciones (figuras)

En el reverso de cada figura se adherirá una etiqueta en la que se indiquen su número, el nombre del autor y cuál es la parte superior. No debe escribirse directamente en el reverso de las figuras ni sujetar éstas con clips. No deben doblarse ni montarse sobre cartulina.

En las fotomicrografías figurarán indicadores de escala internos. Los símbolos, flechas y letras utilizados en éstas tendrán que distinguirse claramente del fondo.

Si se utilizan fotografías de personas, éstas no podrán ser identificadas; de lo contrario, tendrá que adjuntarse una autorización por escrito para su publicación.

Las figuras se numerarán consecutivamente de acuerdo con el orden en que aparezcan en el texto. Si alguna figura ya ha sido publicada, se citará la fuente original y se remitirá la autorización por escrito del titular de los derechos de autor para reproducir el material.

En cuanto a las ilustraciones en color se enviarán diapositivas o positivos en color.

6.11. Leyendas de las ilustraciones

Las leyendas de las ilustraciones se mecanografiarán o imprimirán a doble espacio, empezando en hoja aparte e identificándolas con los números arábigos correspondientes. Los símbolos, flechas, números o letras utilizados para identificar ciertas partes de las ilustraciones deben especificarse y explicarse inequívocamente en la leyenda. Se explicará la escala interna y se indicará el método de tinción en las fotomicrografías.

6.12. Unidades de medida

Las medidas de longitud, altura, peso y volumen se expresarán en unidades del sistema métrico. Las temperaturas se consignarán en grados Celsius. La presión arterial se indicará en milímetros de mercurio. Todos los valores hematológicos y de química clínica se expresarán en unidades del sistema métrico decimal, de acuerdo con el Sistema Internacional de Unidades (SI).

6.13. Abreviaturas y símbolos

Sólo se utilizarán las abreviaturas normalizadas. Se evitará su inclusión en el título y el resumen. Cuando se emplee por primera vez una abreviatura, ésta irá precedida del término completo al que corresponde, salvo si se trata de una unidad de medida común.

ENVÍO DEL ORIGINAL

Se enviará tres copias del original en un sobre de papel resistente y, en caso necesario, se colocarán éstas y las figuras en una carpeta de cartón para evitar que las fotografías se doblen. Estas y las transparencias se introducirán en un sobre aparte también de papel resistente.

Se enviará junto con el original una carta de presentación firmada por todos los co-autores que incluya: a) información sobre publicación previa o duplicada o envío a otras revistas de cualquier parte del trabajo; b) una declaración de las relaciones económicas o de otro tipo que podrían dar lugar a un conflicto de intereses; c) una declaración de que el original ha sido leído y aprobado por todos los autores, de que se cumplen los requisitos antes descritos para la acreditación de los autores antes descritos y de que todos los autores consideran que el original constituye un trabajo honrado; y d) el nombre, la dirección y el número de teléfono del autor encargado de ponerse en contacto con el resto de los autores en lo que respecta a las revisiones y la aprobación definitiva de las pruebas de imprenta.

Junto con el original, se entregará copia de las autorizaciones necesarias para reproducir materiales ya publicados, utilizar ilustraciones, facilitar información sobre personas que pueden ser identificadas o citar a colaboradores por las aportaciones que hayan efectuado.



FUNDACION MAPFRE MEDICINA

<http://www.mapfremedicina.es>



INFORMACION



BECAS



PUBLICACIONES



ACTIVIDADES



DISCAPACIDAD



COLABORACION

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

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

Correo electrónico:
infofmm@mapfremedicina.es

Capsidol

Crema de Capsaicina al 0,025%

El analgésico tópico de nueva generación

Mecanismo
neuroanalgésico

Aprobado
FDA

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

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

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

tubo 60 g
2 meses de
tratamiento



C.N. 650036

tubo 30 g
1 mes de
tratamiento



C.N. 695296



Laboratorios Viñas sa

Provenza, 386 - 08025 Barcelona