

MAPFRE MEDICINA

SUMARIO

SUMMARY

1 EDITORIAL

EDITORIAL 1

ARTÍCULOS ORIGINALES

ORIGINAL ARTICLES

- | | | | | |
|------------------------------|--|--|--|-----------|
| 3 | Expresión de Apostain en la médula espinal traumatizada y su modificación tras un tratamiento precoz con dexametasona | M. ZURITA
J. VAQUERO
S. OYA
et al. | Expression of Apostain in the injured spinal cord and its modification after an early treatment with dexamethasone | 3 |
| 11 | Estudio de codeleción de los genes del locus 9p21, p15, p16 y MTAP en osteosarcomas humanos | J. M. GARCÍA-CASTELLANO
J. H. HEALEY
R. GORLICK | Codeletion of p15, p16 and methylthioadenosine phosphorylase (MTAP) genes in human osteosarcoma | 11 |
| 19 | Relación entre áreas de trabajo y efectos a la salud en una empresa minera de Venezuela | M. RODRÍGUEZ
M. ROJAS
G. SQUILLANTE | Relationship between working areas and health effects in a gold mining industry in Venezuela | 19 |
| 26 | Trastorno por estrés postraumático: estudio en accidentados de tráfico | M. CASADO BLANCO | Post-traumatic stress disorder: a study of road accident victims | 26 |
| 32 | Valoración prospectiva del abordaje anterior de rodilla sobre la línea media | J. SEÑARÍS RODRÍGUEZ
T. PAMPLIEGA MARTÍNEZ
J. VELASCO MEDINA | The midline approach to the knee. A prospective evaluation | 32 |
| 37 | Identificación de los problemas, afrontamiento y relación con la satisfacción vital en personas muy mayores | B. BUENO
A. B. NAVARRO | Problems, coping and relationship with the life-satisfaction in very elderly people | 37 |
| ARTÍCULOS DE REVISIÓN | | | REVIEW ARTICLES | |
| 51 | Materiales para la reparación y sustitución ósea. Factores de crecimiento y terapia génica en Cirugía Ortopédica y Traumatología | J. GIL ALBAROVA
R. GARRIDO LAHIGUERA
R. GIL ALBAROVA
et al. | Materials for bone healing and substitution. Growth factors and gene therapy in Orthopaedic Surgery and Traumatology | 51 |



FUNDACION MAPFRE MEDICINA

SUMARIO

(continuación)

COMUNICACIÓN BREVE

66 Piomiositis: caso clínico y revisión de la literatura

V. ARTIME DÍAZ
M. C. DE LUIS PÉREZ
P. GARCÍA ZAPICO

71 LITERATURA MÉDICA

72 NOTICIAS

SUMMARY

(continued)

BRIEF COMMUNICATION

Pyomyositis: a case report and literature review 66

MEDICAL LITERATURE 71

NEWS 72

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 Playa Masip (Barcelona)
Luis Miguel Ruilope Urioste (Madrid)
Ulises Ruiz Ferrándiz (Madrid)
Carlos Sáenz de la Calzada y Campo (Madrid)
Julián Sanz Esponera (Madrid)
Salomón Schächter (Buenos Aires)
José María Segovia de Arana (Madrid)
Juan Tamargo Menéndez (Madrid)
Juan A. Traver Aguilar (Madrid)
Eliseo Vaño Carruana (Madrid)
José Delfín Villalain Blanco (Valencia)
Enrique Villanueva (Granada)
George W. Wood (Memphis)
Pedro Zarco Gutiérrez (Madrid)

Secretaría de Redacción:
Carmen Amado Castela

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

ISSN: 1130-5665

MAMEE6 14(1) 1-78 (2003)

 FUNDACION MAPFRE MEDICINA

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

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


ASOCIACIÓN DE PRENSA PROFESIONAL


MIEMBRO DE LA FEDERACION INTERNACIONAL DE LA PRENSA PROFESIONAL

Publicación trimestral (4 números al año). Textos originales, 2003. Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, sin la autorización por escrito de los titulares del Copyright. Fundación MAPFRE Medicina no se hace responsable del contenido de ningún artículo firmado por autores ajenos al staff editorial de la Revista. Únicamente, publica artículos que reflejan las opiniones individuales de los mismos.




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



<http://www.mapfremedicina.es>



-  [INFORMACION](#)
-  [BECAS](#)
-  [PUBLICACIONES](#)
-  [AGENDA](#)
-  [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) 91 626 58 25

Correo electrónico:
infofmm@mapfremedicina.es

El conocimiento del papel vital que desempeñan numerosos elementos traza en los procesos biológicos, nutrición, toxicología o medio ambiente ha experimentado un crecimiento sin precedentes en los últimos años.

Se definen los elementos traza como aquellos metales presentes en cantidades de $\mu\text{g/g}$ de tejido biológico (hierro, cobre, zinc), mientras que elementos ultratrazas son los que aparecen en cantidades de ng/g (estroncio, plomo, cadmio).

Schroeder considera que los elementos traza pueden dividirse en dos grupos: los que participan en reacciones bioquímicas necesarias (elementos traza esenciales) y los que no lo hacen. Estos últimos pueden dividirse, a su vez, en elementos traza no tóxicos y aquellos que sí lo son.

Por tratarse de una clasificación extremadamente dinámica y cambiante, algunos de los elementos hoy considerados esenciales, en otro tiempo fueron conocidos como tóxicos, como el selenio y el cromo.

En la actualidad se consideran elementos traza esenciales: Fe, I, Cu, Mn, Zn, Co, Mo, Se y Cr, aunque existen evidencias claras para otros (V, B, Ni, F, As).

Más que ilógica, como señalan algunos autores, la clasificación de los elementos traza está inconclusa, de tal manera, que los nuevos descubrimientos que se consigan en la investigación de los mismos incrementarán el número de los elementos considerados como esenciales.

Gabriel Bertrand estableció lo que se conoce actualmente como la Ley de Bertrand, que dice: «las plantas no pueden vivir con una deficiencia, mientras que un exceso es tóxico». En suma, los efectos de cualquier elemento traza van desde la deficiencia hasta la toxicidad y esto se aplica a todos los seres vivos. El déficit es muy raro si la dieta es adecuada, pero aumenta su incidencia con el uso de la nutrición parenteral.

Para cada elemento pueden diferenciarse, por tanto, cuatro zonas: áreas de deficiencia, concentraciones fisiológicas, concentraciones farmacológicas y concentraciones tóxicas.

Las deficiencias de algunos elementos esenciales han sido y continúan siendo en la actualidad objeto de interés, pero la mayor importancia de este campo sigue siendo la toxicidad de los metales como resultado de una exposición medioambiental, ocupacional, accidental o iatrogénica (el aluminio es quizás el ejemplo más reciente).

Los metales pesados tóxicos recobran nueva actualidad cada vez que las recomendaciones internacionales acerca de los niveles «recomendables» o «tolerables» son modificadas a la baja. Esto ha sucedido en los últimos tiempos y sucederá, con seguridad, de nuevo a medida que se introduzca el conocimiento acerca de la diferente toxicidad de las especies químicas de los metales. Uno de los factores que ha contribuido a este descenso ha sido el avance de las técnicas instrumentales que permiten el análisis de estos elementos de una manera más exacta y precisa.

El ejemplo más notable es el aluminio, para el que Berlyne en 1970 refería como valor de referencia $300 \mu\text{g/L}$, mientras que en la actualidad los autores señalan concentraciones entre 5 y $10 \mu\text{g/L}$.

También la concentración de plomo ha disminuido. La exposición al plomo es una enfermedad antigua, y ampliamente estudiada en los trabajadores expuestos a altas dosis. Sin embargo, los efectos nocivos sobre la salud, especialmente en los niños, debidos a la exposición al plomo a concentraciones más bajas se han detectado en las últimas décadas. Así, en los años sesenta se consideraba el nivel tóxico del plomo en sangre en

60 µg/dL. Esta concentración ha ido disminuyendo hasta que el CDC en 1991 redujo el nivel considerado tóxico a 10 µg/dL. Sin embargo, la exposición humana debería ser la menor posible, porque puede que no exista un umbral que se considere inocuo para la salud.

Las posibles fuentes de intoxicación por metales son muy numerosas hoy en día. Su utilización indiscriminada en la industria y el hecho de no ser biodegradables hacen aumentar de forma considerable el número de intoxicaciones por agentes metálicos.

La edad, la dieta y la exposición simultánea a otros metales tóxicos, son factores exógenos que pueden modificar la toxicidad de los metales. Así, los niños y los ancianos son más susceptibles a los efectos tóxicos de los metales.

Otros factores que pueden influir en la toxicidad de los metales son algunos relacionados con el estilo de vida, como el consumo de bebidas alcohólicas o el hábito de fumar.

Los efectos tóxicos de los metales se ejercen sobre varios sistemas simultáneamente. Está comprobado que algunos metales poseen efectos carcinogénicos, mutagénicos y teratogénicos, tanto en los animales como en el hombre.

También se han barajado diversas hipótesis relacionando algunos elementos traza con la inflamación, el metabolismo lipídico y el envejecimiento.

En 1973, Klevay señaló que la enfermedad coronaria era una enfermedad de desbalance en relación con el metabolismo del cobre y cinc.

Aparte de estos metales, otros elementos traza están implicados en el metabolismo lipídico como el manganeso, cuyo efecto insulínico estimula la glicólisis y la lipogénesis. Otros elementos que también se han relacionado con la aterosclerosis son: el cromo, silicio, vanadio, níquel y cobalto.

Es bien conocida la deficiencia de hierro pero, por otra parte, este elemento puede aumentar la peroxidación lipídica favoreciendo la enfermedad coronaria y aterosclerosis.

La investigación en el campo de los elementos traza se dirige hacia el conocimiento del modo de acción de un elemento determinado a nivel molecular y de órgano, de su metabolismo y requerimientos por las diferentes especies. Estos conocimientos sirven de base para evaluar la situación nutricional de los individuos y grupos poblacionales (niños, ancianos, embarazadas, atletas, etc.) y, si fuera necesario, como justificación para diferentes programas de intervención.

Este objetivo se ha conseguido parcialmente sólo para dos elementos traza: el hierro y el yodo, quedando todavía algunas lagunas en su conocimiento. Para el resto de elementos traza, la mayoría de recomendaciones dietéticas están basadas en estimaciones.

Por otra parte, muchas de las enfermedades de importancia pública, particularmente las enfermedades degenerativas crónicas y las neoplasias, tienen todavía etiologías mal definidas o se consideran de origen multifactorial. Para estas enfermedades, las alteraciones de los elementos traza pueden muy bien considerarse como factores condicionantes o determinantes.

El conocimiento de los elementos traza debería, por tanto, favorecer una nutrición más adecuada que, unido a programas de educación y control del medio ambiente proporcionen un mayor bienestar y salud a la población.

Expresión de Apostain en la médula espinal traumatizada y su modificación tras un tratamiento precoz con dexametasona

Expression of Apostain in the injured spinal cord and its modification after an early treatment with dexamethasone

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

Zurita M.
Vaquero J.
Oya S.
Aguayo C.

RESUMEN

El objetivo de este trabajo es estudiar la expresión del marcador inmunohistoquímico Mab F7-26 (Apostain) en la médula espinal traumatizada, a diferentes tiempos de evolución y verificar la hipótesis de una posible inhibición de los fenómenos de apoptosis postraumática mediante la administración precoz de dexametasona. Ratas Wistar hembras adultas fueron sometidas a un traumatismo medular causante de una paraplejía completa. El tejido medular lesionado fue estudiado mediante técnicas de histología convencional y por medio de técnicas de inmunohistoquímica para determinar la expresión de Apostain 1, 4, 8, 24 y 72 horas, una y dos semanas tras el traumatismo. Además, se estudió la posible inhibición farmacológica de los fenómenos de apoptosis mediante la administración intraperitoneal de dexametasona, a la dosis de 1 mg/kg/día. Células Apostain-positivas fueron detectadas una hora después del traumatismo, con un pico de máxima expresión a las ocho horas tras la lesión. Después de este tiempo, el número de células Apostain-positivas disminuyó gradualmente. Una semana después de la lesión, la apoptosis estaba limitada a unas pocas células gliales, principalmente oligodendrocitos, y a las dos semanas después del traumatismo no había evidencias de células Apostain-positivas. Por otra parte, los animales que recibieron dexametasona tras el traumatismo medular mostraron una reducción significativa del número de células en apoptosis entre las 8 y 72 horas que siguen a la lesión traumática. Estos hallazgos confirman la existencia de apoptosis inducida tras una lesión traumática de la médula espinal y plantean la necesidad de estudiar la eficacia de terapias antiapoptóticas en fases precoces del traumatismo medular severo.

Palabras clave: Traumatismo medular, apoptosis, muerte celular, Apostain.

Zurita M, Vaquero J, Oya S, Aguayo C
Expresión de Apostain en la médula espinal traumatizada y su modificación tras un tratamiento precoz con dexametasona
Mapfre Medicina, 2003; 14: 3-10

Correspondencia:

Jesús Vaquero Crespo
Unidad de Investigación en Neurociencias
Hospital Universitario Clínica Puerta de Hierro
San Martín de Porres, 4
28035 Madrid

ABSTRACT

The objective of this work is to study the expression of the immunohistochemical marker Mab F7-26 (Apostain) in the injured spinal cord, at different times of evolution, and to verify the hypothesis of a possible inhibition of the postraumatic apoptosis by means of the early administration of dexamethasone. Adult female Wistar rats were subjected to a severe spinal cord injury, causing a complete paraplegia. The injured spinal cord tissue was studied by means of immunohistochemical techniques, in order to determine the expression of Apostain 1, 4, 8, 24 and 72 hours, one and two weeks after the lesion. Also, the possible pharmacological inhibition of the apoptosis was studied by means of the intraperitoneal administration of dexamethasone, at the dose of 1 mg/kg/day. Apostain-positive cells were detected one hour after trauma in the injured spinal cord tissue, with a pick of maximum expression at the eight hours. After this time, the number of Apostain-positive cells diminished gradually. One week after the lesion, the apoptosis was limited to some few cells, mainly oligodendrocytes, and at the two weeks after trauma, there were not evidences of Apostain-positive cells. On the other hand, the animals that received dexamethasone showed a significant reduction of the number of apoptotic cells among the 8 and 72 hours after spinal cord injury. These findings confirm the existence of apoptosis after a traumatic lesion of the spinal cord, and they outline the necessity to study the effectiveness of antiapoptotic therapies in the early phases after spinal cord injury.

Key words: Paraplegia, spinal cord injury, apoptosis, cell death, Apostain.

Zurita M, Vaquero J, Oya S, Aguayo C
Expression of Apostain in the injured spinal cord and its modification after an early treatment with dexamethasone
Mapfre Medicina, 2003; 14: 3-10

Fecha de recepción: 20 de noviembre de 2001

Trabajo realizado con una Ayuda de Investigación de la Fundación MAPFRE Medicina, año 2001.

INTRODUCCIÓN

En 1972 los biólogos Kerr, Wyllie y Currie (1) describieron un proceso de muerte celular desconocido hasta el momento, al cual denominaron apoptosis. Su función es mantener el número de células del organismo y eliminar aquellas células seniles o que hayan sufrido algún tipo de lesión y puedan interferir en el funcionamiento del órgano al que pertenezcan o incluso originen tumores. Bajo el término apoptosis se define un proceso de muerte celular programada que no se produce al azar, aunque también se la denomina muerte fisiológica para diferenciarla de la necrosis o muerte patológica. La apoptosis, que está regulada por gran número de genes y puede ser inducida por estímulos patológicos, induce en la célula una serie de cambios morfológicos característicos, como son picnosis nuclear, condensación de la cromatina contra la membrana, disminución del tamaño celular, condensación y preservación de orgánulos, desconexión entre células vecinas y aparición de protrusiones citoplasmáticas y nucleares que pueden acabar formando fragmentos fijados a la membrana, conocidos como cuerpos apoptóticos. Sin embargo, esta fragmentación celular se produce sin liberación del contenido intracelular al exterior y la eliminación de las células apoptóticas, por tanto, no provoca una respuesta inflamatoria, por lo que se produce la muerte celular sin lesionar las células adyacentes. Desde el punto de vista molecular, durante el proceso apoptótico se produce una fragmentación mediante endonucleasas del material genético celular (ADN) de manera regular, concretamente a intervalos de 180-200 pares de bases nitrogenadas, proceso similar a los que producen las endonucleasas endógenas de células normales de los mamíferos.

Recientemente se ha descrito una proteína, el anticuerpo monoclonal para ssDNA (clon F7-26) denominada también Apostain, que es capaz de diferenciar con fiabilidad células apoptóticas de células en necrosis y además puede ser utilizada para detectar etapas tempranas de la apoptosis (2, 3). Apostain detecta células en apoptosis antes de que tenga lugar la fragmentación nuclear, ya que este método está basado en la mayor susceptibilidad del DNA a ser desnaturalizado por calor después de la proteólisis de las histonas. Además, Apostain detecta células en apoptosis independientemente del mecanismo por el que se desencadena este fenómeno, mientras que otros marcadores de apoptosis pueden marcar o no células apoptóticas dependiendo de las vías por las cua-

les se inicie este fenómeno. Esto ocurre, por ejemplo, con el marcador CD95, que marca un receptor de membrana implicado en la apoptosis, pero no células apoptóticas en general y de forma selectiva.

En un trabajo previo acerca de apoptosis postraumática en médula espinal, hemos descrito positividad a CD95 en células de la médula a partir de una hora tras el trauma, con un incremento significativo hasta las ocho horas tras la lesión, descendiendo luego el número de células en apoptosis en los días siguientes (4). Teniendo en cuenta la alta especificidad de Apostain para el marcaje de células en apoptosis en ausencia de fragmentación internucleosomal, en el presente trabajo hemos utilizado este nuevo marcador para estudiar y tratar de confirmar la extensión cronológica del fenómeno apoptótico tras un trauma severo de la médula espinal. Al mismo tiempo se ha estudiado la posible inhibición de la apoptosis postraumática medular mediante el empleo de dexametasona, corticoide que parece estar relacionado con una disminución de las lesiones medulares postraumáticas en modelos experimentales de paraplejía (5).

MATERIAL Y MÉTODOS

Modelo experimental

Para este estudio se utilizaron ratas Wistar (hembras adultas) con un peso entre 250 y 300 g. Todos los animales fueron anestesiados mediante la administración intraperitoneal de una mezcla de diazepam (0,5 mg/100 g de peso corporal) y ketamina (75 mg/kg de peso corporal). Posteriormente los animales fueron sometidos a una laminectomía a nivel T6-T8 para exponer la duramadre. La lesión fue causada mediante el impacto sobre la zona medular expuesta de una barra cilíndrica de acero con superficie de sección de 12 mm². El peso total de la barra era de 25 g y se dejó caer verticalmente sobre la superficie de la médula espinal desde una altura de 10 cm, para lo cual era guiada a través de un cilindro hueco adaptado al área de la laminectomía previa. Inmediatamente tras la lesión, en todos los animales se observó una paraplejía total que permaneció invariable a lo largo de todo el estudio. Los animales fueron divididos en dos grupos experimentales (28 animales en cada grupo). Los animales del grupo control no recibieron ningún tipo de tratamiento y los animales del segundo grupo recibieron 1 mg/kg de dexametasona dia-

riamente, desde el mismo momento del impacto traumático, en un intento de bloquear farmacológicamente los fenómenos de apoptosis que pudieran estar presentes en la médula espinal traumatizada.

Los animales fueron sacrificados en grupos de cuatro tratados y cuatro no tratados, en diferentes periodos de tiempo tras el traumatismo medular: a la hora, a las 4, 8, 24, 72 horas, a la semana y a las dos semanas tras la lesión. La zona de laminectomía fue extraída en bloque y fijada para procesamiento posterior, histológico e inmunohistoquímico.

Además, se estudiaron otras 20 ratas que fueron sometidas a laminectomía, pero no traumatizadas. En éstas no hubo déficits neurológicos, a diferencia del resto de los animales, que mostraron una paraplejía inmediata tras el impacto traumático. Diez de estos animales fueron tratados con dexametasona y los otros diez no recibieron ningún tipo de tratamiento esteroideo. Fueron sacrificados, en grupos de dos tratados y dos sin tratar, a los mismos periodos de tiempo que los animales de los grupos anteriormente descritos.

Estudios histológicos e inmunohistoquímicos

En todos los casos se estudiaron cortes histológicos teñidos con hematoxilina-eosina para evaluar los cambios del tejido en los diferentes tiempos tras la lesión. Se identificaron las células en proceso de apoptosis mediante el marcaje con Apostain (anticuerpo monoclonal anti-ssDNA, F7-26, Apostain 1:100, Alexis Biochemicals Corporación, USA). En todos los casos, se usaron controles negativos de inmunotinción utilizando suero normal de conejo como anticuerpo primario en el procedimiento habitual de tinción inmunohistoquímica. Algunos cortes se sometieron a doble tinción, usando el anticuerpo policlonal frente a PGA (1:100, Chemicon International, Inc., USA).

Contaje celular y estudio estadístico

Para cada animal, la zona de la lesión estudiada histológicamente correspondió a un fragmento aproximadamente de 6 mm. Doce cortes histológicos de la zona de contusión, separados aproximadamente 0,5 mm se seleccionaron, y el número y distribución de las células con positividad a Apostain fue recogido con ayuda de un morfómetro de imagen (Optimas 6.2, Bothell, WA, USA) usando una aplicación tipo macro. El número de células Apostain-positivas se expresó co-

mo la media del contaje celular y su desviación estandar.

Se compararon los números de células Apostain-positivas en cortes trasversales de los dos grupos experimentales, usando el método de la *t* de Student, por medio del sistema InStat (v 1.01, Software de GraphPad Inc., San Diego CA, USA.), considerándose un valor de $p < 0,05$ como índice de significación estadística.

RESULTADOS

En los animales no traumatizados, los estudios histológicos mostraron los rasgos de la médula espinal normal. En estos animales, la expresión de Apostain estaba ausente en todas las secciones histológicas, tanto de los animales no tratados como de aquéllos que habían recibido dexametasona, demostrando la ausencia de apoptosis en el tejido medular normal.

En nuestros dos grupos experimentales de animales traumatizados se constató una paraplejía completa después del trauma, y desde el punto de vista histológico, fueron observados signos morfológicos consistentes con necrosis o apoptosis.

Una hora después del trauma se observaron microhemorragias en la médula espinal. Un edema tisular se encontró en todos los animales (tratados y no tratados), afectando a las astas dorsales principalmente. Células inflamatorias y neuronas con señales de degeneración fueron constantemente observadas. Los estudios de inmunohistoquímica mostraron clara positividad a Apostain en las neuronas pequeñas de las astas dorsales. En el asta ventral numerosas neuronas motoras mostraron positividad a Apostain. La sustancia gris mostró algunas células Apostain-positivas que co-expresaban PGA, siendo identificadas por ello como células astrogiales. Éstas se observaron principalmente entre las hemorragias focales. En todo caso, no se observaron diferencias significativas entre animales tratados y no tratados con respecto al número y distribución de células Apostain-positivas. Los estudios de morfometría mostraron que el número de células Apostain-positivas era $72 \pm 8,6$ en los cortes de médula de animales control y $70 \pm 5,3$ células en los animales tratados con dexametasona.

Cuatro horas después del trauma, la histología medular era similar, pero la presencia de edema y alteraciones axonales en la sustancia blanca era más evidente. La expresión de Apostain también era similar a lo descrito una hora después de la le-

sión. Los estudios morfométricos mostraron un número de células Apostain-positivas de $72,6 \pm 1,3$ en las secciones medulares de animales control y $70 \pm 6,1$ células en los animales tratados con dexametasona. El análisis estadístico no reveló ninguna diferencia significativa entre los dos grupos.

Ocho horas después del trauma ya podían identificarse áreas de necrosis, principalmente en la sustancia gris. Las hemorragias focales todavía persistían y un edema severo se observó en los animales tratados y no tratados. Las técnicas de inmunohistoquímica mostraron un incremento importante en el número de células Apostain-positivas en la sustancia gris, involucrando a las astas posteriores y anteriores. Estas células se identificaron como neuronas, pero células Apostain-positivas con la apariencia de células astrogiales, y coexpresando PGA, también se identificaron en la sustancia blanca. En los animales tratados con dexametasona, el edema del tejido era menos severo, así como la degeneración axonal, y una disminución en el número de células Apostain-positivas fue encontrada. Ocho horas después de la lesión, los estudios de morfometría mostraron un número de células Apostain-positivas de $138 \pm 1,7$ en los animales control y de $72,2 \pm 2,1$ en los animales tratados. La diferencia entre estos resultados era estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Veinticuatro horas después del trauma, la positividad a Apostain estaba prácticamente ausente en las neuronas de la sustancia gris. Claramente se observaron áreas necróticas, con algunas células inflamatorias y microhemorragias persistentes. También se observaron imágenes de lesión del tejido con alteraciones de la morfología axonal y astrocitos reactivos en la sustancia blanca, donde se identificaron células Apostain-positivas, con apariencia de células de astroglia y coexpresando PGA. Aunque estos patrones de alteraciones del tejido y de la distribución de células Apostain-positivas era similar en los animales tratados y control, la morfometría mostró un número de células Apostain-positivas de $89 \pm 5,9$ en los animales control y $51 \pm 2,5$ células en los animales tratados, diferencia que fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Después de 72 horas, las hemorragias estaban prácticamente ausentes en el tejido medular de ambos grupos experimentales. Sin embargo, las señales de degeneración del tejido en las regiones centrales y posteriores persistieron, y se observaba una cavidad medular central y edema severo con lesiones en los axones de la sustancia blanca. La expresión de Apostain se limitó prácti-

camente a la sustancia blanca, afectando a células de aspecto glial. En la sustancia gris se observaron ocasionales neuronas Apostain-positivas. La morfometría en este momento mostró un número de células Apostain-positivas de $89 \pm 3,2$ en los animales control y $50 \pm 4,5$ células en los animales tratados con dexametasona, resultados que eran significativamente diferentes ($p < 0,05$).

Una semana después de la lesión, la positividad a Apostain era muy escasa en la sustancia gris y en la sustancia blanca, limitada a algunas células gliales, y ausente en las células neuronales. Estos resultados eran idénticos para ambos grupos experimentales, mostrando los estudios morfométricos un valor de células Apostain-positivas de $41,6 \pm 7,1$ para los animales tratados y de $45,2 \pm 6,4$ células para los animales control, sin diferencia significativa entre los dos grupos ($p > 0,05$). Dos semanas después de la lesión, las células Apostain-positivas estaban completamente ausentes del tejido medular en ambos grupos experimentales. La Figura 1 muestra algunos aspectos histológicos de la médula contusionada, con marcaje de células en apoptosis a diferentes tiempos de evolución, mediante el marcador Apostain. La Figura 2 muestra las diferencias entre el número de células en apoptosis encontrado en cortes de médula espinal, según que los animales fueran o no tratados con dexametasona.

DISCUSIÓN

La muerte celular que ocurre después de la lesión traumática generalmente se ha explicado por el desarrollo de necrosis, como resultado de isquemia y de las reacciones inflamatorias que acompañan el daño del tejido. Así, la mayoría de los estudios experimentales sobre la lesión traumática medular hacen referencia a la implicación de necrosis en la muerte de las células. Hoy sabemos, sin embargo, que el mecanismo de apoptosis, como un fenómeno de muerte celular programada, parece estar involucrado activamente en la degeneración de la médula postraumática, desempeñando un papel importante en el daño neurológico que permanece después de la fase aguda de lesión y varios trabajos en la literatura ahora apoyan esta hipótesis (6-15). Parece evidente que el papel de las moléculas que regulan este proceso está muy estrechamente relacionado con la naturaleza e intensidad del estímulo que lo induce y ésta puede ser una explicación para los resultados discordantes encontrados por los diferentes autores por lo que se refiere a los tipos

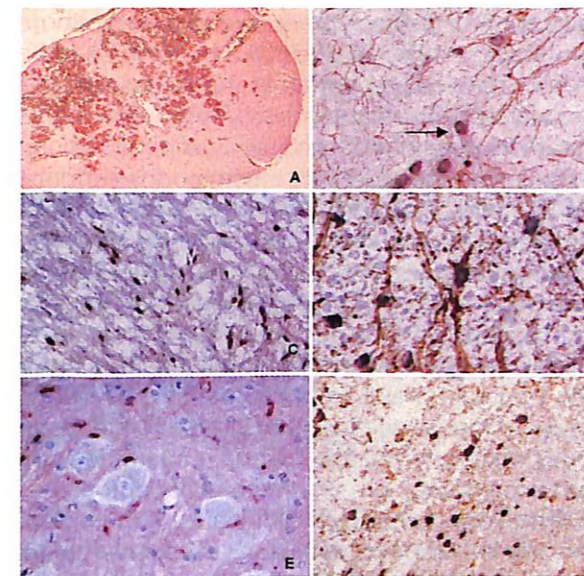


Figura 1. Aspectos histológicos e inmunohistoquímicos tras la lesión traumática de la médula espinal. **A:** Micro-hemorragias una hora después del trauma, principalmente en la zona posterior de la médula espinal. H.E, x40. **B:** Una hora después de la lesión, neuronas Apostain-positivas se observan en el asta dorsal (flecha) (técnica ABC, x200). **C:** Astrocitos Apostain-positivos en la sustancia blanca, ocho horas después del trauma. (técnica ABC, x100). **D:** Astrocitos en la sustancia blanca, ocho horas después del trauma, mostrando coexpresión de Apostain y PGA (técnica ABC, x1000). **E:** Sustancia gris, 24 horas después de la lesión, mostrando algunas células oligodendrogiales Apostain-positivas y ausencia de positividad neuronal (técnica ABC, x100). **F:** Oligodendrocitos en apoptosis, en la sustancia gris, 24 horas después del trauma (técnica ABC, x100).

de células susceptible de apoptosis (neuronas o glia) y la extensión temporal de este proceso.

Por otro lado, estos resultados que difieren principalmente acerca del momento de identificar lesiones de apoptosis, podrían ser debidos al uso de técnicas diferentes. Para el presente estudio hemos utilizado un nuevo procedimiento altamente específico de marcaje de células en apoptosis no utilizado previamente en el estudio de lesiones del sistema nervioso central. En esta técnica se descubren las fases tempranas de apoptosis, siendo positivo el marcaje en ausencia de fragmentos de ADN de peso molecular bajo y no se marcan las células en necrosis. Nuestros presentes resultados confirman que existen células en apoptosis ya una hora después del trauma en la sustancia gris medular, afectando tanto a neuronas como a células gliales. La expresión de Apostain alcanzó el máximo ocho horas después de la lesión y se observó en sustancia blanca y en la sustancia gris.

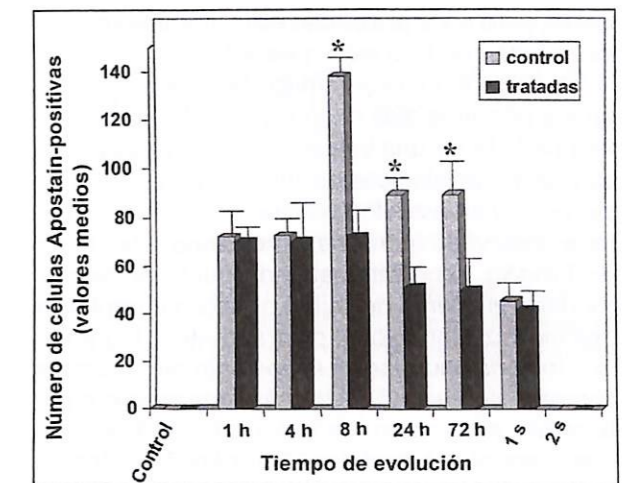


Figura 2. Gráfica que muestra el número de células Apostain-positivas en cortes histológicos correspondientes a la médula espinal traumatizada a diferentes tiempos después de la lesión. A las 8, 24 y 72 horas después del trauma se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número de células en apoptosis al comparar animales no tratados y tratados con dexametasona ($p < 0,05$).

En las fases precoces después del trauma, el marcaje de Apostain estaba principalmente localizado en neuronas de la sustancia gris, mientras que más tarde parecía estar confinado principalmente a la sustancia blanca. Aunque Lou y cols. (12) en un estudio similar al nuestro no encuentran apoptosis hasta cuatro horas después del trauma, y otros autores, como Crowe y cols. (6, 7), señalan fenómenos de apoptosis hasta tres semanas después del trauma, es posible que estas discrepancias con el presente estudio se deban al hecho de utilizar otra técnica de identificación de apoptosis, menos específica que la nuestra. En nuestro material hemos observado un incremento claro de células gliales Apostain-positivas, principalmente en la sustancia blanca, entre las horas 24 y 72 tras la lesión traumática, resultados que parecen coincidir cronológicamente con los obtenidos por Katoh y cols. (9).

En cualquier caso, al confirmarse la presencia de apoptosis tras lesiones medulares postraumáticas y teniendo en cuenta que estos fenómenos participan en el desarrollo de muerte celular y de los fenómenos secundarios que acontecen en el desarrollo de la paraplejia traumática, existen argumentos que indican la utilidad de ciertas estrategias antiapoptóticas dirigidas a impedir la cascada de eventos bioquímicos secundarios a la lesión traumática, particularmente terapias que involucran bcl-2 o anticuerpos del tipo de anti-cas-

pasas, pero en la actualidad estos tratamientos todavía están en fase experimental.

Por otro lado, la administración de esteroides en los primeros días después de la lesión medular puede tener una influencia significativa en los cambios morfológicos producidos en el tejido lesionado, y en estudios previos ya publicados hemos observado que la dexametasona, a las dosis de 1 mg/kg, inmediatamente después del trauma, modifica el edema del tejido nervioso e impide la desmielinización axonal postraumática, logrando una mejoría neurológica en los animales tratados con este fármaco (5). Además, una reciente publicación de nuestro laboratorio ha demostrado que la apoptosis medular postraumática, identificada mediante el marcador citoplasmático CD95 (Fas/APO1) está ya presente una hora después de la lesión medular (4). Estos resultados previos justifican los parámetros experimentales utilizados en el presente estudio, en cuanto al momento de iniciar la administración de dexametasona, como posible bloqueante de apoptosis.

Existen numerosos estudios que apoyan los efectos neuroprotectores de los glucocorticoides durante la fase aguda de un traumatismo afectando al sistema nervioso, y que sugieren que la magnitud del daño secundario que se desarrolla después de la fase aguda de la lesión puede limitarse por una intervención farmacológica puntual (5, 16-23). De acuerdo con ello, es conocido que la metilprednisolona ha sido considerada útil en el trauma medular agudo, pero recientemente su efecto beneficioso después del trauma en los humanos se ha cuestionado (24). Por otra parte, se ha señalado previamente un posible efecto antiapoptótico de los corticoides (18) y no existen claros argumentos que permitan señalar la superioridad de un tipo u otro de esteroides para lograr un efecto neuroprotector, por lo que, basándonos en experiencias previas que demuestran un efecto beneficioso de la dexametasona sobre el daño medular traumático (5), hemos elegido dicho fármaco para su utilización en el presente estudio experimental. No obstante, hemos de admitir que, en el momento actual, los mecanismos que median muchos de los posibles efectos beneficiosos de los esteroides en el desarrollo de las lesiones medulares traumáticas permanecen desconocidos. Se han relacionado con la disminución, en el área de la lesión, de catecolaminas, con su capacidad para atenuar la formación de radicales libres, o a un efecto directo modificando los niveles de ácido glutámico (20, 21, 25). De cualquier modo, de acuerdo con nuestros presentes resultados, la administración de dexametasona después de una lesión medular traumática severa pa-

rece conferir protección contra el desarrollo de apoptosis celular, ya que logra de forma significativa una disminución en el número de células Apostain-positivas (neuronas y glia) entre 8 y 24 horas después del trauma, en comparación con animales no tratados. Este efecto podría ser debido, al menos en parte, a la capacidad de la dexametasona para inhibir la expresión de ciertas citoquinas después del trauma y que se consideran inductoras endógenas de apoptosis. Por otra parte, el hecho de que la expresión de Apostain en el tejido medular contusionado sea análoga entre una y cuatro horas tras el trauma hace pensar en un cierto margen de tiempo, durante el cual la administración de dexametasona o cualquier otro fármaco podría lograr un efecto antiapoptótico.

Recientemente, Bartholdi y cols. (26) han observado la expresión de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en células inflamatorias locales después de las lesiones traumáticas medulares, y en un estudio previo hemos descrito la liberación de VEGF, principalmente por astrocitos y por células inflamatorias, en las primeras fases después de una lesión traumática medular, alcanzando la expresión de esta citoquina un pico a las ocho horas después de que la lesión fuera producida, coincidiendo con la observación de un severo edema vasogénico (27). Esto sugiere que el VEGF puede implicarse en el desarrollo del edema vasogénico después de la agresión traumática medular.

En nuestros actuales resultados, encontramos la máxima expresión de Apostain en el tejido medular lesionado ocho horas después del trauma, momento en que también encontramos una marcada reducción de células apoptóticas tras el tratamiento farmacológico. Aunque existen datos experimentales acerca de relaciones entre VEGF y apoptosis en diferentes tejidos, no hay ningún estudio acerca de la relación entre la expresión de VEGF y apoptosis después de la lesión traumática del sistema nervioso.

Puesto que la presencia de edema vasogénico es uno de los factores relacionados con el desarrollo de la apoptosis, podría sugerirse que la dexametasona inhibe la apoptosis en la médula traumatizada, influyendo en el desarrollo de edema tisular. Por lo tanto, este esteroide podría ser eficaz durante las primeras ocho horas después del trauma desarrollando su efecto antiapoptótico a través de inhibir la expresión de VEGF y, por tanto, el desarrollo de edema vasogénico, que puede ser un desencadenante de la apoptosis. Es un hecho bien conocido que tras la lesión del sistema nervioso se desarrolla una reacción inflamatoria local, con la presencia de leucocitos poli-

morfonucleares y otra células inflamatorias capaces de expresar VEGF. Además, esta citoquina induce migración de macrófagos y un claro aumento de la permeabilidad vascular, por tanto favoreciendo el edema del tejido, que a su vez induce la apoptosis. Así, la inhibición de esta reacción inflamatoria por medio de la administración de esteroides debe disminuir el daño tisular secundario en la médula espinal traumatizada, el edema postraumático y, por consiguiente, la apoptosis.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados muestran que la apoptosis desempeña un importante papel en la muerte celular después de la lesión traumática de la médula espinal, con máximo desarrollo de este fenómeno ocho horas después del trauma, y que la apoptosis puede reducirse farmacológicamente en el tejido medular lesionado mediante la administración precoz de dexametasona. Creemos que ante estos resultados son necesarios posteriores estudios para determinar la influencia de otros esteroides en la apoptosis después de la lesión traumática medular y para determinar si las terapias antiapoptóticas pueden modificar el déficit neurológico que acontece tras un traumatismo severo de la médula espinal.

BIBLIOGRAFÍA

- KERR J F R, WYLLIE A H, CURRIE A R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972; 26: 239-245.
- FERLINI C, KUNKL A, SCAMBIA G, FATTOROSI A. The use of apostain in identifying early apoptosis. *J Immunol Methods*. 1997; 205: 95-101.
- FRANKFURT O S, ROBB J A, SUGARBAKER E V, VILLA L. Monoclonal antibody to single-stranded DNA is a specific and sensitive cellular marker of apoptosis. *Exp Cell Res*. 1996; 226: 387-397.
- ZURITA M, VAQUERO J, ZURITA I. Presence and significance of CD-95 (FAS/APO1) expression after spinal cord injury. *J Neurosurg (Spine 2)*. 2001; 94: 257-264.
- ZURITA M, OYA S, MORALES C, LÓPEZ J G, CEVALLOS C, VAQUERO J. Effects of dexamethasone administration on the posttraumatic demyelination in an experimental model of spinal cord contusion. In: *Polytraumatized*. Madrid: MAPFRE Medicina, 1994; 343-349.
- CROWE M J, BRESNAHAN J C, SHUMAN S L, MASTERS J N, BEATTIE M S. Apoptosis and delayed de-
- generation after spinal cord injury in rats and monkeys. *Nature Medicine*. 1997; 3: 73-76.
- CROWE M J, SHUMANN S L, MASTERS J N, BRESNAHAN J C, BEATTIE M S. Morphological evidence suggesting apoptotic nuclei in spinal cord injury. *Soc Neurosci Abstr*. 1995; 21: 232.
- EMERY E, ALDANA P, BUNGE M B, PUCKETT W, SRINIVASAN A, KEANE R W, BETHEA J, LEVI A D. Apoptosis after traumatic human spinal cord. *J Neurosurg*. 1998; 89: 911-920.
- KATOH K, IKATA T, KATOH S, HAMADA Y, NAKAUCHI K, SANO T, NIWA M. Induction and its spread of apoptosis in rat spinal cord after mechanical trauma. *Neurosci Letters*. 1996; 216: 9-12.
- LI G L, BRODIN G, FARROQUE M, FUNA K, HOLTZ A, WANG W L, OLSSON Y. Apoptosis and expression of Bcl-2 after compression trauma to rat spinal cord. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1996; 55: 280-289.
- LIU X Z, XU X M, HU R, DU C, ZHANG J, MCDONALD J W, DANG H X, WU Y J, FAN J S, JACQUIN M F, HSU C Y, CHOI D W. Neuronal and glial apoptosis after traumatic spinal cord injury. *J Neurosci*. 1995; 17: 5395-5406.
- LOU J, LENKE LG, LUDWING FJ, O'BRIEN M F. Apoptosis as a mechanism of neuronal cell death following acute experimental spinal cord injury. *Spinal Cord*. 1998; 36: 683-690.
- ZURITA M, VAQUERO J, OYA S. Significado de la apoptosis tras una lesión traumática de la médula espinal. *MAPFRE Medicina*. 2002; 13: 3-10.
- SHUMAN S, BRESNAHAN J C, SEATTI M. Apoptosis of microglia and oligodendrocytes after spinal cord contusion in rats. *J Neurosci Res*. 1997; 50: 798-808.
- YONG C, ARNOLD P M, ZOUBINE M N, CITRON B A, WATANABE I, BERMAN N E, FESTOFF B W. Apoptosis in cellular compartments of rat spinal cord after severe contusion injury. *J Neurotrauma*. 1998; 15: 459-472.
- BRACKEN M B, SHEPARD M J, COLLINS W F, HOLFORD T R, BASKIN D S, EISENBERG H M, FLAMM E, LEO-SUMMERS, MAROON J, MARSHALL L F, PEROT P L, PIEPMEIER J, SONNTAG V K H, WAGNER F C, WILBERGER J E, WINN H R, YOUNG W. Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1 year follow-up data: Results of the second National Acute Spinal Cord Injury study. *J Neurosurg*. 1992; 76: 23-31.
- OGATA T, NAKAMURA Y, TSUJI K, SHIBATA T, KATAOKA K. Steroid hormones protect spinal cord neurons from glutamate toxicity. *Neuroscience*. 1993; 55: 445-449.
- RAY S K, WILFORD G G, MATZELLE D C. Calpeptin and methylprednisolone inhibit apoptosis in rat spinal cord injury. *Ann N Y Acad Sci*. 1999; 890: 261-269.
- KIWIERSKI J E. Application of dexamethasone in the treatment of acute spinal cord injury. *Injury*. 1993; 24: 457-460.
- YOUNG W. Clinical Trials and experimental therapies of spinal cord injury. En: H L Frankel (ed), *Spinal Cord Trauma. Handbook of Clinical Neurology*. New York: Elsevier, 1992; vol 17, 399-419.
- YOUNG W, KUME-KICK J, CONSTANTINI S. Glucocorticoid therapy of spinal cord injury. En: V N Luine, C F Harding (eds), *Hormonal Restructuring of the*

Adult Brain, Basic and Clinical Perspectives. New York: NY Acad Sci, 1994, pp 241-263.

22. CHEN A, XU XM, KLEITMAN N, BUNGE B. Methylprednisolone administration improves axonal regeneration into Schwann cell grafts in transected adult rat thoracic spinal cord. *Exp Neurol*. 1996; 138: 261-276.
23. HALL E D. The neuroprotective pharmacology of methylprednisolone. *J Neurosurg*. 1992; 76: 13-22.
24. HURLBERT RJ. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: an inappropriate standard of care. *J Neurosurg (Spine 1)*. 2000; 93: 1-7.

25. JANSSEN L, HANSEBOUT R R. Pathogenesis of spinal cord injury and newer treatments: a review. *Spine*. 1989; 14: 23-32.
26. BARTHOLDI D, RUBIN B P, SCHWAB M E. VEGF mRNA induction correlates with changes in the vascular architecture upon spinal cord damage in the rat. *Eur J Neurosci*. 1997; 9: 2549-2560.
27. VAQUERO J, ZURITA M, S OYA, COCA S. Vascular endothelial growth/permeability factor in spinal cord injury. *J Neurosurg (Spine 2)*. 1999; 90: 220-223.



FUNDACION MAPFRE MEDICINA

BECAS DE FORMACIÓN ESPECIALIZADA 2003

OBJETIVO

Estas Becas se convocan con el propósito de facilitar un período de formación especializada sobre temas relacionados con las áreas de actividad de la Fundación, brindando la posibilidad de intercambiar experiencias entre profesionales iberoamericanos y portugueses. La dotación de estas Becas permite financiar los gastos de desplazamiento y estancia, para el desarrollo de un programa de actividades formativas por parte de los becarios.

ÁREAS DE FORMACIÓN ESPECIALIZADA

La Fundación MAPFRE Medicina ejerce su actividad en los siguientes campos:

- ⊗ Formación Profesional de Personas con Discapacidad.
- ⊗ Geriátrica.
- ⊗ Gestión Sanitaria.
- ⊗ Medicina Cardiovascular.
- ⊗ Medicina del Trabajo.
- ⊗ Rehabilitación.
- ⊗ Traumatología.

CONDICIONES PARA OPTAR A LAS BECAS

1. Ser ciudadano de cualquier país iberoamericano o de Portugal.
2. Aceptar las fechas de incorporación establecidas por Fundación MAPFRE Medicina.
3. Poseer titulación universitaria.
4. Presentar un proyecto en el que se definan las materias o temas en que desea recibir formación especializada y que deberán ser relacionadas con las áreas de la actividad de la Fundación.
5. Presentar carta de aceptación del responsable del Centro donde se pretende adquirir esa formación.

CARACTERÍSTICAS DE LAS BECAS

1. **Duración:** El período de formación será de cuatro semanas (20 de octubre-14 de noviembre de 2003).
2. En base a los acuerdos de colaboración firmados por Fundación MAPFRE Medicina con otras instituciones del ámbito iberoamericano, la Fundación podrá establecer que las Becas se desarrollen en dichas instituciones.
3. **Dotación económica:** Dependerá del lugar donde se desarrolle: Becas en España, 2.400 euros; Becas en Iberoamérica, 1.800 euros. En cualquiera de los casos, con la dotación económica de las Becas, los becarios deberán sufragarse los gastos de desplazamiento, estancia y manutención durante el período de la Beca.
4. Fundación MAPFRE Medicina se hará cargo de las **cuotas de inscripción en actividades docentes** a las que asista el becario, siempre que hayan sido autorizadas previamente por la propia Fundación.
5. Cada becario estará cubierto por un **seguro de enfermedad y accidente** durante el período que dure la Beca.
6. La Beca está sujeta a las obligaciones tributarias que marca la ley española.
7. **Fallo de la convocatoria:** Fundación MAPFRE Medicina fallará la convocatoria evaluándose todas las solicitudes por medio de un Comité de Expertos en las diferentes áreas. En los casos necesarios podrá solicitarse ampliación de la información de los candidatos.

Las solicitudes de Beca deben ser remitidas al domicilio social de la Fundación antes del 9 de mayo de 2003. El fallo de la convocatoria se comunicará en el mes de junio de 2003.

INFORMACIÓN

FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA
Ctra. de Pozuelo a Majadahonda, s/n
28220 Majadahonda (Madrid)
Tels.: 91 626 57 04 y 91 626 58 52 - Fax: 91 626 5825
E-mail: infomm@mapfremedicina.es
Internet: <http://www.mapfremedicina.es>

Estudio de codelección de los genes del *locus* 9p21, p15, p16 y MTAP en osteosarcomas humanos

Codeletion of p15, p16 and methylthioadenosine phosphorylase (MTAP) genes in human osteosarcoma

¹ Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica
Weil Medical College of Cornell University
² Servicio de Pediatría
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
Nueva York

García-Castellano J. M.¹
Healey J. H.¹
Gorlick R.²

RESUMEN

El propósito de este trabajo fue el de investigar la frecuencia de alteraciones moleculares en el gen MTAP y su codelección con los genes supresores de tumores p15^{INK4b} y p16^{INK4a} en osteosarcoma humano. Se analizaron 96 osteosarcomas humanos y tres líneas celulares. Se estudió la incidencia de codelección en MTAP, p15^{INK4b} y p16^{INK4a} con el DNA, y la expresión de RNA y de proteínas. Se halló deleción de MTAP en un 37,5% de los casos y en una de las tres líneas celulares, estando codeleccionado con el exon 1 de p15^{INK4b}. En ningún caso con deleción de MTAP se observó presencia de mRNA o de proteína. En cuatro casos se observó deleción en el gen de MTAP en el transcurso de la enfermedad. En la línea celular HOS se apreció diez veces más sensibilidad a quimioterápicos que actúan en la vía de síntesis *de novo* de las purinas. El gen de MTAP está comúnmente deleciónado en pacientes con osteosarcoma. Estos resultados indican que los inhibidores que actúan en la vía de síntesis *de novo* de las purinas o bien la depleción de metionina pueden ser medidas efectivas en el tratamiento de pacientes con osteosarcomas cuyos tumores no expresen el gen de la MTAP.

Palabras clave: Methylthioadenosina fosforilasa, INK4, deleción, osteosarcoma.

García-Castellano J M, Healey J H, Gorlick R
Estudio de codelección de los genes del *locus* 9p21, p15, p 16 y MTAP en osteosarcomas humanos
Mapfre Medicina, 2003; 14: 11-18

Correspondencia:

José M. García-Castellano
Unidad de Investigación
Hospital de G. C. Dr. Negrón
35020 Las Palmas de Gran Canarias
E-mail: jmgc_61@yahoo.com

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the frequency of molecular alterations in MTAP in osteosarcoma and its codeletion with the tumor suppressor genes p15^{INK4b} and p16^{INK4a}. Osteosarcoma patient samples (n = 96) and three osteosarcoma cell lines were analyzed. DNA was analyzed for MTAP, p15^{INK4b} and p16^{INK4a} genes codeletions and expression was measured at the RNA and protein levels. Deletion of MTAP was found in 37.5% of patient samples and in one of the three cell lines (HOS). It was always codeleted with the exon 1 of p15^{INK4b}. In all cases in which an MTAP gene deletion was observed there was absence of detectable mRNA and protein. In four osteosarcoma patients, an MTAP deletion which was not evident at diagnosis was detected in subsequent tumor samples. In the osteosarcoma cell lines with homozygous deletion of MTAP (HOS) a 10-fold greater sensitivity to chemotherapeutic agents which act on *de novo* synthesis of purines was observed. The MTAP gene is commonly deleted in osteosarcoma patient samples leading to an absence of mRNA and protein expression. These results indicate that inhibitors of *de novo* purine synthesis or methionine depletion may be effective as treatment for osteosarcoma patients whose tumors fail to express MTAP.

Key words: Methylthioadenosine phosphorylase, INK4, deletion, osteosarcoma.

García-Castellano J M, Healey J H, Gorlick R
Codeletion of p15, p16 and methylthioadenosine phosphorylase (MTAP) genes in human osteosarcoma
Mapfre Medicina, 2003; 14: 11-18

Fecha de recepción: 16 de marzo de 2001

Este trabajo fue subvencionado parcialmente por la Ayuda a la Investigación de la Fundación MAPFRE Medicina (convocatoria 1999-2000)

INTRODUCCIÓN

El osteosarcoma es un tumor de alto grado de malignidad, con gran tendencia a la metastatización, que se presenta habitualmente durante la niñez o la adolescencia. Está generalmente aceptado que el tratamiento satisfactorio de los osteosarcomas requiere tanto la quimioterapia isquémica como la resección quirúrgica definitiva del tumor primario y de todas las metástasis clínicamente detectables (1).

En la última década, el conocimiento de las bases biológicas de los osteosarcomas se ha incrementado significativamente, incluyendo el estudio de las alteraciones en los genes supresores de tumores, de los oncogenes, de los genes que provocan resistencia a los quimioterápicos o de los genes relacionados con la interacción entre las células tumorales y su matriz extracelular. Estos cambios genéticos pueden contribuir tanto a la agresividad tumoral como a la ausencia de respuesta del tumor ante los quimioterápicos. Entre los factores que intervienen en el control de la carcinogénesis se hallan los genes supresores de tumores. Entre ellos destacan los genes codificadores de las proteínas p15^{INK4b} y p16^{INK4a}, los cuales desempeñan un papel fundamental en el control del ciclo celular, inhibiendo su progresión a través del punto de control entre G1 y la fase S. Esta fase de transición es un importante paso regulador previo a la síntesis del DNA. Las proteínas p15^{INK4b} y p16^{INK4a} regulan el ciclo celular inhibiendo la fosforilación de la proteína del gen del retinoblastoma. Estos genes supresores de tumores han sido recientemente implicados en la progresión maligna de ciertos tumores y pueden potencialmente servir como un importante marcador del pronóstico del paciente y para guiar la estrategia terapéutica específica (2).

En la banda 21 del brazo corto del cromosoma 9 (*locus* 9p21), junto a los genes supresores de tumores p15^{INK4b} y p16^{INK4a} (3, 4), se localiza el gen que codifica la enzima metiltioadenosina fosforilasa (MTAP). Esta enzima es importante en el reciclado del 90% de la adenina (elemento fundamental en la síntesis de ADN y de ATP), y de la metionina celular (aminoácido esencial que inicia la síntesis de todas las proteínas) (5) (Figura 1). El gen de la MTAP está frecuentemente delecionado en varios tipos de cánceres (6). En determinados tumores se encuentra co-delecionado con los genes supresores de tumores p15^{INK4b} y p16^{INK4a}. Así, en 20 casos de diversos tumores hematológicos se halló una deleción homocigótica del gen de la p15^{INK4b} en el 50% de los casos y en un 30-

40% en el caso del gen de la MTAP (7, 8). En otra serie de 41 pacientes con leucemia T del adulto (ATL), en el 18% de los casos se halló una deleción del gen de la MTAP, siempre co-delecionado con el gen de 16^{INK4a} (6). En gliomas cerebrales se observaron alteraciones en la expresión de p16^{INK4a} en el 70% de los tumores (2). En líneas celulares pancreáticas que presentan una elevada incidencia de deleción homocigótica del gen del supresor de tumores p16^{INK4a} se apreció en el 62% de los casos una co-deleción con la MTAP (9). En líneas celulares procedentes de cánceres de vejiga se halló una deleción homocigótica en la región cromosómica 9p21 en el 56% de los casos, incluyendo al menos un exon del gen de p16^{INK4a}. En esta serie, la alteración genética incluyó en el 89% de los casos al gen de p15^{INK4b} y en el 67% al gen de la MTAP (10). En 50 adenocarcinomas de endometrio se hallaron deleciones parciales o totales del gen de la MTAP en un 14% de los casos (11). En 50 casos de cáncer de pulmón de células pequeñas se observó una deleción homocigótica del exon 8 de la MTAP en el 38% de los casos y una deleción homocigótica del exon 1α de p16^{INK4a} en el 18% (12). Hasta el presente, sólo existen dos referencias bibliográficas relacionadas con tumores de origen mesenquimatoso, ambas en líneas celulares procedentes de condrosarcomas mixoides. En ellos se ha hallado una pérdida asociada del gen de la MTAP y de los genes supresores de tumores p16^{INK4a} y p15^{INK4b} (13, 14).

La importancia de esta enzima radica en que la pérdida de esta vía metabólica confiere un aspecto diferencial en lo que respecta a la sensibilidad a los quimioterápicos. Así, la deleción del gen de la MTAP puede sensibilizar a estas células a la acción de los inhibidores de la síntesis *de novo* de las purinas, vía metabólica frecuentemente utilizada por ciertos quimioterápicos (Figura 1). En el caso del metotrexato, las células que no tienen delecionadas el gen de la MTAP tienen menor sensibilidad al citostático. Por el contrario, las células con deleción en este gen tienen una relativa mayor sensibilidad al metotrexato (9, 15). Otra característica de esta vía es la posibilidad de realizar tratamientos selectivos de las células tumorales. Las células normales no neoplásicas, las cuales intrínsecamente presentan el gen de la MTAP, podrían ser protegidas de la toxicidad de los quimioterápicos que actúan sobre la vía de la síntesis *de novo* de las purinas, al añadir el sustrato de la enzima (5). Esta característica ayudaría a diseñar tratamientos específicos exclusivamente para las células tumorales, evitando en lo posible el daño de las células sanas.

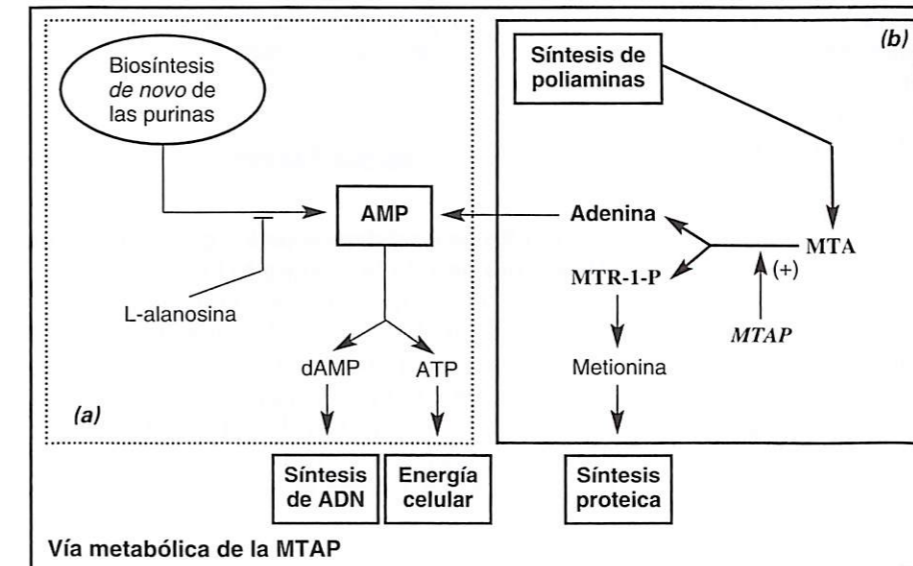


Figura 1. Vía metabólica de la MTAP. (a) La biosíntesis *de novo* del AMP se muestra en el lado izquierdo del diagrama. Esta vía es objetivo para diferentes agentes quimioterápicos, incluida la L-alanosina. La vía de salvamento del AMP se muestra en el lado derecho (b) del diagrama. La MTA es escindida en adenina y en MTR-1-P por la MTAP. La adenina es reciclada a AMP por la adenosinfosforilasa. La MTR-1-P es convertida en metionina. AMP = adenosin monofosfato; MTAP = metiltioadenosina fosforilasa; MTA = 5'-metiltioadenosina; MTR-1-P = metiltioribosa-1-fosfato.

Por tanto, estudiar la incidencia de alteraciones en el *locus* 9p21 en los osteosarcomas es importante porque permitiría clasificar a los pacientes con este tipo de tumor en aquellos con alteración en el gen de la MTAP de los que no lo son. Esta clasificación podría permitir diferenciar a los pacientes con mayor susceptibilidad a los quimioterápicos que actúan en la vía de la síntesis *de novo* de las purinas (como es el caso del metotrexato); podría permitir la aplicación de nuevos fármacos, como es el caso de la L-alanosina; y podría permitir el tratamiento selectivo de las células tumorales, al estar indemne la vía del gen de la MTAP en las células sanas. Si bien en los osteosarcomas existen trabajos que abordan el estudio de los genes del *locus* INK4 p15^{INK4b} y p16^{INK4a} (16, 17), hasta el presente no existe ninguno que analice la incidencia de su co-deleción con el gen de la MTAP ni las implicaciones funcionales que ello conlleva. Por ello, el objetivo del presente proyecto es estudiar en células de osteosarcomas el estatus de la región cromosómica 9p21 y cómo afecta a la conducta tumoral.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de la co-deleción de los genes del *locus* 9p21: tras extracción del DNA genómico en las líneas celulares y en las muestras de los pacientes, se evaluará la incidencia de deleciones mediante PCR con ³²P, electroforesis en gel de poliacrilamida y exposición del gel a un film ra-

diográfico. Para corroborar si la deleción es en homocigosis se practicará una RT-PCR semicuantitativa.

Estudio mutacional de los genes del *locus* 9p21: utilizando los mismos productos obtenidos en la ³²P-PCR se estudiará la incidencia de patrones de movilidad anómala en los geles de SSCP.

Estudio de la transcripción del DNA: para ello se extraerá en RNA total y se medirán los niveles de RNA mensajero de la MTAP en muestras de osteosarcoma en el momento del diagnóstico mediante RT-PCR semicuantitativa. A partir del RNA total se obtendrá el DNA complementario para los genes objeto del estudio mediante una transcripción reversa. Tras marcar las muestras con el isótopo ³²P se amplificarán los genes a estudiar mediante una PCR. Con los productos radiactivos de la PCR se correrá una electroforesis. El nivel de expresión del gen se calculará en relación a la expresión del gen de la β-actina, que servirá como control.

Estudio de la expresión proteica: tras la extracción de las proteínas totales de las células tumorales se realizará un Western específico para la proteína regulada por el gen de la MTAP. Para corroborar estos resultados, se realizará un estudio inmunohistoquímico en preparaciones histológicas procedentes de pacientes.

Estudios de citotoxicidad: para comprobar el papel del gen de la MTAP sobre la quimiosensibilidad, elegimos dos líneas celulares que difieren en el estatus del gen de la MTAP: HOS (MTAP^{-/-}), la cual tiene una deleción homocigótica para este gen, y la U2OS (MTAP^{+/+}), la cual es una línea sil-

vestre para este gen. La respuesta terapéutica para la L-alanosina (IC₅₀) será evaluada mediante un ensayo de citotoxicidad. Las células serán tratadas con L-alanosina en un rango de concentración entre 640 nM y 400 μM. La inhibición del crecimiento celular será evaluado mediante ensayo con XTT/PMS tras 72 horas de cultivo y expresado como porcentaje de supervivencia. El análisis estadístico se determinará mediante una t-de Student.

Estudio de correlación entre los parámetros biológicos y los clínicos: los resultados obtenidos en los apartados anteriores serán a continuación correlacionados con los datos clínicos mediante un estudio a doble ciego con el fin de evaluar el significado pronóstico de cada variable biológica.

La evaluación estadística se realizará mediante una chi-cuadrada (χ²).

RESULTADOS

Estudio de co-delección de los genes del locus INK4 y del gen de la enzima MTAP. Al estudiar en el DNA genómico la presencia de regiones delecionadas, se observó en 36 de los 96 pacientes con osteosarcoma (37,5%) una delección de al menos uno de los exones del gen de la MTAP (los datos están resumidos en la Tabla I). Un gel representativo para el exon 6 se muestra en la Figura 2. Igualmente, en una de las tres líneas celulares

TABLA I. Resumen de la delección génica y expresión de MTAP

Caso #	PCR*	RT-PCR**	IHQ***	Caso #	PCR*	RT-PCR**	IHQ***	Caso #	PCR*	RT-PCR**	IHQ***
1	5, 6, 7	-	-	33	+			65	+	+	+ / ++
2	2, 4, 5, 6, 7	-	-	34	7	-	-	66	+	+	+++
3	+	+	+++	35	+			67	+	+	+ / ++
4	5, 6, 7	-	-	36	+	+	+++	68	+		
5	+	+	+++	37	+			69	3, 5		
6	5, 6, 7			38	+	+	+++	70	3, 4, 5, 7		
7	4, 5, 6, 7			39	+	+	+++	71	7		
8	+	+	+++	40	+	+	+++	72	3, 5, 7		
9	2, 6, 7	-	-	41	+	+	+++	73	4, 6, 7		
10	+			42	3,	-	-	74	6		
11	+			43	3,	-	-	75	6		
12	6, 7			44	+			76	3, 7		
13	+			45	5,			77	5, 7		
14	+			46	+	+	+ / ++	78	3, 7		
15	+			47	4,			79	3, 5, 7		
16	+	+	+++	48	+	+	+++	80	+		
17	+	+	+++	49	+	+	+++	81	+		
18	+	+	+++	50	+			82	+		
19	2, 4	-	-	51	2,	-	-	83	+		
20	5	-	-	52	3,			84	+		
21	+	+	+++	53	3,			85	+		
22	+			54	3,			86	+		
23	+	+	+++	55	2, 3, 4, 7	-	-	87	+		
24	+	+	+++	56	+			88	+		
25	7	-	-	57	2, 3,			89	+		
26	+			58	2, 3,			90	+		
27	+	+	+++	59	3,	-	-	91	+		
28	+	+	+++	60	2,	-	-	92	+		
29	+	+	+++	61	+			93	+		
30	+			62	+			94	+		
31	+			63	+	+	+++	95	+		
32	2, 4, 6, 7			64	+	-	-	96	+		

* Los números indican el exón delecionado, + no deleción; ** expresión presente, - expresión ausente; *** + / ++ expresión proteica débil/moderada, +++ expresión proteica fuertemente positiva, - no expresión proteica

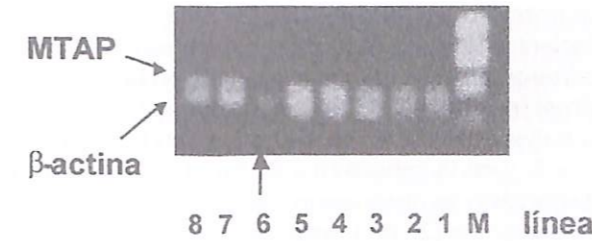


Figura 2. Análisis del DNA genómico mediante PCR en muestras de pacientes con osteosarcoma. En cada línea se representan los productos de PCR para la MTAP y la β-actina. En la línea 6 hay una ausencia clara del producto de la MTAP. MTAP = metitoadenosina fosforilasa; M = marcador de DNA.

res (HOS) se observó una delección en todos los exones del gen de la MTAP. En el locus INK4 se observó en el exon 1 del gen supresor de tumores p15^{INK4b} tres casos de 20 que presentaban una delección del gen de la MTAP (14,3%) y dos casos de 20 sin delección del gen de la MTAP (10%). En el caso del gen de la p16^{INK4a} no se observó co-delección con el gen de la MTAP.

Estudio mutacional de los genes del locus 9p21. En el estudio mutacional practicado mediante análisis de SSCP no se observaron alteraciones mutacionales en los genes estudiados.

Análisis de la expresión del RNA del MTAP. En una subpoblación de 20 casos de osteosarcoma analizados que presentaban el gen de la MTAP intacto, se observó expresión del mRNA de la MTAP mediante RT-PCR semicuantitativa. En otro subgrupo de 20 casos, en los que se observó una delección del gen de la MTAP, la expresión del mRNA de la MTAP no se pudo observar utilizando la misma técnica. En la línea celular con delección en el gen de la MTAP (HOS) no se observó mRNA de la MTAP. Estos resultados están detallados en la Tabla I y en la Figura 3.

Estudio de la expresión proteica. Mediante tinción inmunohistoquímica en los casos en los que el gen de la MTAP estaba intacto se observó una intensa tinción citoplasmática en 22 casos (54%) y moderada/débil en tres casos (7%) (Tabla I). En 15 osteosarcomas (39%) analizados en los que se observó delección del gen de la MTAP, no se observó expresión proteica mediante el estudio inmunohistoquímico. En la línea celular con delección del gen de la MTAP (HOS) no se observó expresión proteica cuando se realizó el Western-blot (Figura 4).

Estudio de citotoxicidad. Al estudiar el efecto de la presencia o ausencia de la proteína MTAP sobre la quimiosensibilidad mediante el ensayo

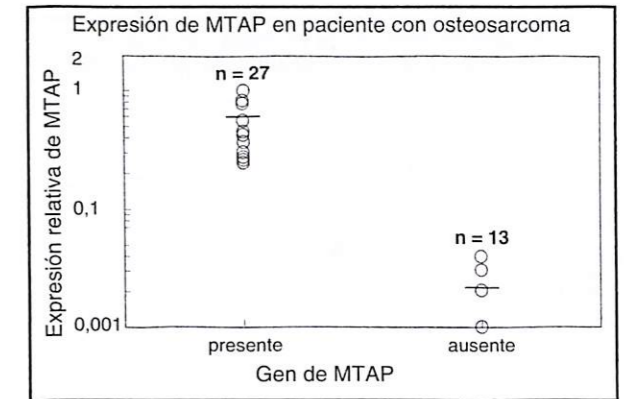


Figura 3. RT-PCR semicuantitativa para MTAP en muestras de pacientes con osteosarcoma. Se observa mayor expresión relativa de MTAP en las muestras que tenían intacto el gen de la MTAP.

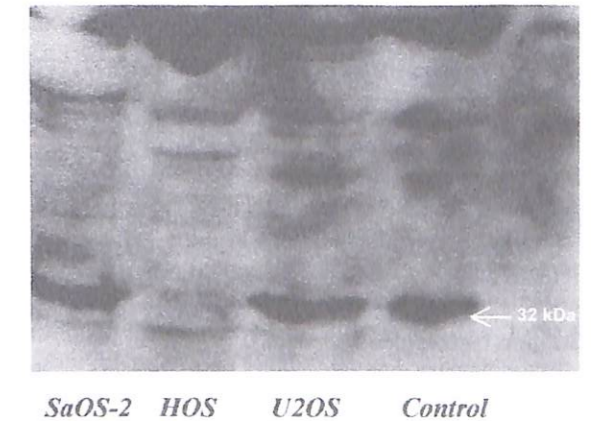


Figura 4. Western-blot en líneas celulares de osteosarcoma. En la línea celular HOS, la cual presenta ausencia del gen de la MTAP y no hay expresión de mRNA, tampoco se observó expresión proteica.

de citotoxicidad, se observó que en la línea celular con delección homocigótica para el gen de la MTAP (HOS) la dosis letal media (IC₅₀) fue entre cinco y diez veces menor que en la línea celular silvestre (U2OS) (Figura 5).

Estudio de correlación entre los parámetros biológicos y los clínicos. Los datos clínicos se hallan resumidos en la Tabla II. De los 96 casos, 44 fueron varones y 52 mujeres (relación V:M 1:1,2). Los osteosarcomas fueron subclassificados como osteoblástico (n = 52), condroblástico (n = 27), fibroblástico (n = 5), rico en células gigantes (n = 3), telangiectático (n = 2) o mixto (n = 7). En 51 pacientes, los especímenes fueron obtenidos del fo-

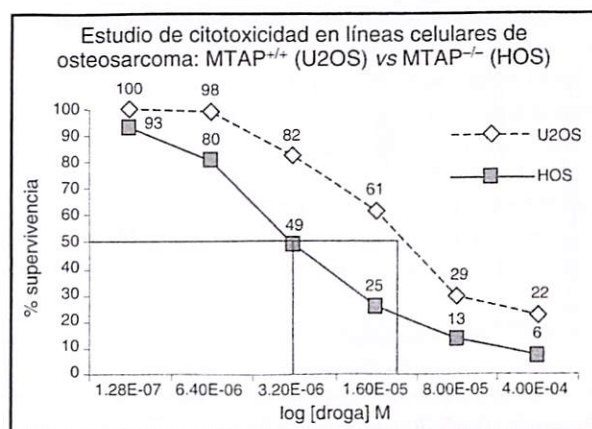


Figura 5. Ensayo de citotoxicidad. El IC50 en la línea celular MTAP-negativa (HOS) tras tratamiento con L-alanosina fue diez veces menor que en las células MTAP-positivas (U2OS).

TABLA II. Características clínicas de los pacientes con osteosarcoma

Sexo:	
Varón	44 (45,6%)
Mujer	52 (54,4%)
Edad:	
< 10 años	44 (45,6%)
10-20 años	34 (35,3%)
> 20 años	18 (19,1%)
Subtipo histológico:	
Osteoblástico	52 (54,6%)
Condrolástico	27 (27,3%)
Fibrolástico	5 (5,4%)
Células gigantes	3 (3,6%)
Mixto	7 (7,2%)
Tipo de espécimen:	
Primario	51 (53,0%)
Recurrente	30 (31,3%)
Metástasis	15 (15,7%)
Sitio primario:	
Fémur distal	44 (45,8%)
Tibia proximal	18 (18,7%)
Húmero proximal	14 (14,6%)
Pelvis	12 (12,5%)
Pie	3 (3,2%)
Columna	2 (2%)
Cabeza	3 (3,2%)
Metástasis al diagnóstico:	
Presente	24 (25,0%)
Ausente	72 (75,0%)
Clasificación de Huvos:	
Grado I	12 (12,7%)
Grado II	23 (23,6%)
Grado III	23 (23,6%)
Grado IV	10 (10,9%)

co primario, en 30 casos de las recidivas y en 15 pacientes del foco metastásico. Los tumores se localizaron en el fémur distal ($n = 44$), en la tibia proximal ($n = 18$), en el húmero proximal ($n = 14$), en la pelvis ($n = 12$), en el pie ($n = 3$), en la columna ($n = 2$) y en la cabeza ($n = 3$). En el momento del diagnóstico se observaron metástasis distantes en 24 pacientes (25,0%), estando ausente en 72 pacientes (75,0%). La respuesta a la quimioterapia, atendiendo al sistema de gradación de Huvos, fue: grado I ($n = 12$, 12,7%), grado II ($n = 23$, 23,6%), grado III ($n = 23$, 23,6%) y grado IV ($n = 10$, 10,9%).

No se observaron correlaciones significativas entre las alteraciones genéticas en el gen de la MTAP y los datos clínicos, incluido el sexo, edad, subtipo histológico, localización del tumor primario, tipo de muestra (primario, biopsia, etc.), presencia de metástasis en el momento del diagnóstico o gradación según la clasificación de Huvos. Sin embargo, en cuatro de veinte casos (20%) en los que se disponía de muestras en el momento del diagnóstico y tras el tratamiento, se observó una diferencia en el estatus del gen de la MTAP. En todos estos casos este gen estuvo presente en el momento del diagnóstico pero se halló deletado en el momento de la cirugía definitiva o tras una recidiva.

DISCUSIÓN

Definir las diferentes alteraciones genéticas que puedan contribuir a la transformación neoplásica de las células es fundamental para mejorar nuestro entendimiento de la conducta biológica del cáncer. En este sentido, la identificación de acontecimientos genéticos específicos, tales como la amplificación de oncogenes o deleciones cromosómicas, ha incrementado significativamente el conocimiento de los mecanismos moleculares involucrados en la oncogénesis de varias neoplasias.

Se ha observado que en numerosas neoplasias humanas existen defectos estructurales en la región cromosómica 9p21. Estas alteraciones cromosómicas han sido relacionadas con cambios en la conducta clínica de estos tumores. Así, se ha hallado que la deleción homocigótica de esta región en los linfomas no-Hodgkin está asociado con la transformación histológica de bajo a alto grado de malignidad (4); y en el caso de las leucemias T del adulto está asociado con la progresión de la enfermedad de la forma crónica a la aguda (10). En líneas celulares de osteosarcoma, de cinco de ocho casos (62,5%) se han hallado de-

lecciones de ambos genes supresores de tumores p15^{INK4B} y p16^{INK4a} (16); y en muestras de pacientes con osteosarcoma se ha hallado alteración en p16^{INK4a} o amplificación de CDK4 en el 22% de los casos (17). Sin embargo, no se conocen estudios previos en pacientes con osteosarcoma que hayan estudiado la codeleción del gen de la MTAP con los del *locus* INK4.

En nuestro estudio, el análisis de ADN genómico mediante PCR mostró deleción de al menos un exón del gen de la MTAP en el 37,5% de las muestras de los pacientes, y en una de las tres líneas celulares de osteosarcoma. Esta proporción de deleciones es similar a las encontradas en otros tumores (1, 9). En los genes del *locus* INK4 sólo hallamos codeleción del gen de la MTAP con el exón 1 de p15^{INK4b}, pero no con p16^{INK4a}, el cual no se halla contiguo al de la MTAP. Nuestros hallazgos encontrarían justificación sólo si atendiésemos a los hallazgos publicados recientemente por Schmidt y col. (18), que describen la presencia de un nuevo gen supresor de tumores, aún por definir, fusión de los exones *upstream* al exón 1 de p15^{INK4b} con los cuatro primeros exones del gen de la MTAP. Tras la extracción del ARN, se cuantificó la expresión mediante RT-PCR en un subgrupo de cuarenta pacientes y en las tres líneas celulares. En todos los casos en los que en el ADN genómico se observó una deleción del gen de la MTAP no se observó igualmente expresión del mRNA. La expresión proteica, analizada mediante inmunohistoquímica y Western-blot en el mismo subgrupo de pacientes en los que se analizó el mRNA, mostró resultados coherentes con la expresión del mRNA. Estos datos indicaban que la pérdida de este gen se estaba realizando en homocigosis. A pesar del pequeño número de casos, los datos clínicos mostraron una relación entre la deleción del gen de la MTAP y la progresión de la enfermedad. Estos resultados están de acuerdo con los de Dreyling *et al.* (4) y de Hori *et al.* (10), los cuales hallaron una asociación entre los cambios genéticos en el estatus del gen de la MTAP con el empeoramiento de la enfermedad en las leucemias y linfomas, respectivamente. Mediante el estudio de citotoxicidad pudimos comprobar que la ausencia del gen hacía las células más dependientes de la vía de la síntesis *de novo* de las purinas, aumentando con ello la eficacia terapéutica de ciertos quimioterápicos. Esto apoya nuestra hipótesis de que las deleciones observadas acarrearán alteraciones funcionales.

En los osteosarcomas, la introducción de quimioterapia coadyuvante hace más de dos décadas ha mejorado hasta un 70% el número de pa-

cientes que se curan de esta enfermedad. Sin embargo, en ensayos clínicos en los que se han usado nuevas drogas no han logrado aumentar la supervivencia. Por ello, con el propósito de mejorar el tratamiento del osteosarcoma, es necesario identificar características biológicas explotables terapéuticamente. En este sentido, las células cancerosas desprovistas del gen de la MTAP no son capaces de salvar la adenina a partir de su sustrato, y además son más dependientes de la síntesis *de novo* de las purinas, al hacer a las células más sensibles a los inhibidores de la síntesis *de novo* de las purinas, como el metotrexato (6, 9), o como la L-alanosina. La alta tasa de deleción de MTAP en osteosarcomas es consistente con la actividad del metotrexato observada en esta enfermedad y puede parcialmente explicar por qué el metotrexato es eficaz en el tratamiento de esta enfermedad. Tal diferencia metabólica concreta entre las células normales y las cancerosas podría ser explotada para mejorar el tratamiento de algunos tumores. Por ello, la evaluación del estatus del gen de la MTAP en los cánceres puede tener un valor diagnóstico y terapéutico (10).

En este manuscrito hemos demostrado que una proporción significativa de tumores tienen deleciones en el gen de la MTAP. Estas deleciones hacen a las células más sensibles a los inhibidores de la biosíntesis de las purinas. Algunas drogas que específicamente inhiben la síntesis *de novo* de las purinas han sido o están siendo estudiadas, como es el caso de la L-alanosina. La alta incidencia de deleciones del gen de la MTAP en osteosarcoma y el limitado número de agentes efectivos en el tratamiento de esta enfermedad sugieren el uso de estos fármacos en ensayos clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

- MEYERS P A, GORLICK R. Osteosarcoma. *Ped Clin N Amer.* 1997; 44: 973-990.
- PERRY A, NOBORI T, RU N, ANDERL K, BORELL T J, MOHAPATRA G, FEUERSTEIN B G, JENKINS R B, CARSON D A. Detection of p16 gene deletions in gliomas: a comparison of fluorescence in situ hybridization (FISH) versus quantitative PCR. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1997; 56 (9): 999-1008.
- TRAN P T, HORI H, HORI Y, OKUMURA K, KAGOTANI K, TAGUCHI H, CARSON D A, NOBORI T. Molecular cloning of the human methylthioadenosine phosphorylase processed pseudogene and localization to 3q28. *Gene.* 1997; 186 (2): 263-269.
- NOBORI T, TAKABAYASHI K, TRAN P, ORVIS L, BATOVA A, YU A L, CARSON D A. Genomic cloning of

- methylthioadenosine phosphorylase: a purine metabolic enzyme deficient in multiple different cancers. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93 (12): 6203-6208.
5. BATOVA A, DICCIANNI M B, OMURA-MINAMISAWA M, YU J, CARRERA C J, BRIDGEMAN L J, KUNG F H, PULLEN J, AMYLOM M D, YU A L. Use of alanosine as a methylthioadenosine phosphorylase-selective therapy for T-cell acute lymphoblastic leukemia in vitro. *Cancer Res*. 1999; 59 (7): 1492-1497.
 6. HORI Y, HORI H, YAMADA Y, CARRERA C J, TOMONAGA M, KAMIHIRA S, CARSON D A, NOBORI T. The methylthioadenosine phosphorylase gene is frequently co-deleted with the p16INK4a gene in acute type adult T-cell leukemia. *Int J Cancer*. 1998; 75 (1): 51-56.
 7. BATOVA A, DICCIANNI M B, NOBORI T, VU T, YU J, BRIDGEMAN L, YU A L. Frequent deletion in the methylthioadenosine phosphorylase gene in T-cell acute lymphoblastic leukemia: strategies for enzyme-targeted therapy. *Blood*. 1996; 88 (8): 3083-3090.
 8. DREYLING M H, BOHLANDER S K, LE BEAU M M, OLOPADE O I. Refined mapping of genomic rearrangements involving the short arm of chromosome 9 in acute lymphoblastic leukemias and other hematologic malignancies. *Blood*. 1995; 86 (5): 1931-1938.
 9. CHEN Z H, ZHANG H, SAVARESE T M. Gene deletion chemoselectivity: codeletion of the genes for p16(INK4), methylthioadenosine phosphorylase, and the alpha- and beta-interferons in human pancreatic cell carcinoma lines and its implications for chemotherapy. *Cancer Res*. 1996; 56 (5): 1083-1090.
 10. STADLER W M, OLOPADE O I. The 9p21 region in bladder cancer cell lines: large homozygous deletion inactivate the CDKN2, CDKN2B and MTAP genes. *Urol Res*. 1996; 24 (4): 239-244.
 11. WONG Y F, CHUNG T K, CHEUNG T H, NOBORI T, CHANG A M. MTAP gene deletion in endometrial cancer. *Gynecol Obstet Invest*. 1998; 45 (4): 272-276.
 12. SCHMID M, MALICKI D, NOBORI T, ROSENBAACH M D, CAMPBELL K, CARSON D A, CARRERA C J. Presence of methylthioadenosine phosphorylase (MTAP) in hematopoietic stem/progenitor cells: its therapeutic implication for MTAP (-) malignancies. *Oncogene*. 1998; 17 (20): 2669-2675.
 13. JAGASIA A A, BLOCK J A, QURESHI A, DÍAZ M O, NOBORI T, GITELIS S, IYER A P. Chromosome 9 related aberrations and deletions of the CDKN2 and MTS2 putative tumor suppressor genes in human chondrosarcomas. *Cancer Lett*. 1996; 105 (1): 91-103.
 14. JAGASIA A A, BLOCK J A, DÍAZ M O, NOBORI T, GITELIS S, INEROT S E, IYER A P. Partial deletions of the CDKN2 and MTS2 putative tumor suppressor genes in a myxoid chondrosarcoma. *Cancer Lett*. 1996; 105 (1): 77-90.
 15. CHEN Z H, OLOPADE O I, SAVARESE T M. Expression of methylthioadenosine phosphorylase cDNA in p16-, MTAP- malignant cells: restoration of methylthioadenosine phosphorylase- dependent salvage pathways and alterations of sensitivity to inhibitors of purine de novo synthesis. *Mol Pharmacol*. 1997; 52 (5): 903-911.
 16. TSUCHIYA T, SEKINE K-I, HINOHARA S-I, NAMIKI T, NOBORI T, KANEKO Y. Analysis of the p16INK4, p14ARF, p15, TP53, and MDM2 genes and their prognostic implications in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 2000; 120: 91-98.
 17. NIELSEN G P, BURNS K L, ROSENBERG A E, LOUIS D N. CDKN2A gene deletions and loss of p16 expression occur in osteosarcoma that lack RB alterations. *Am J Pathol*. 1998; 153: 159-163.
 18. SCHMID M, SEN M, ROSENBAACH M D, CARRERA C J, FRIEDMAN H, CARSON D A. A methylthioadenosine phosphorylase (MTAP) fusion transcript identifies a new gene on chromosome 9p21 that is frequently deleted in cancer. *Oncogene*. 2000; 19: 5747-5754.

Relación entre áreas de trabajo y efectos a la salud en una empresa minera de Venezuela

Relationship between working areas and health effects in a gold mining industry in Venezuela

Centro de Investigaciones Toxicológicas (CITUC)
Universidad de Carabobo

Rodríguez M.
Rojas M.
Squillante G.

RESUMEN

Se estudió una empresa minera venezolana para identificar la contribución de sus áreas laborales en las posibles patologías de sus trabajadores. Se investigaron 95 trabajadores pertenecientes a nueve áreas de trabajo específicas, con más de seis años en la empresa. Fueron evaluados mediante encuesta clínica/ocupacional y monitoreo biológico de plomo y zinc en sangre (Pb-S, Zn-S) y mercurio (Hg) en orina (Hg-O). Sólo ocho áreas (88,8%) mostraron valores de Zn-S con niveles significativamente superiores al límite permisible (LP) ($p < 0,01$). No se encontró asociación significativa entre las variables signos/síntomas y edad. Se encontró una relación significativa, negativa ($r = -0,242$; $p \leq 0,05$) entre Pb-S y edad. Aunque no se encontraron signos/síntomas específicos de sobreexposición a Zn, Pb y/o Hg, 75, 7 y 1 trabajadores resultaron con niveles de Zn-S, Pb-S y Hg-O respectivamente, superiores al LP. A pesar de la exposición ocupacional a estos metales, los signos/síntomas reportados por los trabajadores no se encontraron significativamente asociados con los parámetros químicos estudiados, a excepción del Zn-S, en cuatro áreas, y los más altos índices de Hg-O en el área de fundición. Aunque estos sean nuestros resultados, la presencia de Hg siempre preocupa por los altos índices de consumo de pescado en estas poblaciones y sus posibles efectos de exposición crónica. Se recomienda a la empresa incluir en sus programas de salud ocupacional la aplicación de indicadores biológicos de exposición y de efectos precoces, así como el monitoreo ambiental de los metales en estudio para una correcta evaluación de la exposición ocupacional.

Palabras clave: Áreas laborales, minería del oro, salud ocupacional, monitoreo biológico.

Rodríguez M, Rojas M, Squillante G
Relación entre áreas de trabajo y efectos a la salud en una empresa minera de Venezuela
Mapfre Medicina, 2003; 14: 19-25

Correspondencia:

M. Rodríguez
Calle 144 n.º RIO-211 La Ceiba
Valencia (Venezuela)
E-mail: cituc@telcel.net.ve

ABSTRACT

A gold mining industry in Venezuela was studied to identify the relationship between the specific working areas and workers health effects. Ninety-five subjects having more than six years at the industry were studied, from nine occupational areas. The evaluation was based on a clinical/occupational questionnaire and biological monitoring of blood lead and zinc (B-Pb and B-Zn) and mercury in urine (U-Hg). Eight areas showed B-Zn levels significantly higher than the permissible level (PL) ($p < 0.01$). No significant relationship was found between signs/symptoms and age but we found a significant negative, relationship between male levels of Pb-S and age ($r = -0.242$; $p < 0.05$). Although specific Zn, Pb and/or Hg overexposure signs/symptoms were not found, 75, 7 and 1 individuals resulted with B-Zn, B-Pb and U-Hg respectively, higher than PL. In spite of the occupational exposure to these metals, signs/symptoms reported were not significantly associated with the analytical parameters studied, except for B-Zn in four areas, and the highest U-Hg levels were at the «smelting» area. Even though these results are not alarming, the presence of Hg is always of concern as this population diet is mostly based on fish probably contaminated. Recommendations to the manager of the industry were given such as the design of further studies with early biomarkers and environmental monitoring of the metals for the purpose of a proper occupational exposure evaluation.

Key words: Working areas, gold mining, occupational health, biological monitoring.

Rodríguez M, Rojas M, Squillante G
Relationship between working areas and health effects in a gold mining industry in Venezuela
Mapfre Medicina, 2003; 14: 19-25

Fecha de recepción: 27 de noviembre de 2001

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se ha producido un gran incremento de la actividad minera en países de Sudamérica, especialmente en Venezuela, Colombia y en la región amazónica de Brasil (1). Son múltiples las sustancias utilizadas en el proceso productivo del oro y sus respectivos desechos a las que los trabajadores están expuestos: mercurio (amalgamación), cianuro, sales de plomo (en las fases de fundición, calcinación y amalgamación), zinc (utilizado en forma de «virutas» que, al someterse a calentamiento, desprenden vapores a los cuales se expone el trabajador), hidróxido de cal, etc. (2). Además, las «colas» en el procesamiento son puntos críticos con altas concentraciones de arsénico, plomo (Pb), cobre y mercurio (Hg) (3). El impacto a la salud humana, así como al ambiente que se derivan del uso del Hg, han sido suficientemente estudiados y reportados en la literatura (1, 4-7).

En Venezuela, la actividad minera se encuentra dividida en dos sectores industriales: el empresarial, que puede ser privado o gubernamental, y el perteneciente a la economía informal, constituida por gran parte de nuestros mineros. La industria privada, en términos de protección a la salud y al ambiente, tiene como ventaja para el trabajador que presenta mayor supervisión de las condiciones de seguridad en el proceso productivo, permite un seguimiento de las mismas y está más controlada en relación a la protección al ambiente.

Con el fin de obtener una información fiable sobre la posible contribución de las diversas áreas de trabajo de una de estas empresas mineras, y las potenciales patologías ocupacionales de sus trabajadores se contrataron los servicios del Centro de Investigaciones Toxicológicas de la Universidad de Carabobo (CITUC), en términos de asesoría y análisis toxicológicos. Dicha empresa (que llamaremos «A» para efectos de confidencialidad) se encuentra ubicada en el estado Bolívar y representa el prototipo de riesgo laboral de empresas mineras, de carácter privado, similares. Basándonos en la hipótesis de que las características de exposición del personal en estudio varían dependiendo de cada área en particular, el objetivo del presente estudio fue identificar, con un grado de confiabilidad, la contribución de cada una de las áreas laborales de la empresa «A», en las posibles patologías que presenten los trabajadores de la misma, interpretando los resultados derivados de los instrumentos utilizados para recolección de datos, con especial énfasis en los datos

sobre monitoreo biológico de Hg, Pb y zinc (Zn). De esta manera, la empresa evaluaría las condiciones de exposición laboral de su personal, implementando programas de prevención laboral adecuadamente ajustados a la exposición según grupos.

METODOLOGÍA

La investigación realizada fue descriptiva de corte transversal. La participación en el estudio fue una decisión limitada al interés de la gerencia de la empresa y previo el consentimiento de los trabajadores involucrados.

Muestra

Estuvo constituida por el total de trabajadores de la empresa envueltos en actividad minera, siendo 95. De éstos, 85 (89,47%) eran del sexo masculino y 10 (10,53%) del femenino. El promedio de edad fue de 34,62 años, rango 21-55 años y una desviación estándar (DS) de 7,90 años. Todos habían trabajado en dicha empresa por más de seis años consecutivos y estaban distribuidos en nueve áreas de trabajo específicas (Tabla I). El estudio fue realizado en el mes de noviembre de 1999.

TABLA I. Distribución del personal estudiado según área de trabajo y sexo

Área	Hombres	% (*)	Mujeres	% (*)	Total
Laboratorio	28	32,96	8	80	36
Planta	19	22,37	1	10	20
Fundición	5	5,88	1	10	6
Molienda	9	10,58			9
Trituración	6	7,05			6
Filtración	3	3,52			3
Espesadores	5	5,88			5
Supervisión	5	5,88			5
Mantenimiento**	5	5,88			5
Total	85	100	10	100	95

* Porcentajes de acuerdo al total de trabajadores evaluados (hombres y/o mujeres).

** Incluye: electricidad, limpieza, mecánica.

Instrumentos de recolección de datos

Encuesta clínica/ocupacional

Aplicada a los 95 trabajadores de la muestra por la gerencia médica de la empresa. De allí se obtuvo información sobre datos personales, familiares, historia clínica/ocupacional, área de trabajo y estilos de vida relevantes a la salud (hábito alcohólico y tabáquico).

Análisis toxicológicos

Muestreo: un experto del CITUC se trasladó a la sede de la empresa para la respectiva toma de las muestras biológicas (sangre venosa y orina puntual), recogidas a todos los individuos en estudio. El muestreo se realizó en dos días consecutivos (simultáneo a la administración de la encuesta personal). Estas muestras se prepararon para su traslado aéreo a la sede de nuestro Centro, donde se mantuvieron refrigeradas a 4 °C hasta el momento del análisis.

Análisis: todos los análisis fueron efectuados en el laboratorio del CITUC, en Valencia. La exposición a Hg, Pb y Zn fue evaluada mediante monitoreo biológico, determinándose la concentración de Hg en orina (Hg-O), Pb en sangre (Pb-S) y Zn en sangre (Zn-S), en todas las muestras.

Técnicas empleadas: para Hg-O se utilizó la técnica de espectrofotometría de absorción atómica (AA) de vapor frío, en un equipo MAS 50, según el método 116, «Mercury in Urine», de Donald Robbins (8). Para Pb-S se utilizó AA a la llama según el método 8003 de NIOSH (9). Para los análisis de Zn-S se contrató un laboratorio privado de la localidad, el cual utilizó igualmente AA a la llama. El control de calidad externo fue realizado como sigue: Hg-O, Programa Interlaboratorio de Control de Calidad, Consejería de Industria, Turismo, Trabajo y Comunicación del Gobierno de Cantabria, Santander (Cantabria), España, y Pb-S, Programa Interlaboratorio de Control de Calidad, Departamento de Economía, Hacienda y Empleo del Gobierno de Aragón, Zaragoza, España. El contenido de creatinina en orina (creat.-O), utilizado para la corrección de Hg, se determinó usando el método de Jaffe modificado (10).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se usó el paquete Statistical Package for Social Sciences (SPSS ver-

sión 9). Los datos se resumieron en cuadros y gráficos apropiados, utilizando para ello frecuencias absolutas y relativas. Se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión, así como las medidas de asociación y pruebas de significación estadística (Chi 2, t de Student) pertinentes a cada caso. La interdependencia fue explorada usando análisis de regresión entre las edades de los trabajadores y los niveles de Hg-O, Pb-S, Zn-S y entre los síntomas reportados y las diferentes áreas de trabajo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las áreas y la distribución del personal estudiado se observan en la Tabla I. La descripción de las áreas es como sigue: **planta:** parte de la empresa donde se encuentran las diferentes áreas; **supervisión:** personal encargado de vigilar áreas y procesos; **laboratorio:** análisis de muestras obtenidas durante el proceso; **mantenimiento:** preservación y reparación de partes, instrumentales, eléctricas, mecánicas y de limpieza.

En el orden de proceso: **trituration:** reducción de rocas a partículas; **molienda:** obtención de partículas de diámetro muy pequeño a partir de la piedra; **espesadores:** concentración del material obtenido en molienda; **filtración:** liberación por cianuro del oro contenido en la arena y posterior filtración, y **fundición:** quemado a altas temperaturas donde se separa la escoria del oro.

Fueron reportados 17 (17,89%) fumadores, todos del sexo masculino. Cincuenta y siete (60%) de los trabajadores refirieron consumir licor, de los cuales 50 (87,71%) pertenecen al sexo masculino y 7 (12,29%) al femenino. Los datos recogidos en la historia referentes al uso de alcohol no son concluyentes, pero se observó que bebidas de alto contenido alcohólico son fácilmente adquiridas en las licorerías de la zona.

Los valores promedio de Hg-O, Pb-S y Zn-S, obtenidos según sexo y área, se reportan en las Tablas II y III. Al tratar de establecer una relación entre éstos con las diferentes áreas evaluadas, se determinó que sólo se encontraron niveles superiores al LP en los promedios de Zn-S, en un total de ocho áreas (88,88%), determinándose 75 sujetos con concentraciones significativamente superiores al LP distribuidos en los departamentos de laboratorio, planta, fundición y molienda (Tabla III). Igualmente se observaron niveles superiores al LP en Pb-S (siete sujetos) y sólo una mujer resultó con niveles de Hg-O que exceden los límites establecidos por la ACGIH (11). En este senti-

TABLA II. Valores promedio (X) de Pb-S (ug/dl) y Hg-O (ug/g creat.) del personal estudiado según sexo y áreas laborales

Área	Hombre		Mujer		Total		Rango
	n	X	n	X	n	X ± S	
Laboratorio	28	16,96	8	27,62	36	19,33 ± 11,89	5-60
Planta	19	14,57	1	29,00	20	15,30 ± 6,89	0-29
Fundición	5	13,60	1	7,00	6	12,50 ± 7,39	7-27
Molienda	9	19,44			9	19,44 ± 17,40	0-61
Trituración	6	12,83			6	12,83 ± 7,85	7-27
Filtración	3	19,00			3	19,00 ± 7,81	14-28
Espesadores	5	12,20			5	12,20 ± 3,11	7-15
Supervisión	5	9,80			5	9,80 ± 3,49	4-13
Mantenimiento	5	23,80			5	23,80 ± 13,06	0-61
Total	85	15,97	10	25,70	95	17,00 ± 10,48	0-61

Área	Hombre		Mujer		Total		Rango
	n	X	n	X	n	X ± S	
Laboratorio	28	1,75	8	4,18	36	2,29 ± 3,18	0-17,25
Planta	19	6,58	1	ND	20	6,25 ± 8,78	0-31,83
Fundición	5	6,06	1	38,63	6	11,49 ± 16,02	0-38,63
Molienda	9	1,51			9	1,51 ± 0,96	0,48-3,36
Trituración	6	1,84			6	1,84 ± 1,34	0-3,43
Filtración	3	1,15			3	1,15 ± 1,09	0-2,18
Espesadores	5	1,56			5	1,56 ± 0,78	1,05-2,94
Supervisión	5	2,08			5	2,08 ± 1,84	0,71-5,28
Mantenimiento	5	5,47			5	5,47 ± 4,57	0,96-10,60
Total	85	3,27	10	7,21	95	3,60 ± 6,46	0-38,63

ND = No detectado.

TABLA III. Valores promedio (X) de Zn-S (ug/dl) y Hg-O (ug/g creat.) del personal estudiado según sexo, áreas laborales y su asociación con sus límites permisibles (LP)

Área	Hombre		Mujer		Total		Rango
	n	X	n	X	n	X ± S	
Laboratorio	28	197,64	8	175,12	36	192,63 ± 49,80	103-340
Planta	19	188,81	1	164,00	20	187,60* ± 37,70	103-248
Fundición	5	211,00	1	197,00	6	208,00* ± 28,09	178-257
Molienda	9	201,22			9	201,22** ± 56,66	114-291
Trituración	6	182,66			6	182,66 ± 47,04	112-249
Filtración	3	232,00			3	232,00 ± 47,62	178-268
Espesadores	5	202,80			5	202,80 ± 49,91	129-256
Supervisión	5	189,00			5	189,00 ± 76,63	118-292
Mantenimiento	5	122,80			5	122,80 ± 39,37	79-108
Total	85	192,38	10	176,20	95	190,68* ± 49,58	79-340

¹ LP < 150 ug/dl.* Diferencia estadísticamente significativa superior con respecto al LP ($p < 0,01$).** Diferencia estadísticamente significativa superior con respecto al LP ($p < 0,05$).

do, nuestro trabajo difiere del de V G Petropavlovskii e I P Starovoitova IP (12), quienes encontraron niveles bajos de Zn (entre otros elementos medidos) y niveles aumentados de Pb y Hg, entre mineros del oro en Central Kolyma, Rusia. Estos explicaron, inclusive, el déficit de hierro y Zn entre estos trabajadores.

El rango de Hg-O en este estudio fue de 0-38,63 ug/g creat. encontrándose el promedio más elevado en el área de fundiciones (11,49 ug/g creat.). Este valor, aunque permisible, fue significativamente superior al promedio de Hg-O general observado en la totalidad de las áreas ($p < 0,01$). Esto era de esperarse pues los operarios de fundición se supone que tienen la exposición más intensa a Hg ya que son los que se encargan de quemar directamente la amalgama de Hg-oro. En la empresa que particularmente nos ocupa, sin embargo, esta operación no es realizada en ambientes totalmente cerrados y los mismos cuentan con sistemas de extracción relativamente eficientes para retener el vapor de Hg después del quemado. Con ello, se minimiza la exposición humana. Los trabajadores expuestos bajo estas condiciones tienen niveles de Hg urinario mucho menores que por ejemplo, los que lo queman en locales totalmente cerrados sin mecanismos de extracción/ventilación apropiados. Por otra parte, atendiendo a los parámetros que determinan el riesgo (toxicidad de la sustancia x características de exposición), se observó que el tiempo de exposición de los trabajadores de esta empresa es corto durante el día. La comparación de datos pre-

liminarios en excreción de Hg y la potencial exposición por inhalación parecen indicar una menor absorción cuando la concentración de Hg es alta y el tiempo de exposición es corto (7). Asimismo, el uso de retortas en la empresa reduce significativamente las emisiones de Hg.

Es importante hacer notar que en este trabajo se usó una muestra puntual de orina para la determinación de la concentración de Hg. La muestra ideal hubiese sido orina de 24 horas. Sin embargo, las dificultades para la recolección de la misma en el ambiente laboral, hacen que no sea factible. Las muestras de orina puntual fueron por ello, debidamente corregidas por creatinina, como se ha recomendado (13).

La presencia de signos/síntomas en los últimos seis meses se evaluó mediante el uso de una encuesta y los mismos sólo se presentaron en seis áreas de trabajo (Tabla IV). El total de personas de estas áreas suma 78. De éstas, 11 personas (14,09%) fueron positivas para signos/síntomas—aunque no específicos de intoxicación mercurial— a excepción del temblor que se reportó en un porcentaje bajo (1,28%). La ausencia de patologías consistentes con exposición mercurial era inesperada en este trabajo, sin embargo, las concentraciones encontradas de Hg-O avalan este hallazgo. Estudios previos de trabajadores expuestos a vapores de Hg describen temblor, trastornos de la coordinación, pérdida de la memoria y de la visión del color, asociados a concentraciones de Hg-O > 50 ug/g creat (14-17) y la OMS ha recomendado estándares para la evaluación de ries-

TABLA IV. Distribución de los signos/síntomas referidos por los trabajadores según las áreas de trabajo donde se encontraron

Signos/síntomas	Laboral (n = 36) ³		Planta (n = 20) ³		Filtrac. (n = 3) ³		Espesard. (n = 5) ³		Molienda. (n = 9) ³		Superv. (n = 5) ³		Total (n = 78)	
	n	% ¹	n	% ¹	n	% ¹	n	% ¹	n	% ¹	n	% ¹	n	% ²
Hipertensión			2	10									2	2,56
Dérmicos					1	33,33			2	22,22	1	20	4	5,13
Metabólicos	2	5,55											2	2,56
Fatiga									1	11,11			1	1,28
Gastropatías	1	2,77											1	1,28
Temblor							1	20					1	1,28
Total	3	8,33	2	10	1	33,33	1	20	3	33	1	20	11	14,09

¹ % con base al total de trabajadores pertenecientes a cada área positiva para síntomas.² % calculado con base al total de individuos pertenecientes a las áreas que presentaron síntomas (78), tomando en consideración que un trabajador puede referir más de un signo/síntoma.³ Total de trabajadores/área.

gos de la exposición a Hg con concentraciones en orina > 100 ug/g creat. (18), valores que no se alcanzaron en el presente estudio.

Esta investigación es consistente con otros estudios reportados que describen síntomas de toxicidad mercurial pobremente correlacionados con la exposición a Hg (19, 20). Teniendo en cuenta que tanto el Hg como el Pb son metales neurotóxicos, existe la limitación de que no se realizó una investigación neurotoxicológica específica, lo que puede influenciar para que los efectos sutiles neurológicos, tanto del Hg como del Pb, pasaran inadvertidos.

Los signos/síntomas fueron más frecuentes en las áreas de laboratorio y molienda. Esto podría ser atribuido al hecho de que los laboratorios son siempre zonas críticas de exposición, pues allí se realizan variados análisis, con exposición, no sólo al producto sino a los reactivos utilizados para la caracterización del mismo. Por otra parte, en el área de molienda se obtienen partículas más pequeñas a partir del material bruto, que al sufrir el proceso de pulverización, liberan las sustancias que están contenidas en forma natural en la piedra, favoreciendo la exposición inhalatoria y dérmica del trabajador.

No se encontró una asociación significativa entre la variable signos/síntomas y edad, con algunas de las medidas de exposición a estos metales (Hg-O, Pb-S y Zn-S). Sólo se encontró una relación significativa aunque negativa ($r = -0.242$; $p \leq 0,05$), entre los valores promedio de Pb-S y la edad, en los hombres.

Se efectuaron análisis de regresión logística para determinar si los signos/síntomas reportados tenían alguna asociación con las diferentes áreas de trabajo, determinándose que la presencia de éstos no estuvo significativamente relacionada a ninguna de las áreas estudiadas ni a las medidas de exposición. En este sentido, nuestro estudio coincide con el de Ask y col (19), quien refiere que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre el total de signos/síntomas reportados y la ocupación de los trabajadores allí estudiados.

Es importante mencionar que entre las limitaciones de este estudio se encuentran con que la información proveniente de la encuesta no permitió recoger mas datos. Por otra parte, los sujetos fueron escogidos a la discreción de las autoridades de la empresa y no hubo grupo control, no expuesto, para comparación, lo que probablemente resulta un sesgo. Además, la evaluación clínica estuvo basada sólo en la historia clínica/ocupacional y en una sola muestra de orina para Hg y una de sangre para Pb y Zn. Siendo que la muestra de cada uno de los parámetros fue to-

mada una sola vez, esto podría no reflejar la exposición por largo tiempo, de los sujetos. Igualmente, no se tienen datos concluyentes sobre exposiciones pasadas en ésta u otras ocupaciones, ni sobre el uso de equipos de protección personal.

CONCLUSIONES

— Aunque no se encontraron signos/síntomas específicos de sobreexposición a Zn, Pb y/o Hg, 75, 7 y 1 trabajadores resultaron con niveles de Zn-S, Pb-S y Hg-O, respectivamente, superiores al LP.

— A pesar de la exposición ocupacional a estos tres metales, los signos/síntomas reportados por los trabajadores no se encontraron significativamente asociados con los parámetros químicos estudiados, a excepción del Zn-S, en las cuatro áreas anteriormente señaladas.

— Conociendo el hecho de que no se encontró una relación estadísticamente significativa, entre ninguna de las áreas de trabajo y los signos/síntomas reportados, el área de fundición representó uno de los cuatro departamentos con promedios más elevados de Zn-S y con el mayor promedio de Hg-O. Esto permite inferir su importante contribución a los potenciales efectos adversos de la exposición en la actividad minera, pudiéndose considerar área de alto riesgo.

— Aunque estos sean nuestros resultados, la presencia de Hg siempre preocupa, por los altos índices de consumo de pescado en estas poblaciones y sus posibles efectos de exposición crónica.

— Se recomienda a la empresa que, en su diseño de futuros programas de salud ocupacional, incluya de forma sistemática por ejemplo (para la detección temprana de efectos neurotóxicos en esta población laboral), el uso de indicadores biológicos de exposición y de efecto, de forma tal que la toma de decisiones se pueda implementar con biomarcadores de efectos precoces, sin esperar una alteración manifiesta de la salud. De igual manera el monitoreo ambiental de los metales en estudio, contribuiría de manera eficaz, a la correcta evaluación de la exposición ocupacional.

BIBLIOGRAFÍA

1. ROJAS M, DRAKE P, ROBERTS S. Assessing Mercury Health effects in gold workers near El Callao, Venezuela. *JOEM*. 2001; 43 (2): 158-165.

2. BETANCOURT O. Para la Enseñanza y la Investigación en Salud y Seguridad en el Trabajo. Quito: OPS/OMS-FUNSA, 1999; 1.ª ed, cap 5, 171-230.
3. VAN STRAATEN P. Mercury contamination associated with small-scale gold mining in Tanzania and Zimbabwe. *Sci Total Environ*. 2000; 259 (1-3): 105-113.
4. DRAKE P, ROJAS M, REH CH, MUELLER C, JENKINS M. Occupational exposure to airborne mercury during gold mining operations near El Callao, Venezuela. *Int Arch Occup Environ Health*. 2001; 74: 206-212.
5. DRASCH G, BOSE-O'REILLY, BEINHOF C, ROIDER G, MAYDL S. The Mt. Diwata study on the Philippines 1999 assessing mercury intoxication on the population by small scale gold mining. *Sci Tot Environ*. 2001; 267 (1-3): 151-168.
6. MALM O. Gold Mining as a Source of Mercury Exposure in the Brazilian Amazon. *Environ Research*. 1998; Section A 77:73-78.
7. MALM O, CASTRO M, BASTOS W, BRANCHES F, GUIMARÃES J, ZUFFO C, et al. An assessment of mercury pollution in different goldmining areas, Amazon Brazil. *Sci Tot Environ*. 1995; 175:127-140.
8. ROBBINS, D. Mercury in Urine. En: T Kneip, J Crabl (eds), *Methods for Biological Monitoring. A Manual for Assessing Human Exposure to Hazardous Substances*. Washington, 1988; 207-211.
9. National Institute for Occupational Safety and Health. *NIOSH. Manual of Analytical Methods*. Cincinnati, OH: US Dept of health and Human Services, Public Health Services, Centers for Disease Control and Prevention, NIOSH, DHHS; 1994; 4.ª ed, publication n.º 94-113.
10. TAUSSKY, H. *Standard Methods of Clinical Chemistry*. New York: Academic Press, 1966.
11. ACGIH. *Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices (TLVs and BEIs)*. Cincinnati, 2000; 96-102.
12. PETROPOVLOVSKII V G, STAROVOITOVA I P. Elements of blood in workers of the Matrosow mine. *Med Tr Prom Ekol*. 1996; (3): 28-31.
13. CALDER I M, KELMAN G R, MASON H. Diurnal variations in urinary mercury excretion. *Hum Toxicol*. 1984; (3): 463-467.
14. SMITH R G, VORWAD A J, PATIL L S, MOONEY T F Jr. Effects of exposure to mercury in the manufacture of chlorine. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1970; 31: 687-700.
15. PIKIVI L, HANNINEN H, MARTELIN T, MANTERE P. Psychological performance and long term exposure to mercury vapors. *Scand J Work Environ Health*. 1984; 10: 35-41.
16. WILLIAMSON A M, TEO R K, SANDERSON J. Occupational mercury exposure and its consequences for behaviours. *Int Arch Occup Environ Health*. 1982; 50: 273-286.
17. CAVALLERI A, BELLOTI L, GOBBA F, LUZZANA G, ROSSA P, SEGHIZZI P. Colour vision loss in workers exposed to elemental mercury vapour. *Toxicol Lett*. 1995; 77 (1-3): 351-355.
18. DE KOM J F, VAN DER VOET G B, DE WOLF F A. Mercury exposure of maroon workers in the small scale gold mining in Suriname. *Environ Res*. 1998; Section A 77 (2): 91-99.
19. AKS S, ERICKSON T, BRANCHES F, NALEWAY C, CHOU H, LEVY P, et al. Fractional Mercury Levels in Brazilian Gold Refiners and Miners. *Clinical Toxicology*. 1995; 33 (1): 1-10.
20. HARADA M, NAKACHI S, CHEU T, et al. Monitoring of mercury pollution in Tanzania: relation between head hair mercury and health. *Sci. Total Environ*. 1999; 227: 249-256.

Trastorno por estrés postraumático: estudio en accidentados de tráfico

Post-traumatic stress disorder: a study of road accident victims

Medicina Legal y Forense
Facultad de Medicina
UEX. Badajoz

Casado Blanco M.

RESUMEN

Actualmente se considera que el trastorno por estrés postraumático (TEPT) es originado por numerosas circunstancias, que en líneas generales amenazan la integridad y la seguridad personal. Uno de los grupos de mayor riesgo para el padecimiento del TEPT lo constituyen las víctimas de accidentes de tráfico. En el presente trabajo se investiga la incidencia y los posibles factores de riesgo que intervienen en la aparición y desarrollo del TEPT.

Para ello realizamos el seguimiento de una muestra de lesionados que habían sido víctimas de accidentes de tráfico y que fueron valorados en la consulta médico-forense.

Entre los resultados más llamativos encontramos que más que el número total de acontecimientos generadores de estrés soportados por los accidentados, pueda tener mayor importancia la cualidad de los mismos. Preferentemente situaciones personales o familiares y en algunos casos laborales que hablarían de un contexto desfavorable y difícil de controlar.

Palabras clave: Trastorno por estrés postraumático, factores de riesgo, accidente de tráfico, medicina legal.

Casado Blanco M
Trastorno por estrés traumático: estudio en accidentados de tráfico
Mapfre Medicina, 2003; 14: 26-31

ABSTRACT

Currently, it is thought that post-traumatic stress disorder (PTSD) is caused by multiple factors that, generally, threaten personal integrity and safety. Road accident victims are one of the groups most at risk of suffering PTSD. This study focuses on the effect and potential risk factors that play a role in the emergence and development of PTSD.

For this purpose, we have monitored a sampling of road accident victims evaluated by a medical examiner.

One of the most remarkable findings of this study was that the number of stress-generating events, endured by the road accident victims, is more relevant to PTSD than the quality of said events. Personal or family circumstances, and, in some cases, industrial accidents, give rise to unfavorable and unmanageable situations.

Key words: Post-traumatic stress disorder, risk factors, road accident, forensic medicine.

Casado Blanco M
Post-traumatic stress disorder: a study of road accident victims
Mapfre Medicina, 2003; 14: 26-31

Fecha de recepción: 17 de diciembre de 2001

Correspondencia:

M. Casado Blanco
Medicina Legal y Forense
Facultad de Medicina
UEX
Avda. de Elvas, s/n
Badajoz

INTRODUCCIÓN

El trastorno por estrés postraumático es uno de los trastornos de ansiedad más frecuentes en la población general y conceptualizado como un subgrupo de estos (1, 2) y relacionado directamente con las experiencias traumáticas. Desde su descripción por parte del neurólogo alemán Hermann Oppenheim en 1889, bajo la denominación de «neurosis traumática», siempre estuvo relacionado con las situaciones de enfrentamientos bélicos. Con el paso de los años, esta impresión generalizada fue cambiando cuando se apreció la posibilidad de relacionar determinadas alteraciones psíquicas con la aparición de diferentes situaciones traumáticas que ocurren en la vida normal, tales como la muerte inesperada de un ser querido, ser testigo de una muerte violenta, catástrofes naturales, violación o agresiones sexuales y, por supuesto, no podemos olvidar una situación que con relativa frecuencia genera la aparición de estos cuadros, y que es objeto del presente trabajo, como son los accidentes de tráfico, de tipo grave o con riesgo para la vida.

Sin duda alguna, un hecho traumático como es un accidente de tráfico tiene un gran impacto sobre las personas que son víctimas del mismo. Cualquier profesional que tenga algo de experiencia con este tipo de pacientes habrá oído en multitud de ocasiones, al realizar la valoración del daño, la frase «desde que ocurrió... ya no he vuelto a ser el/la mismo/a» (3). Pero también se observa y se da la circunstancia de que personas víctimas de estos sucesos superan la situación sin aparente dificultad, sin que queden secuelas relevantes en su estructura psíquica, mientras que otros parecen aferrados en el evento traumático, sin poder llegar a superarlo.

Por lo tanto hemos de considerar que al menos dos factores influyen en su aparición y están íntimamente relacionados con el desarrollo del trastorno por estrés postraumático (4). Estos dos factores quedan claramente definidos; por un lado el grado y la proporción del accidente y, por otra, influyen las características del propio individuo que ha experimentado el accidente de tráfico.

Tanto en el campo médico forense como en la valoración pericial del daño corporal, el desarrollo de instrumentos de evaluación para el TEPT es bastante nuevo en relación o en comparación con otros trastornos de ansiedad. Actualmente y según el objetivo fijado a la hora de efectuar la valoración existen instrumentos muy útiles, ya sean para el diagnóstico específico del TEPT, evaluación de la sintomatología, valoración general, gra-

do de discapacidad e incluso valoración de la calidad de vida.

En el presente trabajo se trata de evaluar la incidencia del trastorno por estrés postraumático (TEPT) en una muestra de pacientes que habían sido víctimas de accidente de tráfico, con el objetivo de proceder a la valoración médico-forense y determinación del daño psíquico, previa a la reparación judicial. Para ello se analizan los factores sociodemográficos (personal, familiar, laboral, acontecimientos vitales y apoyo social y familiar) que pudieran influir en la aparición de este cuadro psicopatológico después de la experiencia traumática.

MATERIAL Y MÉTODO

La muestra que analizamos consiste en 50 lesionados que habían sido expuestos a un acontecimiento traumático como es un accidente de tráfico durante el período junio 1999-junio de 2000.

La muestra presenta un rango de edad entre los 27 y los 55 años, con una media de edad de 37 años.

Asimismo, la muestra fue seleccionada de entre 350 lesionados que habían sido víctimas de accidente de tráfico.

Todos los lesionados seleccionados para el presente estudio fueron entrevistados y valorados por el mismo entrevistador.

En la entrevista, 18 lesionados relataron lesiones que no fueron lo suficientemente severas e importantes como para ser clasificadas como traumáticas según los criterios diagnósticos DSM-IV (5). A pesar de ello, a estos lesionados se les pasó la entrevista en su totalidad y fueron considerados como grupo control.

Los otros 32 lesionados sí habían sido víctimas de un acontecimiento lo suficientemente severo como para tener la consideración de traumático.

Los datos se recabaron por medio de una entrevista semiestructurada. Antes de efectuar la valoración se informaba a los lesionados de la realización de un conjunto de pruebas diagnósticas cuyo resultado tendría traslación en la valoración médico forense de sus lesiones.

La entrevista constaba de las siguientes partes:

- Características sociodemográficas.
- Tipo de suceso estresante dentro del accidente de tráfico.
- Entrevista estructurada para el TEPT (6). Se trata de un material que consta de 17 ítems que representan los 17 síntomas del DSM-IV para el

diagnóstico de los criterios B, C y D. En relación al marco de referencia temporal es el último mes.

d) Escala para el TEPT administrada por el clínico (CAPS) (7). Resulta útil para poder efectuar una valoración del diagnóstico y de la gravedad de los síntomas. Es válida para efectuar la valoración del criterio A del DSM-IV.

e) Trastornos comórbidos o antecedentes psiquiátricos personales conocidos e incluso en tratamiento. Entre estos trastornos se valoraron aquellos cuadros que se asocian con más fuerza, como trastornos afectivos (distimia, depresión mayor); otros trastornos de ansiedad (TOC, trastorno de pánico, la fobia simple o la agorafobia) y el abuso o dependencia a alcohol y otras drogas.

f) Cuestionario de acontecimientos vitales de Paykel, Prusoff y Uhlemhuth (1971), en su versión española (8). Se trata de una escala constituida por 61 ítems que traducen diferentes circunstancias, tanto positivas como negativas, capaces de producir estrés y, por lo tanto, actuar incrementando el nivel de tensión interior del sujeto.

g) Escala autoaplicada para la evaluación del estrés-apoyo social. Se trata de una escala diseñada por el Departamento de Salud Mental de California (1981) y adaptada por Conde y French (1984) para la versión española, y donde se valoran, mediante dos partes, por un lado los sucesos vitales durante el año previo y posterior al suceso, en áreas tan concretas como el área familiar, económico-laboral y personal; y por otro lado explora el nivel de apoyo social del individuo relacionándolo con la calidad y frecuencia de sus relaciones afectivas y sociales.

El trabajo consiste en un estudio de tipo transversal, observacional y descriptivo. Con los datos recogidos se construyó una base de datos, que posteriormente se procesó mediante paquete estadístico, utilizando los programas de estadística descriptiva, análisis de medias y varianzas.

RESULTADOS

De los 32 lesionados que cumplieron el criterio A para el TEPT, según la CAPS, 10 de ellos presentaron los criterios diagnósticos necesarios para ser valorados como trastorno por estrés postraumático, al cumplir el resto de criterios diagnósticos (B, C y D), al que denominaremos en el resto de la exposición «grupo TEPT», y 22 lesionados no cumplían los citados criterios, al que denominaremos «grupo NO TEPT». Los restantes 18 lesionados, referidos anteriormente, y que no ha-

bían sufrido un traumatismo de acuerdo con el criterio A de TEPT, lo denominaremos «grupo CONTROL».

En referencia a las variables sociodemográficas no se observaron diferencias estadísticamente significativas, como se puede apreciar en las Tablas I-V.

La distribución de los sucesos traumáticos así como los porcentajes quedan reflejados en la Tabla VI, donde se aprecia como las experiencias que se relacionaron más con el desarrollo y aparición del TEPT fueron claramente los atropellos, con unos valores del 50%. A continuación, y en cifras similares, se sitúan los accidentes con vuelco y los mecanismos combinados (20%).

También podemos observar el protagonismo del lesionado respecto al accidente, ya se tratase de conductor, pasajero o peatón. De forma significativa los peatones resultan ser los más susceptibles de presentar un TEPT, con valores del 60%, seguido por los conductores, con un valor del 30%.

TABLA I. Sexo

	No TEPT	TEPT	CONTROL
Hombre	14 (66,6%)	7 (70%)	12 (66,6%)
Mujer	8 (38%)	3 (30%)	6 (33,4%)

TABLA II. Edad

	No TEPT	TEPT	CONTROL
25-30 años	3 (13,6%)	1 (10%)	1 (5,5%)
31-35 años	6 (27,2%)	3 (30%)	4 (22,2%)
36-40 años	8 (36,3%)	4 (40%)	7 (38,8%)
41-45 años	3 (13,6%)	1 (10%)	3 (16,6%)
46-50 años	1 (4,5%)	0 (0%)	2 (11,1%)
51-55 años	1 (4,5%)	1 (10%)	1 (5,5%)

TABLA III. Estado civil

	No TEPT	TEPT	CONTROL
Soltero	6 (27,2%)	3 (30%)	5 (27,7%)
Casado	10 (45,4%)	5 (50%)	10 (55,5%)
Viudo	2 (9,0%)	1 (10%)	0 (0,0%)
Separado	4 (18,1%)	1 (10%)	3 (16,6%)

TABLA IV. Nivel de estudios

	No TEPT	TEPT	CONTROL
Analfabetos o ningún estudio	4 (18,1%)	3 (30%)	6 (33,3%)
Graduado Escolar	9 (40,9%)	4 (40%)	7 (38,8%)
B. superior o FP II	6 (27,2%)	2 (20%)	3 (16,6%)
Post. no univers.	2 (9,0%)	0 (0%)	1 (5,5%)
Universitario	1 (4,5%)	1 (10%)	1 (5,5%)

TABLA V. Situación laboral

	No TEPT	TEPT	CONTROL
Tr. cuenta propia	12 (54,5%)	4 (40%)	10 (55,5%)
Tr. cuenta ajena	8 (36,3%)	4 (40%)	6 (33,3%)
No trabaja	2 (9,0%)	2 (20%)	2 (11,1%)

TABLA VI. Sucesos traumáticos

	No TEPT	TEPT	CONTROL
Colisión entre coches	1 (4,5%)	0 (0%)	5 (27,7%)
Colisión con motocicleta	2 (9,0%)	1 (10%)	3 (16,6%)
Vuelco	4 (18,1%)	2 (20%)	3 (16,6%)
Atropello	11 (50%)	5 (50%)	4 (22,2%)
Suceso combinado	4 (18,1%)	2 (20%)	3 (16,6%)

En cuanto al desarrollo del TEPT, no se encontró ninguna relación entre el con los antecedentes psiquiátricos personales, como se puede apreciar en la Tabla VII. En los tres grupos se hallaron valores similares en los diferentes cuadros psicopatológicos más relacionados con el TEPT.

En referencia a los acontecimientos vitales experimentados durante el año posterior al evento traumático apreciamos como el grupo diagnosticado, por los criterios DSM-IV, de TEPT, presentaron y desarrollaron mayor número de acontecimientos vitales. Entre las diferentes áreas en que se divide el cuestionario de cambios vitales de Paykel, los lesionados que desarrollaron TEPT señalaron como ítems más frecuentes aquellos relacionados con las áreas del trabajo (20%), salud (60%), pérdidas (40%) y área legal (50%).

TABLA VII. Patologías psiquiátricas previas

	No TEPT	TEPT	CONTROL
Trast. afectivos	3 (13,6%)	2 (20%)	3 (16,6%)
Trast. de ansiedad	3 (13,6%)	1 (10%)	2 (11,1%)
Abuso o depend. a alcohol/drogas	1 (4,5%)	2 (20%)	3 (5,5%)
Ninguna	14 (63,3%)	6 (60%)	12 (66,6%)

Entre los ítems señalados en cada área destacan:

a) Área de trabajo: pérdida de trabajo y la jubilación, por invalidez, a consecuencia de las secuelas, representando valores del 20%.

b) Área de salud (60%): enfermedad grave de un miembro de la familia nuclear, enfermedad física importante y enfermedad física menor.

c) Área de pérdidas (40%): muerte de un hijo, muerte de marido/mujer, muerte de un miembro cercano a la familia, muerte de un amigo íntimo.

d) Área legal (50%): juicio o problema legal grave y problema legal que requirió de consulta de abogados.

Y por último se realizó la valoración de la escala autoaplicada para la evaluación del estrés-apoyo social, que habían tenido los lesionados, tras ocurrir el accidente de tráfico.

En la escala de estrés, las situaciones que resultaron más señaladas por los lesionados están en relación con las señaladas en el cuestionario de acontecimientos vitales. Fueron situaciones que afectan al área familiar, en un 60% de los casos, seguida de las situaciones que afectan al área personal (30%) y en referencia el área del trabajo con un 10%.

En cuanto al apoyo social, los resultados traducen puntuaciones en torno al grado bajo, manifestado o derivado de un déficit de relación del lesionado, tras el accidente, con los demás, ya sea su propia familia, pareja, amigos..., con presencia de síntomas de corte interaccional, con falta de interés, falta de empatía o accesibilidad a la conversación, mostrándose con reducción en su comunicación tanto verbal como no verbal.

DISCUSIÓN

Por lo expuesto, el trastorno por estrés postraumático es un trastorno que por definición se asocia a un acontecimiento traumático externo,

que provoca alteraciones psíquicas graves, y donde se plantea un fallo del organismo para poder recuperarse de una situación traumática.

Los trabajos y estudios realizados sobre el TEPT orientan sus objetivos en una doble vertiente, por una parte, unos analizan en profundidad el agente o evento traumático sin más; y por otra parte y desde un modelo multifactorial, otros trabajos consideran además de las características del traumatismo, las del propio individuo y otra serie de factores (niveles de estrés, apoyo social...) de una forma unitaria.

Específicamente en relación con los accidentes de tráfico, nuestros resultados nos indican que aproximadamente un 20% de las personas que sufren este tipo de acontecimiento traumático generan un TEPT, cifras similares a las encontradas por otros autores (9-11). En el presente trabajo, el porcentaje más alto de TEPT es el que se asocia al suceso que consideran como más traumático, los propios encuestados, como es el mecanismo del atropello. Por lo tanto, con estos resultados se puede indicar que la intensidad del acontecimiento traumático está en directa relación con el desarrollo del trastorno, circunstancia ya advertida por otros autores (12).

Como se indicó anteriormente existen múltiples factores de vulnerabilidad relacionados con el TEPT, tales como factores sociodemográficos, antecedentes de patologías psiquiátricas previas, y sin olvidar factores como el apoyo social o los acontecimientos vitales.

En nuestro trabajo no encontramos, al igual que otros autores, relación entre el TEPT con los factores sociodemográficos y con los antecedentes psiquiátricos.

En referencia a los acontecimientos vitales durante el año posterior al accidente, resulta significativo que aquellos lesionados que desarrollaron el TEPT presentaron mayor número de acontecimientos generadores de situaciones de estrés o desadaptativas (12-14), teniendo entre estas especial significación aquellas circunstancias que Paykel y cols. (1971) definen como «indeseables» y como «incontrolables». Sin embargo, creemos que, más que el número total de acontecimientos generadores de estrés soportados por los lesionados pueda tener mayor importancia de cara al pronóstico la cualidad de los mismos, y así encontramos determinadas situaciones personales o familiares y en algunos casos laborales en relación a estas circunstancias. Este tipo de acontecimientos indeseables e incontrolables hablaría de un contexto desfavorable y difícil de controlar. Por el contrario, destaca la ausencia de factores deseables, de tipo positivo que presentan alguna ga-

nancia de tipo personal, social o que se encuentre bajo control del propio enfermo.

Las situaciones personales o familiares constituyen la fuente generadora de mayor número de eventos vitales provocadores de situaciones de estrés.

Siguiendo en el estudio presente nos planteamos el papel etiológico o de riesgo que puede tener el estrés a la hora de catalogar un TEPT, estimándose con puntuaciones en grado moderado/alto, lo cual confirma que el estrés psicosocial es asumido como importante en la aparición del TEPT.

En cuanto a los niveles de apoyo social, entendido como los esfuerzos tanto cognitivos como conductuales que emplea el individuo para controlar las situaciones estresoras y reducir o eliminar la experiencia del estrés traducen puntuaciones bajas. Esto indica que los individuos que desarrollan TEPT pueden encontrar déficits en las redes sociales, es decir, en los recursos personales y en los aportados por otras personas.

La duda que se plantea en estos momentos es el determinar si el nivel de estrés y el apoyo social son dos factores que actúan independientemente o si, por el contrario, el nivel bajo de apoyo social podría actuar como agente desencadenante o inductor de estrés.

BIBLIOGRAFÍA

- JIMÉNEZ TREVIÑO L, SÁIZ MARTÍNEZ P A, BASCARRÁN FERNÁNDEZ M T, et al. Epidemiología. En: J Bobes García, M Bousoño García, A Calcedo Barba et al., *Trastorno de Estrés Postraumático*. Barcelona: Masson, 2000; 19-33.
- COBO GÓMEZ J V, ROJO RODÉS J E, VALLEJO RUILOBA J. Clasificación Actual de los Trastornos Neurológicos. *Archivos de Psiquiatría*. 2001; 64 (1): 37-80.
- VAN DER KOLF B A, MCFARLANE A C. Traumatic stress: The effects of overwhelming experience on mind, body and society. En: B A Van der Kolk, A C McFarlane, L Weisaeth (eds). New York: The Guilford Press, 1996; 3-23.
- GILABERTE I, BACA E. Trastorno por estrés postraumático: estudio en una población de riesgo. *Archivos de Psiquiatría*. 2000; 62 (3): 259-272.
- DSM-IV. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Barcelona: Masson, 1995.
- Entrevista estructurada para el TEPT (Structured Interview for PTS, SI-PTSD o SIP). DAVIDSON J, SMITH R, KUDLER H. Validity and reliability of the DSM-III criteria for posttraumatic stress disorder. Experience with a structured interview. *J Ner Ment Dis*. 1989; 177 (6): 336-341.
- Escala para el Trastorno de Estrés Postraumático Administrada por el Clínico (Clinician Administered PTSD Scale-CAPS). BLAKE D D, WEATHERS F W, NAGY L

M, et al. A clinician rating scale for assessing current and lifetime PTSD: the CAPS-1. *The Behavior Therapist*. 1990; 13: 187-188.

- PAYKEL E S, PRUSOFF B A, UHLENHUTH E H. Scaling of Life Events. *Arch Gen Psychiat*. 1971; 25: 340-347.
- URSANO R J, FULLERSON C S, EPSTEIN R S, et al. Acute and chronic posttraumatic stress disorder in motor vehicle accident victims. *Am J Psychiatry*. 1999; 156: 589-595.
- NORTH C S, SMITH E M, SPITZNAGEL E L. Posttraumatic stress disorder in survivors of a mass shooting. *Am J Psychiatry*. 1994; 151: 82-88.

- BROM D, KLEBER R J, HOFMAN M C. Victims of traffic accidents: incidence and prevention of post-traumatic stress disorder. *J Clin Psychol*. 1993; 49: 131-140.
- BRESLAU N, KESSLER R C, CHILCOAT H D, et al. Trauma and posttraumatic stress disorder in the community: The 1996 Detroit Area Survey of Trauma. *Arch Gen Psychiatry*. 1998; 55: 626-632.
- KESSLER R C, SONNEGA A, BROMET E, et al. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; 52: 1048-1060.
- DAVIDSON J R T, HUGHES D, BLAZER D G, et al. Posttraumatic stress disorder in the community: an epidemiological study. *Psychol Med*. 1991; 21: 713-721.



FUNDACION MAPFRE MEDICINA
ÁREA DE NEUROCIENCIAS

IX REUNIÓN SOBRE DAÑO CEREBRAL Y CALIDAD DE VIDA CEREBRO Y ADICCIONES

Madrid, 23 y 24 de octubre de 2003

PROGRAMA

Jueves, 23 de octubre

- 8:30 Documentación
9:45 **Apertura**
D. Carlos Álvarez Jiménez
10:00 **Conferencia Marco: «Las adicciones hoy»**
Dr. José Manuel Torrecilla Jiménez
11:00 Diálogo
11:30 Descanso. Café
12:00 **MESA I: Actualidad de la investigación en adicciones**
Moderador: Dr. Fernando Bandrés Moya
Receptores endocannabinoides y su aplicación clínica
Dr. Javier Fernández Ruiz
Bases neurobiológicas de la conducta adictiva
Dr. Miguel Navarro Díaz
Estado de la investigación actual en opiáceos
Dr. Juan Carlos Leza Cerro
Preferencia al sabor en adictos a opiáceos
Dr. Benjamín Ballesteros Barrado* y Dr. José Luis Graña Gómez**
14:00 Diálogo
14:30 Descanso
16:00 **MESA II. Adicción a sustancias**
Moderador: Dr. Carlos Álvarez Vara
Cocaína, heroína
Dr. Emilio Ambrosio Flores
Prevención de recaídas en el alcoholismo
Dr. Alfonso Pérez Poza y Dr. Carmelo Pelegrín Valero
Efectos inmediatos y a largo plazo de las drogas de diseño
Dra. Isabel Colado Megía
Tabaco
Dr. Elisardo Becoña Iglesias
18:00 Diálogo
18:30 Descanso
18:35 **Comunicaciones libres al programa**
Moderador: Dr. Javier Tirapu Ustarroz

Viernes, 23 de octubre

- 9:30 **MESA III: Otras adicciones**
Moderador: Dr. Francisco J. Labrador Encinas
¿Es la excitación la droga del jugador? Estado actual de la investigación sobre la etiología del juego patológico
Dra. Ana Fernández-Alba Luengo
Adicción a internet. Datos empíricos en población española
Dra. Marina J. Muñoz Rivas
Uso de videojuegos entre los jóvenes españoles
Dra. Elena Rodríguez San Julián
Problemas en el diagnóstico de las adicciones contractuales
Dr. Ricardo Tejeiro Salguero
11:00 Diálogo
11:30 Descanso. Café
12:00 **MESA IV: Programas de prevención, tratamiento y rehabilitación psicosocial**
Moderador: Dr. Santiago Delgado Bueno
Prevención
Dr. José Luis Graña y Dra. J. Estibaliz García Sánchez
Prevención de menores en conflicto
D. Javier Urrea Portillo
Tratamiento médico. Estado actual y nuevas tendencias
Dr. Gregorio Martín Carmona
Programas de acción frente a las drogas en el trabajo
D. Lorenzo Sánchez Pardo
Rehabilitación psicosocial
D. Antonio Rodrigo Parra
14:00 Diálogo
14:30 Clausura. Entrega de premios a las mejores comunicaciones
D. José Manuel López Martínez
14:40 Cóctel

SECRETARÍA TÉCNICA

Fundación MAPFRE Medicina
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
Web: www.mapfremedicina.es

Valoración prospectiva del abordaje anterior de rodilla sobre la línea media

The midline approach to the knee. A prospective evaluation

Servicio de COT
Hospital Gutiérrez Ortega
Valdepeñas (Ciudad Real)

Señarís Rodríguez J.
Pampliega Martínez T.
Velasco Medina J.

RESUMEN

El abordaje anterior sobre la línea media consiste en dividir longitudinalmente el aparato extensor, disecando las fibras prerrotulianas del tendón del cuádriceps de la mitad medial de la rótula, lo que permite luxar la rótula lateralmente y separar la mitad del tendón del cuádriceps sobre el cóndilo medial. Presentamos nuestra experiencia con esta vía de abordaje, basada en su utilización prospectiva en 30 artroplastias de rodilla consecutivas. En todos los casos obtuvimos una magnífica exposición de los compartimentos medial y lateral. El cierre de la herida fue sencillo, reaproximando mediante puntos sueltos de sutura las dos valvas creadas en el aparato extensor. En dos casos se produjo un desgarro intraoperatorio del colgajo despegado de la mitad medial de la rótula al valorar el cierre flexionando la rodilla más de 90 grados, sin embargo, el cierre adecuado del tendón del cuádriceps y del tendón rotuliano dotaba a la rótula de estabilidad intrínseca. En dos casos se observó un hematoma subcutáneo prerrotuliano superficial de resolución espontánea. Consideramos que el abordaje anterior sobre la línea media ofrece una magnífica exposición de la rodilla con una morbilidad mínima.

Palabras clave: Rodilla, vías de abordaje, línea media.

Señarís Rodríguez J, Pampliega Martínez T, Velasco Medina J
Valoración prospectiva del abordaje anterior de rodilla sobre la línea media
Mapfre Medicina, 2003; 14: 32-36

Correspondencia:

J. Señarís Rodríguez
C/ Pintor Seijo Rubio, 25
15006 A Coruña
E-mail: JOSENARIS@terra.com

ABSTRACT

The midline approach to the knee longitudinally splits the extensor mechanism in the midline, peeling the quadriceps expansion from the medial half of the patella. The patella is then dislocated laterally and the medial half of the quadriceps tendon retracted over the medial femoral condyle. We prospectively evaluate this approach in 30 consecutive total knee arthroplasties. Excellent exposure of both medial and lateral compartments was obtained in all patients. The incision was easily closed by reapproximating the two halves of the quadriceps mechanism with interrupted sutures. An intraoperative tear of the medial half of the quadriceps expansion occurred in two patients when testing the repair by flexing the knee more than 90 degrees. However, the stability of the patella was present in every case. A subcutaneous hematoma which absorbed spontaneously occurred in two patients. We conclude that the midline approach to the knee provides an excellent exposure of the entire knee with a minimal morbidity and could be an option for those procedures requiring a full joint exposure.

Key words: Knee, anterior approaches, midline approach.

Señarís Rodríguez J, Pampliega Martínez T, Velasco Medina J
The midline approach to the knee
A prospective evaluation
Mapfre Medicina, 2003; 14: 32-36

Fecha de recepción: 15 de enero de 2002

INTRODUCCIÓN

El abordaje pararrotuliano interno (1) es la vía más utilizada para aquellos procedimientos que requieren una amplia exposición articular de la rodilla. Como principales inconvenientes de este abordaje se han comunicado (2) el riesgo de lesión de la rama infrapatelar del nervio safeno interno, las dificultades para exponer el compartimento lateral (fundamentalmente en pacientes con desaxaciones o vicios rotacionales tibiales), el riesgo de avulsión del aparato extensor de la tuberosidad tibial anterior (TTA) (fundamentalmente en casos con dificultades de exposición del compartimento lateral) y la relativa debilidad del cuádriceps y del retináculo medial tras la sutura.

Diversos autores han preconizado alternativas a esta vía estándar, para tratar de paliar los inconvenientes de la misma (3-6), sin que ninguna mejore la exposición de la primera.

En el presente trabajo pretendemos recuperar el abordaje anterior de la rodilla sobre la línea media (7), descrito por Insall en 1971, aportando nuestra experiencia con dicha vía, basándonos en su utilización consecutiva en 30 artroplastias de rodilla.

MATERIAL Y MÉTODO

Hemos utilizando la vía de abordaje anterior de la rodilla sobre la línea media en 30 artroplastias de rodilla consecutivas, registrando prospectivamente la dificultad técnica del abordaje, la calidad de la exposición obtenida, la calidad de la reconstrucción del aparato extensor (evaluando la estabilidad intraoperatoria de la sutura: flexionando la rodilla por encima de los 90°, y la capacidad del paciente para elevar la extremidad intervenida en extensión contra gravedad en el postoperatorio inmediato); y las complicaciones pre y postoperatorias.

La edad media de nuestros pacientes, 22 mujeres y 8 varones, era, en el momento de la intervención, de 69,6 años (rango: 64-80). En todos los casos utilizamos el mismo modelo protésico (Optetrak, Exactech). En 28 casos se conservó el ligamento cruzado posterior, utilizando en los otros dos un modelo posteroestabilizado. Se utilizaron componentes tibiales cementados en todos los casos. El componente femoral se cementó en 20 casos, siendo no cementado en 10. En ninguno de los pacientes de la serie se realizó sustitución pa-

telar. En 17 pacientes se intervino la rodilla izquierda, y en 13 pacientes la derecha.

Técnica quirúrgica (7)

Incisión de la piel sobre la línea media, profundizando la disección del tejido celular subcutáneo en línea con la incisión cutánea hasta exponer el aparato extensor. Se incide el tendón del cuádriceps en la línea media (7), o ligeramente hacia medial (2), prolongando la incisión en línea recta sobre la expansión prerrotuliana del aparato extensor y sobre el tendón rotuliano hasta alcanzar el tubérculo tibial. Se despegan subperióticamente las fibras longitudinales de la expansión del cuádriceps de la mitad medial de la rótula, incidiendo la sinovial en el borde interno de la patela. Se abre la grasa de Hoffa en la línea media y se reseca parcialmente (Figura 1). Se luxa externamente la rótula, desplazando la mitad medial del aparato extensor sobre el cóndilo femoral medial, completándose de esta manera la exposición

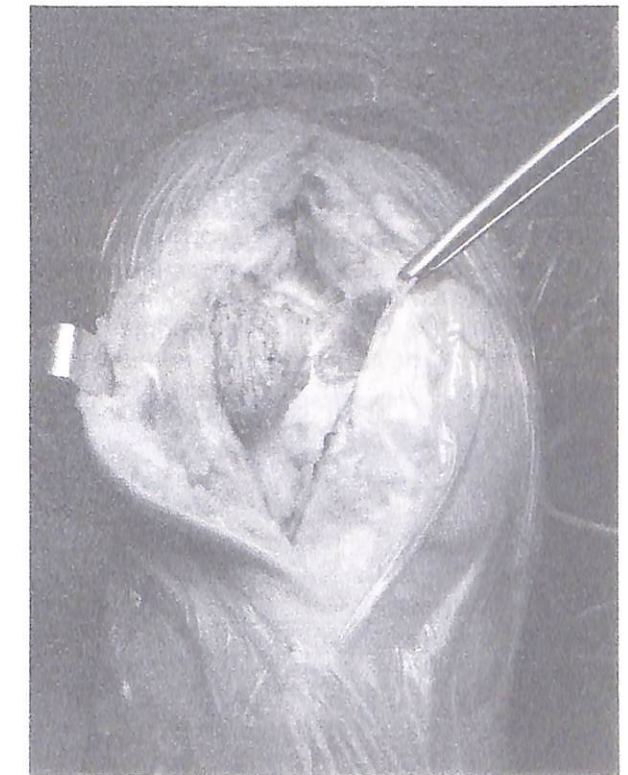


Figura 1. Fotografía clínica en la que se aprecia el aspecto de la rodilla una vez abierto el aparato extensor en toda su longitud y despegadas las fibras mediales de la expansión prerrotuliana del cuádriceps de la mitad medial de la rótula.

de la rodilla (Figura 2). El cierre se inicia con un punto transóseo a través del borde medial de la rótula, una vez reseca la corona osteofitaria, que se ancla a la porción más profunda del colgajo medial (Figura 3). Se completa el cierre del aparato extensor aproximando las dos mitades del mismo mediante puntos sueltos de material reabsorbible.

RESULTADOS

En todos los casos se realizó el abordaje con facilidad, constatándose que en los varones se lo-

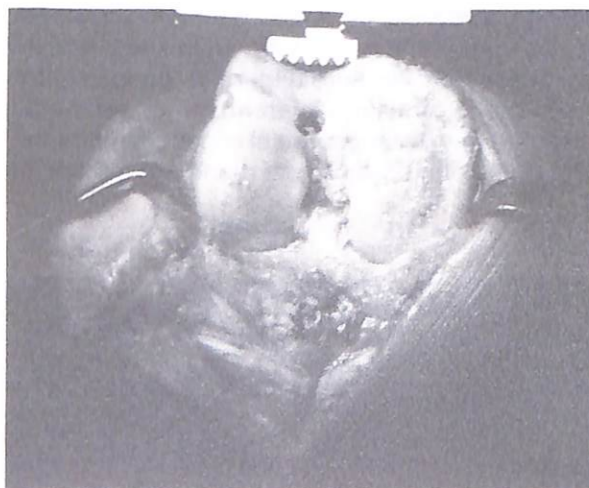


Figura 2. En la fotografía se aprecia la magnífica exposición de ambos compartimentos de la rodilla, una vez evertida y luxada la rótula.

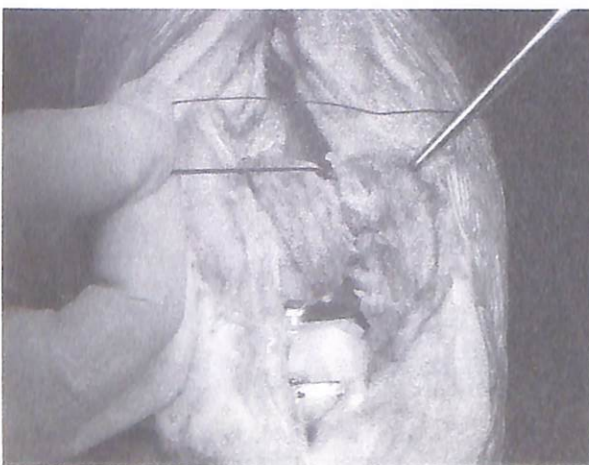


Figura 3. Imagen del punto transóseo a través del borde medial de la rótula, una vez reseca la corona osteofitaria.

graba despegar un colgajo de la porción medial de la expansión prerrotuliana del cuádriceps de mayor espesor que el que se obtenía en las mujeres.

En todos los casos se obtuvo una excelente exposición tanto del compartimento medial como del lateral, sin evidencia de riesgo de avulsión de la inserción del aparato extensor en la TTA.

En todos los casos se consiguió un cierre estable, con buen centrado rotuliano, facilitado, en 23 de los casos (76,6%), por la liberación de la cápsula y del retináculo lateral. Todos los pacientes podían levantar la extremidad intervenida en extensión, contra gravedad, al tercer día postoperatorio.

Como complicaciones hay que enumerar únicamente los casos de dos mujeres que presentaron un desgarro intraoperatorio del colgajo despegado de la rótula a nivel de los puntos de sutura, en el momento de valorar el cierre flexionando la rodilla por encima de los 90°. En ambos casos el problema fue resuelto mediante una nueva sutura más minuciosa. En otros dos pacientes se produjeron sendos hematomas prerrotulianos subcutáneos superficiales de resolución espontánea.

Existieron además, en nuestra serie, otras dos complicaciones, no relacionadas directamente con la vía de abordaje: un caso de tromboembolismo pulmonar, con buena evolución tras tratamiento médico, y un caso de dehiscencia de la herida quirúrgica y exposición protésica, con avulsión de la mitad medial del tendón rotuliano de su inserción en la TTA, secundario a la caída casual en su domicilio, con flexión forzada de la rodilla, de una paciente a los nueve días de la intervención. La paciente fue intervenida de urgencia, realizándose desbridamiento de la herida, lavado pulsátil profuso y reparación del aparato extensor, con protección del mismo mediante un cerclaje alámbrico, con un excelente resultado funcional final.

En el seguimiento clínico y radiográfico de nuestros pacientes (mínimo de 10 meses, máximo de 15), no se observaron evidencias de necrosis isquémica de la rótula.

DISCUSIÓN

En nuestra experiencia diaria con la cirugía protésica de la rodilla, utilizando el abordaje parrotuliano medial, y trabajando con un fenotipo poblacional caracterizado por la cortedad de las extremidades inferiores, acompañado de vicios axiales y rotacionales, nos hemos encontrado, en

numerosas ocasiones, con importantes dificultades para obtener una adecuada exposición del compartimento lateral de la rodilla. Tratando de buscar un abordaje alternativo al parrotuliano medial, nos sorprendió, al realizar una revisión bibliográfica sobre el tema, que el propio Insall, en su monografía sobre la cirugía de la rodilla (2), rechazara abiertamente el abordaje anteromedial, diciendo textualmente «Sólo se menciona esta incisión de utilidad estándar con el fin de condenar su uso», propugnando el abordaje sobre la línea media, que aportaría como principales ventajas: la excelente exposición de ambos compartimentos, la escasa probabilidad de avulsión del aparato extensor de la TTA y la seguridad del cierre que permite movilidad y carga ponderal inmediata (2).

En efecto, hemos constatado que la incisión del aparato extensor en su línea media permite visualizar con enorme facilidad ambos compartimentos de la rodilla, sin que se produzcan tensiones significativas a la hora de evertir la rótula, incluso en las rodillas más apretadas, con lo que el riesgo de avulsión del aparato extensor de la TTA es mínimo. Esto se debe a que sólo es preciso evertir con la rótula la mitad del aparato extensor y a que el abordaje permite, en caso necesario, extender distalmente la incisión subperióstica del tendón rotuliano unos milímetros sobre la TTA sin riesgo de avulsión, ya que cada mitad de la inserción del tendón rotuliano queda en continuidad con el manguito perióstico que cubre la tibia (2). Además, en el caso poco probable de que esta avulsión se produzca, conservaremos la mitad del aparato extensor anclado a una hemiTTA, situación que hemos podido comprobar en el caso de la dehiscencia postraumática de la herida quirúrgica en una de nuestras pacientes.

En nuestros primeros pacientes realizamos el despegamiento de la mitad medial de la expansión prerrotuliana del cuádriceps de la rótula utilizando un bisturí frío. Hemos comprobado que utilizando el bisturí eléctrico se obtiene un colgajo de mayor espesor y calidad, lo que nos ha llevado a utilizarlo de forma sistemática.

La reparación del aparato extensor es autoestable, tal y como hemos podido comprobar en todos nuestros casos flexionando la rodilla más de 90°, tras aproximar únicamente las mitades del aparato extensor mediante dos únicos puntos de sutura supra e infrapatelar. Además, el primer punto transóseo a nivel del borde medial de la rótula, no recogido en la descripción original del abordaje, dota al cierre, si cabe, de mayor estabilidad. El hecho de realizar la incisión del aparato extensor en la dirección de sus fibras, facilita la cicatrización tisular, tal como se ha comprobado en

reexploraciones tempranas de rodillas abordadas mediante esta vía (2).

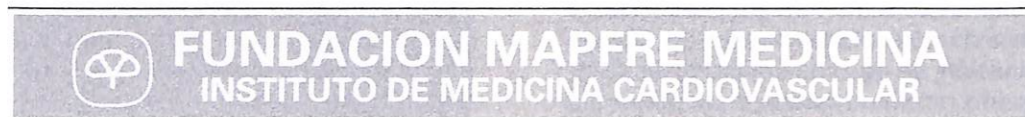
En un alto porcentaje de nuestros pacientes fue necesario realizar una liberación de la cápsula y del retináculo lateral para lograr un buen centrado rotuliano. Algunos trabajos bibliográficos han relacionado la necesidad de realizar una liberación del retináculo lateral con una menor potencia extensora (5). Otros trabajos, por el contrario, al efectuar un estudio comparativo de dos vías de abordaje diferentes de la rodilla, muestran discrepancias entre la necesidad de realizar una liberación del retináculo lateral y la valoración neurofisiológica del músculo vasto interno (8). Existe una importante controversia sobre el efecto negativo que la liberación del retináculo lateral tendría sobre la vascularización rotuliana y sobre su influencia global sobre la función del aparato extensor, manteniendo algunos autores que el riesgo de fractura de la rótula aumenta cuando no se efectúa una liberación del retináculo lateral (9, 10). Los estudios anatómicos han demostrado la existencia de una rica vascularización rotuliana, procedente de un círculo vascular del que parten entre nueve y doce arterias nutricias (11). A pesar de que el abordaje sobre la línea media compromete el sistema arterial extraóseo interno y de que la liberación del retináculo lateral pone en peligro la arteria geniculada lateral, no hemos observado ningún caso de necrosis isquémica de la rótula entre nuestros pacientes, ni la ha habido entre los analizados por Insall (7). La valoración gammagráfica de pacientes en los que se ha asociado un abordaje parrotuliano interno con una liberación del retináculo lateral ha demostrado una disminución de la vascularización de la rótula. Sin embargo, en el seguimiento de estos pacientes se ha observado que se produce una revascularización de la rótula a partir de los 60 días de la intervención quirúrgica (12, 13). Consideramos que el mismo proceso de revascularización ocurre cuando se realiza el abordaje sobre la línea media.

Si el alto porcentaje de liberaciones laterales realizada en nuestra serie tiene o no relevancia sobre la fisiología del aparato extensor es algo que la bibliografía actual no es capaz de resolver. Nuestros resultados clínicos, en todo caso, no demuestran ninguna influencia negativa.

De nuestra experiencia concluimos que el abordaje anterior sobre la línea media permite una excelente visualización de la rodilla con mínimo riesgo de complicaciones, por lo que entendemos que puede ser una opción en aquellos procedimientos quirúrgicos que requieran una amplia exposición articular.

BIBLIOGRAFÍA

1. HOPPENFELD S, DEBOER P. *Surgical exposures in orthopaedics. The anatomic approach*. Philadelphia: J B Lippincott company, 1994; 2.ª ed.
2. INSALL J N. Surgical approaches. In: J N Insall, R E Windsor, W N Scott, M A Kelly, P Aglietti P (eds), *Surgery of the knee*. New York: Churchill Livingstone; 1993; 2.ª ed, vol 1, 135-148.
3. HOFMANN A A, PLASTER R L, MURDOCK L E. Subvastus (Southern) approach for primary total knee arthroplasty. *Clin Orthop*. 1991; 269: 70-77.
4. KEBLISH P A. The lateral approach to the valgus knee: surgical technique and analysis of 53 cases with over two-year follow-up evaluation. *Clin Orthop*. 1991; 271: 52-62.
5. BRAMLETT K W. Trivector retaining arthrotomy for total knee arthroplasty. *Orthop Trans*. 1993; 17: 1174-1175.
6. ENGH G A, HOLT B T, PARKS N L. A midvastus muscle splitting approach for total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1997; 12: 322-331.
7. INSALL J. A midline approach to the knee. *J Bone Joint Surg*. 1971; 83-A (8): 1584-1586.
8. PARENTIS M A, RUMI M N, DEOL G S, KOTHARI M, PARRISH W N, PELLEGRINI V D Jr. A comparison of the vastus splitting and median parapatellar approaches in total knee arthroplasty. *Clin Orthop*. 1999; 367: 107-110.
9. RAND J A. The patellofemoral joint in total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg*. 1994; 76-A: 612-620.
10. RITTER M A, CAMPBELL E D. Postoperative patellar complications with or without lateral release during total knee arthroplasty. *Clin Orthop*. 1987; 219: 163-168.
11. SCAPINELLI R. Blood supply of the human patella: its relation to ischaemic necrosis after fracture. *J Bone Joint Surg*. 1967; 49-B: 563-570.
12. MCMAHON M S, SCUDERI G R, GLASHOW J L, SCHARF S C, MELTZER L P, SCOTT W N. Scintigraphic determination of patellar viability after excision of the infrapatellar fat and/or lateral retinacular release in total knee arthroplasty. *Clin Orthop*. 1990; 260: 10-16.
13. SCUDERI G, SCHARF S C, MELTZER L P, SCOTT W N. The relationship of lateral releases to patella viability in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1987; 2: 209-214.



CONVOCATORIA DEL PREMIO DE INVESTIGACIÓN CARDIOVASCULAR 2003

La Fundación MAPFRE Medicina convoca un Premio de Investigación, dotado con **doce mil veinte euros**, al mejor trabajo de Investigación Cardiovascular. Admitido para **presentación** en la reunión anual de la **American Heart Association** y publicado, por tanto, en el libro de resúmenes de Abstract de la Revista *Circulation*.

Solicitud de las bases e información:

FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA
INSTITUTO DE MEDICINA CARDIOVASCULAR
C/ Lezama, 8
28034 MADRID
Tel.: 91 728 36 80 - Fax: 91 358 11 74

Identificación de los problemas, afrontamiento y relación con la satisfacción vital en personas muy mayores

Problems, coping and relationship with the life-satisfaction in very elderly people

*Departamento de Psicología Evolutiva y de la Educación
Universidad de Salamanca*

**Bueno B.
Navarro A. B.**

RESUMEN

Este trabajo se centra en la capacidad de reserva que tienen las personas muy mayores para hacer frente a los problemas que se les presentan. Los objetivos han sido conocer los tipos de problemas más importantes que las personas muy mayores experimentan en su vida cotidiana, examinar si aparecen diferencias en ellos en función de la edad de las personas (de 75 a 84 años, y de 85 y más edad), así como identificar las estrategias y los estilos de afrontamiento más frecuentes ante cada tipo de problema y su relación con la satisfacción vital en la vejez avanzada. 194 personas muy mayores describieron su problema reciente más importante y valoraron el grado en que habían utilizado las estrategias identificadas por la E3A (Fernández-Abascal, 1997). Los resultados indican la presencia mayoritaria de problemas de salud y, en menor medida, problemas de la vida cotidiana, familiares y de duelo. La utilización de las estrategias y de los estilos de afrontamiento de los problemas es bastante uniforme a lo largo de la vejez avanzada y mantiene importantes relaciones con la satisfacción vital personal. Se discuten las implicaciones de esos hallazgos para el aumento de conocimiento sobre la última etapa de la vida.

Palabras clave: Estrés, afrontamiento, resistencia psicológica, satisfacción vital, vejez avanzada.

Bueno B, Navarro A B
Identificación de los problemas, afrontamiento y relación con la satisfacción vital en personas muy mayores
Mapfre Medicina, 2003; 14: 37-50

Correspondencia:

B. Bueno Martínez
Facultad de Psicología
Avda. De la Merced, 109-131
37005 Salamanca
E-mail: bbueno@usal.es

ABSTRACT

This work focuses on the reserve capacity of very elderly people to cope with the problems they are faced with. The aims are to describe the most important types of problems that the very elderly experience in their everyday lives; to examine whether there are differences depending people's ages (75-84 years old and 85 and older), and to identify the most frequent coping strategies and styles for each type of problem and their relationship with satisfaction with life in the very elderly. One hundred and ninety-four very elderly subjects described their most important recent problem and rated the extent to which they had used the strategies identified in the E3A (Fernández-Abascal, 1997). The results revealed a predominance of problems related to health, followed by problems arising in daily life, family problems and problems related to grieving. The use of the strategies and styles for coping with problems was fairly uniform across the subjects and was seen to be strongly related to personal life-satisfaction. The implications of these findings are discussed with a view to gaining further insight into the last stages of human life.

Key words: Stress, coping, psychological resilience, life satisfaction, very old age.

Bueno B, Navarro A B
Problems, coping and relationship with the life-satisfaction in very elderly people
Mapfre Medicina, 2003; 14: 37-50

Fecha de recepción: 22 de enero de 2002

Investigación financiada por la Fundación MAPFRE Medicina.

INTRODUCCIÓN

La mayoría de las personas mayores y muy mayores no están deprimidas ni insatisfechas a pesar de las pérdidas que acompañan a su envejecimiento (1, 2). Este hecho indica que, frente al aumento de riesgos somáticos y socioeconómicos relacionados con la edad, el *self* que envejece tiene capacidades de reserva que impiden que se produzcan cambios considerables en la satisfacción con la vida. ¿Con qué elementos cuentan las personas mayores y muy mayores para conservar un alto nivel de bienestar?

La persona que envejece aún parece disponer de capacidades de reserva que impiden que se produzcan cambios en sus niveles de satisfacción. Entre otros, las estrategias y los estilos de afrontamiento de los problemas son recursos con los que pueden contar las personas mayores y muy mayores para adaptarse satisfactoriamente a su proceso de envejecimiento (3-5). Pueden considerarse «factores de resistencia» que ayudan a manejar los problemas asociados al envejecimiento y que llevan a una mayor satisfacción con el mismo.

El concepto de «resistencia psicológica» fue originalmente desarrollado en el campo de la psicopatología evolutiva de la infancia y la adolescencia (6-8) para describir el hecho de que ciertos niños, a pesar de las pésimas condiciones socioeconómicas en que crecían, no desarrollaban conductas socialmente disfuncionales. Garmezy definió la resistencia como la capacidad para recuperarse y mantener conductas adaptativas tras enfrentarse a sucesos estresantes. De modo similar, Rutter la definió como «*el polo positivo de las diferencias individuales en las respuestas de las personas al estrés y a la adversidad*» (p. 316). Posteriormente (9) se ha entendido como la habilidad para crecer, madurar y aumentar la competencia a pesar de las circunstancias adversas (anormalidades biológicas u obstáculos ambientales) que podían ser crónicas y consistentes o severas e infrecuentes. Genéricamente (10), se utiliza para describir a aquellas personas que se adaptan de forma satisfactoria a las circunstancias adversas. Todas estas definiciones presentan varios aspectos comunes, entre los que se encuentran la competencia y el afrontamiento exitoso de la adversidad, el desarrollo y crecimiento a lo largo del tiempo, el interjuego entre las características de la persona (factores protectores) y del ambiente (social, cultural, económico, etc.).

Dentro del Estudio de Berlín sobre el Envejecimiento (BASE) se ha considerado la satisfacción

con el propio envejecimiento como un indicador de resistencia psicológica en la vejez (11). Puesto que la vejez se caracteriza por un aumento de los riesgos y una disminución de las reservas para combatirlos, sería lógico esperar que esto se reflejase en la satisfacción con el envejecimiento como portadora de tales pérdidas. Mediatizando entre los riesgos experimentados y la satisfacción vital se postula la existencia de una serie de factores protectores relacionados con el sí mismo que modulan el mayor o menor mantenimiento de resistencia psicológica.

En este contexto, la resistencia psicológica se definiría como el mantenimiento o recuperación de la salud y del bienestar frente a la acumulación de situaciones adversas en la vejez. Algunos autores (12) plantean diversos factores protectores en la vejez, sociodemográficos, psicológicos, sociales y biológicos. Además, afirman que las diferencias en resistencia psicológica dependen de la capacidad de cada uno para interpretar los cambios de una forma positiva y de las estrategias de afrontamiento. Las buenas estrategias para resolver los problemas son especialmente importantes.

En relación con el estrés y su afrontamiento en la vejez puede haber razones evolutivas que hagan que, dada la mayor experiencia de vida con situaciones y sucesos difíciles, se hayan desarrollado más recursos de afrontamiento en la medida en que se envejece más. No obstante, la mayor disminución en la capacidad de reserva en la vejez muy avanzada puede generar dificultades imposibles de superar en las personas más mayores.

El afrontamiento (*coping*) ha sido un tema de gran interés para aquellos investigadores dedicados al estudio de cómo las personas manejan las situaciones vitales estresantes. Se considera un término genérico que engloba todos los pensamientos y conductas necesarios para responder a una situación estresante. Nosotras trabajamos con la consideración del afrontamiento como el conjunto de esfuerzos cognitivos y conductuales en constante cambio que se desarrollan para manejar las demandas, tanto internas como externas, valoradas como desbordantes para los recursos de la persona (13).

Son muy escasos los estudios en los que se ha investigado la vivencia de los problemas con población muy mayor. Por ejemplo, trabajando con una muestra del Estudio sobre el Envejecimiento Normativo (NAS) (14-16) se compararon personas maduras con personas mayores, pero se incluyó sólo un grupo de personas muy mayores con edad superior a 75 años, por lo que no se pudo

investigar las posibles diferencias existentes en el rango de edades superiores.

Además, al evaluar las estrategias y los estilos de afrontamiento, la selección de situaciones estresantes constituye un tema fundamental. En la mayoría de los estudios previos que han trabajado sobre la relación entre la edad y las formas de afrontamiento de los problemas no se ha tenido en cuenta el tipo de estrés que debía afrontarse. Las valoraciones han sido genéricas, considerando más el afrontamiento disposicional que el situacional. Cuando se solicita a los sujetos que indiquen la forma en que afrontan sus problemas en general, cada uno de ellos puede responder pensando en un problema diferente, con lo cual los resultados pueden ser muy heterogéneos y confusos. Con esta metodología se está ignorando que la adecuación del afrontamiento está en función de la persona y de las demandas situacionales y/o contextuales.

Ésta podría ser una de las razones por las que sigue sin resolverse el dilema sobre si los cambios del afrontamiento con la edad son positivos o negativos. Un grupo de investigadores defiende que la vejez es un período de la vida en el que aparecen modos de respuesta más maduros a los problemas del envejecimiento. En este sentido, por ejemplo, en una muestra de licenciados de Harvard se encontró una menor utilización de mecanismos defensivos en los años sesenta que en su etapa de adultos jóvenes (17). Resultados similares se obtuvieron en el Estudio Longitudinal de Baltimore sobre el envejecimiento. En comparación con grupos más jóvenes o con la misma generación en su juventud, los ancianos utilizaban tipos de afrontamiento menos agresivos y evasivos que los jóvenes para los problemas cotidianos. Dependían menos de estrategias de afrontamiento inmaduras (18). En la misma línea, otros autores (19) comprobaron que las personas mayores utilizaban métodos más eficaces que los jóvenes para resolver un problema imaginario. Asimismo, se ha descubierto (20) que con el incremento de la edad se produce un refinamiento de las estrategias de afrontamiento.

Frente a ellos, otros investigadores sostienen que los modos de afrontamiento siguen una tendencia negativa al aumentar la edad. De acuerdo con ellos, los ancianos utilizarían menos estrategias activas de solución de problemas y más el afrontamiento pasivo, intrapersonal y centrado en la emoción (21). Comparando la utilización de mecanismos específicos de afrontamiento en grupos de octogenarios, nonagenarios y centenarios, se encontró que todas las diferencias de edad excepto una aparecían entre los dos grupos más jó-

venes, por un lado, y los centenarios, por otro. Este último grupo tendía a «no preocuparse», «confiar en sus creencias religiosas» y «aceptar los problemas de salud», es decir, prefería las formas menos «activas» de hacer frente a los problemas (22). No obstante, hay autores (23) que consideran que aceptar una situación en la vejez no es necesariamente una conducta pasiva, sino que es hacer una situación no favorable e incontrolable, internamente aceptable. En este sentido, otros (24) afirman que a medida que envejecemos mostramos una mayor preferencia por las estrategias internas debido a la propia naturaleza del envejecimiento, caracterizado por una mayor pérdida de recursos físicos, sociales y psicológicos. Según ellos, a medida que se envejece se cambia a orientaciones hacia nuestro mundo interno.

En cualquier caso, habría que valorar también el hallazgo de estabilidad en los modos de afrontamiento de las personas muy mayores obtenida a lo largo de las décadas de los 80 y de los 90 años (22). Diferentes autores, trabajando con otros grupos de edad (maduros frente a mayores y muy mayores) también han obtenido pocas diferencias de edad en las estrategias de afrontamiento de los problemas (14, 25).

Estamos de acuerdo con aquellos autores* que afirman que es preciso relacionar las estrategias y estilos de afrontamiento con los tipos concretos de problemas a los que hay que hacer frente y que hay que comparar los modelos de afrontamiento relacionados con diferentes aspectos de la vida, como la salud, la familia o la economía. La competencia de las personas de cada edad debe valorarse especialmente analizando en qué medida los modos de afrontamiento se adaptan a las necesidades, normas, oportunidades y riesgos que aparecen en los diferentes ámbitos de la vida.

Como consecuencia de todo esto, el propósito de este trabajo ha sido identificar los problemas más frecuentes entre las personas mayores de 75 años, así como examinar la posible existencia de diferencias de edad entre las personas muy mayores (75-84 años) y las más mayores (85 y más edad) en la vivencia del estrés y en las estrategias y estilos que utilizan para hacer frente a sus problemas. Asimismo, se ha tratado de valorar la contribución de las estrategias y de los estilos de afrontamiento de los problemas sobre la satisfacción vital en la vejez avanzada.

* THOMAE H. Afrontamiento de los problemas asociados al envejecimiento. Conferencia impartida en el I Curso Internacional de la Universidad de Salamanca, Los retos del envejecimiento. Salamanca, julio de 2000.

Se ha utilizado la técnica de la entrevista porque con población muy mayor es el procedimiento mediante el que se puede obtener la información más completa (26). Se ha pedido a los entrevistados que identifiquen el problema más importante de los últimos días siguiendo la recomendación de Thomaes de dejar hablar a las personas mayores sobre sus problemas. Asimismo, se ha empleado la escala E3A (27) por su exhaustividad al recoger todas las estrategias de afrontamiento identificadas en la bibliografía sobre el tema. Resultados mezclados en la investigación actual tienen que ver con la utilización de etiquetas diferentes y no siempre convergentes para identificar las distintas estrategias y/o estilos de afrontamiento de los problemas personales.

METODOLOGÍA

Muestra y procedimiento

La muestra que participó en este estudio estuvo compuesta de 194 personas (115 hombres y 79 mujeres) con edades comprendidas entre 75 y 103 años en el momento de la entrevista, con una edad media de 84,57 años (DT = 6,36). Todos ellos vivían en su domicilio en la ciudad de Salamanca. En la Tabla I se presentan los datos sociodemográficos de los participantes.

TABLA I. Edad, sexo, nivel educativo y nivel económico de los participantes en el estudio (En la variable nivel económico hubo 12 casos perdidos —6,2%—)

	Edad	
	75-84 años	85 y más años
Edad	103 (53,1%)	91 (46,9%)
Sexo		
Hombre	58 (56,3%)	57 (62,6%)
Mujer	45 (43,7%)	34 (37,4%)
Nivel educativo		
Bajo	33 (32%)	40 (44%)
Medio	55 (53,4%)	36 (39,6%)
Alto	15 (14,6%)	15 (16,5%)
Nivel económico		
Bajo	45 (45,9%)	45 (53,6%)
Medio	38 (38,8%)	21 (25%)
Alto	15 (15,3%)	18 (21,4%)

Para garantizar la representatividad de la muestra y maximizar, de ese modo, la validez externa de nuestro estudio, realizamos un muestreo estratificado y aleatorio entre las personas mayores de 75 años de la ciudad de Salamanca. Sobre los datos del censo de 1999 de dicha ciudad se aplicó una rutina de aleatorización mediante procedimiento informatizado. Se identificaron tres sustitutos para cada seleccionado previendo posibles bajas y la necesidad de reponer personas con similares características demográficas.

Debido a las características del grupo de población con el que trabajamos, el procedimiento de recogida de datos fue la entrevista personalizada en el domicilio de las personas mayores.

Se seleccionaron entrevistadoras a las que se formó para unificar las condiciones de recogida de información. Una vez formadas, dichas entrevistadoras se trasladaban a los domicilios de cada una de las personas mayores, les explicaban el objetivo de la aplicación y concertaban una cita con ellos. Cada una de ellas iba debidamente identificada. Además, entregaban a cada una de las personas seleccionadas una carta del Máster de Gerontología de la Universidad de Salamanca donde se les informaba sobre el estudio en curso y se les pedía su colaboración desinteresada.

En todo momento se trató de crear una situación natural y un ambiente relajado y cordial para lograr que las respuestas fueran lo más espontáneas y fiables posibles. Se adaptaba el lenguaje utilizado, la petición de información y el tiempo dedicado en función de las características y circunstancias de cada persona.

A pesar de la dedicación puesta en la selección y en la recogida de datos se encontraron algunas dificultades. Entre ellas destaca la elevada incidencia de mortalidad biológica dado que, en muchos casos, la persona seleccionada había fallecido ya. Además, hubo dificultades para encontrar a la persona en el domicilio reflejado en el censo, por desplazamientos temporales y/o por cambio de domicilio. Asimismo, había personas que no se presentaban a las citas concertadas o que no querían completar la entrevista aduciendo cansancio o porque consideraban que eran demasiadas preguntas. También se encontró negativismo personal y de los familiares a recibir en casa por miedo a ser víctimas de algún robo, estafa o atrápelo.

Instrumentos

Utilizando el formato de entrevista semiestructurada, pedimos a los participantes que des-

cribieran brevemente el problema más serio que hubiesen tenido en los últimos días. Si daban más de un problema, se les pedía que escogiesen aquel que mayor molestia les había causado. En caso de no responder con un problema, se les indicaba que hablasen sobre algún acontecimiento desagradable que les hubiese molestado en los últimos días o sobre los problemas en casa, con la familia, con su salud, etc.

Les preguntamos por un problema específico de los últimos días por varias razones. En primer lugar, nos preocupaban sus posibles problemas de memoria dada su elevada edad y quisimos reducirlos al mínimo pidiéndoles que recordasen un episodio muy reciente. Además, tal como se ha puesto de manifiesto en estudios previos (28), puesto que el afrontamiento varía sustancialmente dependiendo de la situación (27), poco se puede inferir de cuestiones realizadas sobre el afrontamiento en general.

Las respuestas que daban eran anotadas por la entrevistadora. Después de describir brevemente el problema, se les aplicaba la Escala de Estilos y Estrategias de Afrontamiento —E3A— (28). Se les pedía que indicasen en qué medida cada una de las frases que se les presentaban describía formas más o menos habituales de enfrentarse a su problema. El inventario E3A consta de 72 ítems que evalúan 18 estrategias y 8 estilos de afrontamiento diferentes. Los sujetos responden a cada ítem utilizando una escala tipo Likert graduada de 0 a 3, donde 0 indica que quien responde nunca utiliza esa estrategia y 3 indica que la utiliza siempre. En la corrección se asigna la puntuación 1,5 a los ítems no contestados. Los estilos de afrontamiento se estiman a partir de las puntuaciones obtenidas en las estrategias de afrontamiento. Si una estrategia no ha podido ser evaluada por tener dos o más ítems sin contestar, se sustituye su valor por el de la media. Un primer estudio sobre las propiedades psicométricas de dicha escala ha sido publicado recientemente (29).

Las estrategias de afrontamiento identificadas mediante la escala E3A son las siguientes (27):

1. **Reevaluación positiva.** Se refiere a las estrategias de afrontamiento activo orientadas a crear un nuevo significado de la situación problema, intentando extraer todo lo positivo que tenga la situación. Incluye los ítems 15, 25, 33 y 36.

2. **Reacción depresiva,** por la que la persona se siente desbordada por la situación y es pesimista sobre los resultados que espera de ella. Incluye los ítems 32, 47, 63 y 69.

3. **Negación.** Significa la no aceptación del problema y su evitación por distorsión o desfigu-

ración del mismo al valorarlo. Incluye los ítems 1, 4, 28 y 61.

4. **Planificación.** Se refiere a la movilización de estrategias de afrontamiento para alterar la situación realizando una aproximación analítica y racional al problema. Incluye los ítems 18, 29, 56 y 70.

5. **Conformismo.** Significa la tendencia a la pasividad, la percepción de falta de control personal sobre las consecuencias del problema y la aceptación de las consecuencias que puedan producirse. Incluye los ítems 5, 39, 50 y 72.

6. **Desconexión cognitiva.** Se utilizan pensamientos distractores para evitar pensar en la situación problema. Incluye los ítems 17, 20, 53 y 58.

7. **Desarrollo personal.** Incluye elementos sobre la consideración del problema de una manera relativa, de autoestímulo y de un positivo aprendizaje de la situación, centrándose sobre todo en el desarrollo personal. Incluye los ítems 3, 19, 52 y 62.

8. **Control emocional.** Se refiere a la movilización de recursos enfocados a regular y ocultar los propios sentimientos. Incluye los ítems 41, 46, 51 y 54.

9. **Distanciamiento.** Implica la supresión cognitiva de los efectos emocionales que el problema genera. Incluye los ítems 6, 34, 43 y 65.

10. **Supresión de actividades distractoras.** Significa el esfuerzo en paralizar todo tipo de actividades para centrarse activamente en la búsqueda de información para valorar el problema. Incluye los ítems 9, 13, 48 y 55.

11. **Refrenar el afrontamiento.** Se aplaza todo tipo de afrontamiento hasta que se produzca una mayor y mejor información sobre el problema. Incluye los ítems 10, 21, 31 y 37.

12. **Evitar el afrontamiento.** Implica no hacer nada en previsión de que cualquier tipo de actuación puede empeorar la situación o por valorar el problema como irresoluble. Incluye los ítems 8, 11, 26 y 59.

13. **Resolver el problema.** Supone decidir una acción directa y racional para solucionar las situaciones problema. Incluye los ítems 22, 35, 45 y 57.

14. **Apoyo social al problema.** Tendencia a realizar acciones encaminadas a buscar en los demás información y consejo sobre cómo resolver el problema. Incluye los ítems 7, 14, 24 y 44.

15. **Desconexión comportamental.** Se evita cualquier tipo de respuesta o solución del problema. Incluye los ítems 27, 30, 38 y 60.

16. **Expresión emocional.** Se canaliza el afrontamiento hacia las manifestaciones expresivas hacia otras personas de la reacción emocional cau-

sada por el problema. Incluye los ítems 42, 49, 64 y 68.

17. **Apoyo social emocional.** Se busca en los demás apoyo y comprensión para la situación emocional en la que se halla inmerso. Incluye los ítems 12, 16, 23 y 67.

18. **Respuesta paliativa.** Se caracteriza por incluir en su afrontamiento elementos que buscan la evitación de la situación estresante, por ejemplo, buscando sentirse mejor con la religión, viendo la televisión o comiendo. Incluye los ítems 2, 40, 66 y 71.

Los **estilos de afrontamiento** se definen en relación con tres dimensiones básicas, que son:

I. **El método** empleado en el afrontamiento, dentro del que se diferencian los estilos de afrontamiento **activo** —que moviliza esfuerzos para los distintos tipos de solución de la situación—, **pasivo** —se basa en no hacer nada directamente sobre la situación, sino simplemente esperar a que cambien las condiciones—, y de evitación —se intenta evitar o huir de la situación y/o sus consecuencias—.

II. La **focalización** del afrontamiento, dentro de la que se distinguen el estilo de afrontamiento dirigido al **problema** —manipula o altera las condiciones responsables de la amenaza—, el dirigido a la respuesta **emocional** —a reducir o eliminar la respuesta emocional generada por la situación— y el orientado a modificar la **evaluación** inicial de la situación —reevalúa el problema—.

III. La **actividad** movilizada en el afrontamiento, según la cual se diferencia el estilo de afronta-

miento **cognitivo** —aquel cuyos principales esfuerzos son de tipo cognitivo—, y el **conductual** —cuyos principales esfuerzos están formados por comportamiento manifiesto—.

La relación entre estrategias y estilos de afrontamiento se presenta en la Tabla II, en la que se puede ver cómo cada estrategia se corresponde con una combinación de estilos determinados y cada estilo de afrontamiento se articula en varias estrategias diferentes.

Finalmente, de modo similar a otras investigaciones en este campo (14), se pedía a los participantes que indicaran cómo de efectivo creían que había sido su manejo del problema y cómo de efectivo pensaban que sería para problemas similares en el futuro, ambas cuestiones utilizando una escala de 0 a 3, con 0 = «nada efectivo» y 3 = «muy efectivo».

Además de las cuestiones sobre los problemas y su afrontamiento, se aplicó la subescala de satisfacción con la vida de la Escala de Satisfacción con la Vida —SWLS— (30) que consta de cinco ítems y se solicitó información sobre la edad, sexo, nivel educativo y nivel económico de los participantes.

RESULTADOS

Todos los análisis estadísticos efectuados se han calculado con la versión 10 del programa SPSS para PC. El nivel mínimo de significación aceptado ha sido del 95%.

TABLA II. Relación entre estrategias y estilos de afrontamiento de acuerdo con Fernández-Abascal (1997)

	COGNITIVO		
	Activo	Pasivo	Evitación
Evaluación	Reevaluación positiva	Reacción depresiva	Negación
Tarea	Planificación	Conformismo	Desconexión mental
Emoción	Desarrollo personal	Control emocional	Distanciamiento
	CONDUCTUAL		
	Activo	Pasivo	Evitación
Evaluación	Supresión de actividades distractoras	Refrenar el afrontamiento	Evitar el afrontamiento
Tarea	Resolver el problema	Apoyo social al problema	Desconexión comportamental
Emoción	Expresión emocional	Apoyo social emocional	Respuesta paliativa

Análisis de los problemas

De las 194 personas entrevistadas, 11 (5,7%) manifestaron reiteradamente, a pesar de la insistencia de las entrevistadoras, que no habían tenido problemas o dificultades en su vida reciente. De ellas, cuatro tenían entre 75 y 84 años y siete tenían 85 o más años de edad.

En consecuencia, un 94,3% (n = 183) de la muestra informó sobre algún tipo de problema en los últimos días, porcentaje muy superior al habitual (70-80%) de residentes en la comunidad que suelen referir problemas en cuestionarios de autoinforme (32), e incluso superior al obtenido por otros autores (14) utilizando una entrevista semiestructurada.

Con los 183 sujetos que describieron algún tipo de problema se realizó un análisis de contenido. Todas las entrevistas fueron analizadas por las autoras del trabajo, llegando a un consenso total tras reconciliar las escasas discrepancias iniciales que se plantearon. Se identificaron seis categorías de problemas que fueron las siguientes: salud propia, salud de otros, familiares, vida cotidiana, duelo y problemas múltiples.

La categoría **salud propia** incluía problemas físicos y psíquicos de la persona entrevistada. **Salud de otros** incluye problemas de salud física o psíquica de familiares y amigos. Problemas **familiares** incorpora todos aquellos problemas o preocupaciones en los que estaban implicados el cónyuge, los hijos, los nietos y/o los hermanos, que no tuvieran que ver con su salud, por ejemplo, el divorcio de los hijos/as. Problemas de la **vida cotidiana** incluía tensiones generales relacionadas con la vida diaria, por ejemplo, mantenimiento del hogar, arreglo de goteras, dificultades económicas, etc. En **duelo** incluimos todas aquellas preocupaciones y dificultades estrechamente vinculadas a la pérdida por fallecimiento de familiares y amigos. La categoría de problemas **múltiples** se asignó a aquellos casos en los que los problemas afectaban a varios dominios, por ejemplo, el caso de una señora que refería problemas en las piernas por la artrosis y dificultades con su hija por haberse quedado sin trabajo y tener que ayudarla económicamente.

La distribución de los problemas en la muestra total se presenta en la Figura 1.

Para comprobar si existían diferencias de edad en los tipos de problemas descritos, se calculó un Chi-cuadrado de Pearson con los cinco tipos de problemas resultantes tras excluir los casos con problemas múltiples dada su muy escasa incidencia. No aparecieron diferencias de edad significativas en los tipos de problemas descritos, Chi-

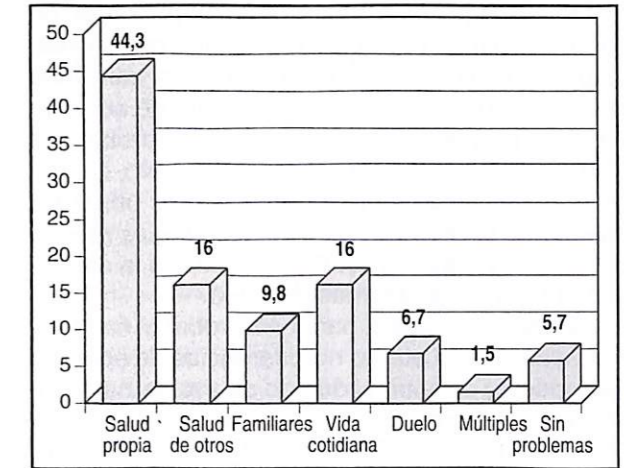


Figura 1. Porcentajes de personas mayores de 75 años que describieron diferentes tipos de problemas.

TABLA III. Ausencia de diferencias de edad en los tipos de problemas descritos (frecuencias)

Tipos de problemas	EDAD	
	75-84 (n = 98)	85+ (n = 82)
Salud propia	46	40
Salud de otros	19	12
Familiares	8	11
Vida cotidiana	18	13
Duelo	7	6

cuadrado (4, n = 180) = 1,949, p = 0,745; véase Tabla III). Además, se obtuvo una V de Cramer = 0,104, lo cual evidencia la ausencia de relación entre los tipos de problemas y la edad.

Análisis del afrontamiento para cada tipo de problema

Para analizar la consistencia interna de la escala utilizada, se calculó el coeficiente Alpha de Cronbach basado en la correlación inter-elementos promedio. Se obtuvo un Alpha estandarizado para todos los ítems = 0,81, un Alpha estandarizado para las 18 estrategias = 0,76 y un Alpha estandarizado para los estilos = 0,92. Estos resultados están en la línea de los obtenidos con el «Coping Strategies Inventory» de Holroyd y Reynolds, que son las más altas de las obtenidas al analizar las distintas escalas de afrontamiento (32).

Para los problemas de salud se presenta, en primer lugar, el orden en que las diferentes estrategias y estilos de afrontamiento son utilizados por los participantes en este estudio de acuerdo con sus propias valoraciones. Para los problemas familiares, de la vida cotidiana y de duelo, se presentan únicamente las estrategias más utilizadas dado que la situación para las estrategias menos utilizadas y para los estilos es similar a la encontrada para los problemas de salud.

En segundo lugar, para comprobar si en la vejez avanzada existen o no diferencias de edad en el modo de afrontar cada tipo de problema, realizamos comparaciones de medias entre las personas muy mayores (75-84 años) y las más mayores (85 y más) mediante la prueba T o la U de Mann-Whitney, según correspondiera, teniendo en cuenta el tamaño de las muestras para cada tipo de problema y la normalidad y la homogeneidad de varianzas de las variables.

Afrontamiento de los problemas de salud en general

Como puede observarse en la Tabla IV, la estrategia de afrontamiento de los problemas de salud utilizada más habitualmente por las personas mayores de nuestro estudio es «resolver el problema», de naturaleza activa y comportamental. Su característica principal radica en que se deciden acciones directas y racionales para solucionar las situaciones de salud problemáticas.

Las estrategias utilizadas en segundo, tercer y quinto lugar —«desarrollo personal», «planificación» y «reevaluación positiva»— son también estrategias activas, pero de naturaleza cognitiva. Se centran en la consideración de los problemas de salud de manera relativa, sirviendo de autoestímulo y de aprendizaje positivo de la situación, en la movilización de estrategias de afrontamiento para alterar la situación analizando racionalmente el problema de salud y en crear un nuevo significado de la situación problema, intentando sacar todo lo positivo que tenga.

Sin embargo, en cuarta posición destaca la estrategia de «conformismo», que implica la tendencia a la pasividad, la percepción de falta de control personal sobre las consecuencias del problema de salud y la aceptación de las consecuencias que puedan derivarse de él.

La búsqueda de «apoyo emocional» y la «expresión emocional», que reflejan la búsqueda en los demás de apoyo y comprensión para los aspectos emocionales derivados de la vivencia de los problemas de salud, se utilizan en menor me-

TABLA IV. Medias y desviaciones típicas de las 18 estrategias de afrontamiento de los problemas de salud en general ordenadas por rangos

Rango	Estrategia de afrontamiento	M	DT
1	Resolver el problema	8,43	2,36
2	Desarrollo personal	7,75	2,06
3	Planificación	7,12	2,33
4	Conformismo	7,08	2,62
5	Reevaluación positiva	6,80	2,35
6	Apoyo emocional	6,50	2,49
7	Expresión emocional	5,97	2,27
8	Refrenar el afrontamiento	5,80	2,08
9	Distanciamiento	5,60	2,08
10	Desconexión cognitiva	5,41	1,97
11	Supresión de actividades distractoras	5,37	2,36
12	Apoyo social	5,01	2,37
13	Reacción depresiva	4,98	1,94
14	Evitar el afrontamiento	4,16	1,88
15	Control emocional	4,15	2,30
16	Desconexión comportamental	3,39	2,17
17	Respuesta paliativa	2,81	1,72
18	Negación	1,91	1,85

didada que estrategias de afrontamiento básicamente centradas en la naturaleza del problema.

Estrategias evitativas tales como «negación», «respuesta paliativa», «desconexión comportamental» y «evitar el afrontamiento» ocupan las últimas posiciones. Este resultado es muy relevante por cuanto confirma los hallazgos descritos por los investigadores gerontológicos que no asumen que con la edad se produzca un incremento en las estrategias de afrontamiento «regresivas».

De manera consistente con esos resultados, encontramos que los estilos de afrontamiento predominantes ante los problemas de salud en nuestra muestra son el «método activo», la «focalización en el problema» y la «actividad cognitiva». El «método pasivo» ocupa la cuarta posición (véase Tabla V).

Por lo que se refiere a las diferencias entre los muy mayores (75-84 años) y los más mayores (85+) en el afrontamiento de problemas de salud,

TABLA V. Medias y desviaciones típicas de los ocho estilos de afrontamiento ante problemas de salud ordenados por rangos

Rango	Estrategia de afrontamiento	M	DT
1	Método activo	41,44	9,88
2	Focalización en el problema	36,45	7,75
3	Actividad cognitiva	34,50	7,14
4	Método pasivo	33,00	7,27
5	Focalización en la emoción	32,78	7,21
6	Actividad conductual	31,80	7,70
7	Focalización en la evaluación inicial	29,03	6,99
8	Método de evitación	23,29	6,63

únicamente aparece significativa la diferencia en la utilización de la estrategia de «planificación», que sostienen emplearla más las personas de hasta 84 años ($M = 7,51$) que los mayores de 85 años ($M = 6,64$), $t(115) = 2,02$, $p < 0,05$.

Asimismo, la percepción de eficacia en el manejo de los problemas de salud aparece claramente superior en el grupo de menor edad, tanto en lo que se refiere al afrontamiento ya realizado, $t(92,5) = 1,998$, $p < 0,05$, como al que se espera tener en el futuro ante problemas similares $t(87,21) = 2,81$, $p < 0,01$. (En ambos casos, los grados de libertad aparecen modificados tras haber comprobado con la prueba de Levene que las varianzas de los dos grupos de edad no eran iguales) (Figura 2).

Afrontamiento de problemas de salud propia vs. de salud ajena

Al enfrentarse a problemas de salud propia, las estrategias más utilizadas siguen siendo las que activamente buscan «resolver el problema» y fomentar el «desarrollo personal». Sin embargo, gana cierto terreno el «conformismo», que pasa a ocupar el tercer lugar, haciendo que la «planificación» pase a una cuarta posición.

Los problemas de salud propia son enfrentados del mismo modo por todas las personas de más de 75 años de nuestro estudio. Únicamente aparece una diferencia significativa en la percepción futura de eficacia. Las personas de 75 a 84 años creen más en la efectividad de su manejo futuro de problemas de salud propia que el grupo

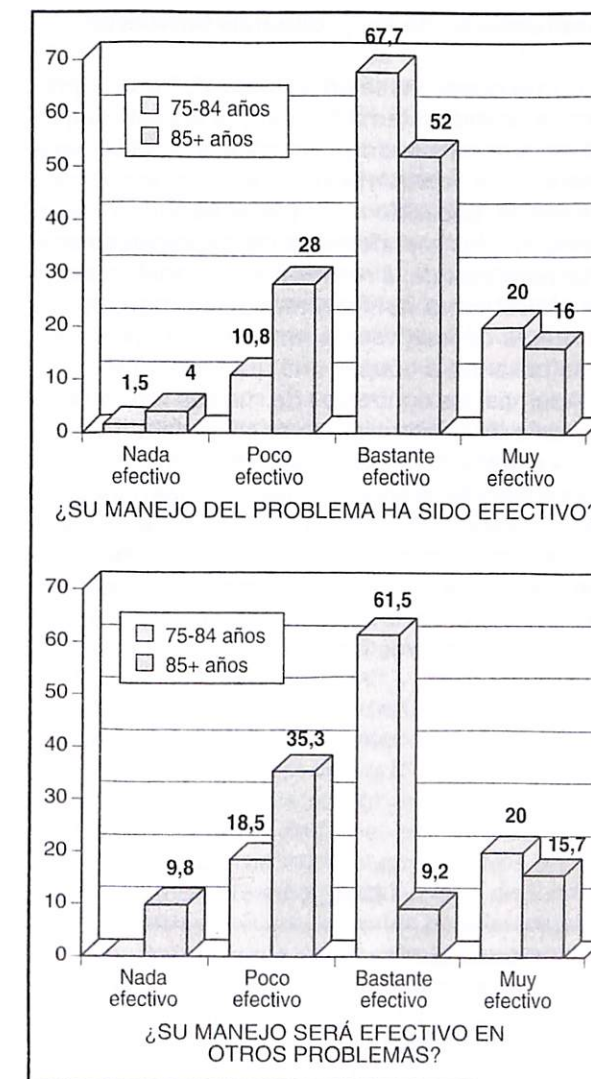


Figura 2. Diferencias de edad en la percepción de eficacia presente y futura en el manejo de los problemas de salud.

de los mayores de 85 años, $t(65,95) = 3,23$, $p < 0,01$.

Por otro lado, frente a los problemas de salud de otras personas, las estrategias activas de «resolver el problema», «desarrollo personal» y «planificación» se mantienen en las tres primeras posiciones. Comparten la cuarta posición la búsqueda de «apoyo emocional» y el «conformismo». En cuanto a los estilos de afrontamiento predominantes, la novedad es que la «focalización en la emoción» pasa a ocupar el cuarto puesto desplazando al «método pasivo» a una quinta posición.

Además, las personas muy mayores (75-84 años) buscan más el apoyo emocional ante los problemas de salud ajenos que los más mayores (85+), $t(29) = 2,85$, $p < 0,01$.

Afrontamiento de los problemas familiares

Como puede verse en la Tabla VI, frente a problemas de índole familiar, aunque las estrategias activas siguen siendo primordiales, la estrategia basada en el «conformismo» ocupa una posición preferente, pasando a ocupar el segundo lugar. Asimismo, las manifestaciones expresivas hacia otras personas de la reacción emocional causada por el problema familiar, recogidas mediante la estrategia de «expresión emocional», ganan terreno pasando a ocupar una quinta posición.

Además, los contrastes de medias indicaron la ausencia de diferencias de edad en la utilización de las estrategias y de los estilos de afrontamiento ante las dificultades familiares. Finalmente, los más mayores (85+) se sentían igual de eficaces que los muy mayores (75-84 años), tanto en relación con el modo en que habían tratado esos problemas, como en la expectativa que tenían para problemas similares futuros.

TABLA VI

Rango	Estrategia de afrontamiento	M	DT
Problemas familiares			
1	Resolver el problema	8,00	2,45
2	Conformismo	7,55	2,71
3	Desarrollo personal	6,92	2,01
4	Planificación	6,79	2,62
5	Expresión emocional	6,21	2,07
6	Reevaluación positiva	6,00	2,73
Problemas de la vida cotidiana			
1	Resolver el problema	9,19	2,54
2	Planificación	8,32	2,47
3	Conformismo	8,10	2,74
4	Desarrollo personal	7,53	2,46
5	Reevaluación positiva	5,85	2,46
6	Apoyo emocional	5,63	3,37
Problemas de duelo			
1	Resolver el problema	7,69	2,44
2	Conformismo	7,65	2,64
3	Desarrollo personal	7,35	2,41
4	Planificación	6,61	3,08
5	Apoyo emocional	6,38	3,30
6	Distanciamiento	6,31	1,3

Afrontamiento de los problemas de la vida cotidiana

Ante las dificultades cotidianas las estrategias activas siguen siendo las preferentes, aunque entre ellas se entremezcla la pasividad por la falta de control personal puesta de manifiesto en el conformismo y la búsqueda de apoyo para la situación emocional generada por ese tipo de problemas.

No aparecieron diferencias de edad en la utilización de las estrategias y de los estilos de afrontamiento ante las dificultades de la vida cotidiana, ni tampoco en la percepción de eficacia del afrontamiento realizado ni del que se anticipa tener en el futuro ante ese tipo de problemas.

Afrontamiento de los problemas de duelo

Frente a la pérdida de seres queridos, los ancianos y ancianas entrevistados reaccionan combinando la realización de acciones directas y racionales para adaptarse a la pérdida, con la percepción de que no tienen control sobre las consecuencias generadas tras la pérdida y, por consiguiente, aceptando las consecuencias que puedan producirse y buscando apoyo social de tipo emocional. Además, aparece por primera vez en una posición destacada una estrategia evitativa, la utilización del «distanciamiento» que, como ya se sabe, consiste en suprimir cognitivamente los efectos emocionales que la pérdida genera.

Ante los problemas de duelo, los más mayores (85+) utilizan más que los muy mayores (75-84 años) las estrategias de «expresión emocional», U de Mann-Whitney = 7,00 ($Z = -2,03$, $p < 0,05$) y «desconexión comportamental», U de Mann-Whitney = 6,50 ($Z = -2,09$, $p < 0,05$). O sea, comparativamente, las personas mayores de 85 años canalizan más el afrontamiento hacia las manifestaciones expresivas con otras personas de la reacción emocional causada por la pérdida del ser querido y tratan más de evitar cualquier tipo de respuesta o de solución al problema de la pérdida.

Los dos grupos de edad se sentían igual de eficaces tanto en relación con el modo en que habían tratado los problemas de duelo, como en la expectativa que tenían para problemas similares futuros.

Afrontamiento y satisfacción vital

En primer lugar, hay que destacar que los ancianos que participaron en este estudio se en-

cuentran bastante satisfechos con su vida, al menos eso es lo que informaron a través de la escala de satisfacción utilizada ($M = 14,99$, $DT = 2,98$, $n = 180$). La consistencia interna de dicha escala es alta ($\alpha = 0,76$).

Las estrategias de afrontamiento explican el 21% de la varianza en la satisfacción con el envejecimiento ($p = 0,003$). Mediante análisis de regresión encontramos que solamente la estrategia de «apoyo emocional», $t(178) = 2,11$, $p < 0,05$, y la estrategia de «negación», $t(178) = -3,02$, $p < 0,01$, son significativas como variables predictoras de la satisfacción vital en la vejez. Ambas contribuyen con un peso similar, pero con diferente signo (2,235 y -2,272, respectivamente), lo cual indica que cuanto mayor sea el apoyo emocional y la aceptación de los problemas sin evitarlos al hacer su valoración, mayor será la satisfacción vital en la vejez avanzada.

Los estilos de afrontamiento explican el 14% de la varianza en la satisfacción con el envejecimiento ($p = 0,001$). El análisis de regresión efectuado arroja cuatro estilos como predictores significativos de la satisfacción vital en la vejez. «Focalización en el problema» se relaciona positivamente (Beta = 0,698, $t(178) = 2,99$, $p < 0,01$), mientras que los métodos «de evitación» (Beta = -0,652, $t(178) = -3,06$, $p < 0,01$) y «pasivo» (Beta = -0,466, $t(178) = -2,09$, $p < 0,05$) se relacionan negativamente con la satisfacción en la vejez avanzada. Resulta sorprendente la relación negativa encontrada con la utilización del «método activo» (Beta = -0,568, $t(178) = -2,07$, $p < 0,05$).

DISCUSIÓN

Este estudio ofrece un análisis en profundidad de los tipos de problemas más importantes experimentados por personas mayores de 75 años y de cómo los afrontan, así como de las expectativas de eficacia que tienen sobre el afrontamiento realizado y ante problemas similares futuros. Asimismo, se investiga la relación entre el afrontamiento de los problemas y la satisfacción vital en la vejez avanzada.

Que más de un 94% de los participantes refiera haber tenido algún tipo de problema en la última semana confirma el supuesto sobre la presencia generalizada de situaciones estresantes en la vejez avanzada. Este hecho, predecible en buena lógica si se tiene en cuenta que los sucesos vitales negativos caracterizan el proceso de envejecimiento, ha estado cuestionado por los re-

sultados de estudios que han encontrado que un 25-30% de personas mayores refería no tener problemas, ni siquiera en el último mes (32).

Que los problemas más habituales referidos por los mayores de 75 años sean los relacionados con su salud resulta consistente con los índices objetivos de morbilidad identificados en los estudios epidemiológicos. Este resultado podría ser considerado un indicador de la ausencia de sesgo de este estudio en la recogida de los informes de los ancianos sobre su estrés, dificultad con la que se han encontrado algunos trabajos previos (26).

Los problemas de salud de personas significativas y los problemas generales de la vida diaria son los más importantes para casi un tercio de las personas mayores de 75 años de este estudio. Este hallazgo subraya la importancia de dejar hablar a los ancianos para que, tal como recomendaba Thomae, sean ellos quienes nos informen sobre los sucesos que más les preocupan y que más recursos les demandan.

Diferentes investigadores (34,14) han denunciado la utilización de inventarios de sucesos vitales que no muestrean por igual los problemas relevantes para todos los grupos de edad. Ésta puede ser la razón de haber encontrado que las personas mayores informan de menos sucesos vitales estresantes. La identificación de los tipos de problemas más importantes para las personas en la vejez avanzada es un primer paso que contribuye a completar nuestro conocimiento sobre los sucesos vitales relevantes a lo largo de toda la vida, incluida la última fase. Conocer los estresores propios de la vejez avanzada es un requisito para, a partir de ahí, poder averiguar los recursos cognitivos y comportamentales que utilizan las personas muy mayores y las más mayores para hacer frente a sus problemas, así como para valorar el impacto que la movilización de dichos recursos personales tiene sobre el bienestar y la satisfacción en dicha etapa vital.

Que las personas de 75 a 84 años y las de 85 y más años no se diferencien en los problemas más relevantes experimentados apunta en la dirección de la homogeneidad de los sucesos vividos cuando las personas se adentran en la vejez «profunda». Este resultado no apoya la propuesta de identificación de la cuarta edad como etapa diferenciada más allá de los 85 años (35) desde el punto de vista de los problemas que se refieren.

Con respecto a los modos de hacer frente a los problemas, los resultados de este trabajo permiten afirmar que las personas de más de 75 años que viven en la comunidad utilizan, fundamentalmente, estrategias y estilos de afrontamiento que

implican una valoración y una aproximación activa a sus problemas. O sea, para solucionar las situaciones problemáticas, se realizan acciones directas y racionales. Pero, junto a un afrontamiento predominantemente activo que moviliza comportamientos y cogniciones, tanto las personas muy mayores (75-84 años) como las más mayores (85+), recurren también a modos de aceptación de las consecuencias que se derivan de los problemas, dada la percepción de falta de control sobre sus efectos.

Quizás lo más relevante de estos hallazgos reside en el papel fundamental que desempeñan las estrategias activas, que coexisten con la aceptación como modo de hacer frente a los problemas que se les presentan a las personas en la vejez avanzada. Estudios previos han insistido en el valor adaptativo de la aceptación como modo preferente de afrontamiento de los problemas de salud (22), pero no han encontrado un papel tan destacado de las estrategias activas.

No obstante, estos resultados son congruentes con la teoría sobre el **interjuego entre modos de afrontamiento asimilativos y acomodativos en la vejez** (3, 24). En el modo asimilativo, las personas intentan activamente cambiar la situación o problema actual de forma acorde con sus objetivos, planes o ideales evolutivos. Las actividades asimilativas implican un cambio intencional de las circunstancias situacionales, del comportamiento, del modo de vida, etc. Pero los esfuerzos para aliviar los problemas a través de la acción asimilativa no son siempre posibles, y dependiendo del tipo de problema y de las circunstancias concretas, pueden resultar inútiles e ineficaces. El afrontamiento acomodativo pasaría a ser un modo de enfrentar los problemas adecuado y eficaz.

Problemas de duelo, enfermedades crónicas, determinados tipos de problemas familiares, etc., involucran demandas adaptativas que exigen la participación a diferentes niveles de la persistencia asimilativa y la flexibilidad acomodativa. A través del interjuego entre procesos asimilativos y acomodativos, las personas logran la congruencia entre situaciones evolutivas deseadas y reales.

En nuestro estudio, la falta de control se pone especialmente de manifiesto frente a los problemas familiares y de duelo, ante los que el conformismo se convierte en una estrategia preferente. En este punto cabe preguntarse sobre el valor adaptativo de esta estrategia etiquetada como pasiva.

En el caso de la vivencia del duelo, tras la pérdida de un ser querido, habituarse a la idea de lo que ha sucedido, soportarlo como algo que no tiene solución, tolerar la nueva situación creada y

aprender a vivir con ella, reflejan la presencia de cogniciones encaminadas a elaborar la situación de pérdida. Dicha elaboración constituye una parte esencial en el afrontamiento del duelo y en absoluto puede considerarse pasiva. Algo similar se podría defender ante determinado tipo de problemas familiares cuyo control está totalmente fuera de uno mismo. La sabiduría de saber aceptar aquello que no se puede cambiar estaría en la base de esta estrategia tan adaptativa en ese tipo de problemas. Estos resultados apoyan la importancia creciente de los modos de afrontamiento acomodativos ante determinado tipo de problemas en la vejez (3).

En general, las estrategias evitativas son las menos utilizadas por parte de las personas mayores de 75 años de nuestro estudio para hacer frente a sus problemas. Este resultado se mantiene totalmente para los problemas de salud, tanto propia como ajena, para los problemas familiares y para los problemas de la vida cotidiana. Además, en ninguno de estos ámbitos aparecen diferencias de edad entre los muy mayores (75-84 años) y los más mayores (85+) en cualquiera de las estrategias o estilos evitativos. Por lo tanto, se puede afirmar que en los ámbitos de la salud, la familia y la vida cotidiana, no se produce un aumento con la edad avanzada en el empleo de estrategias o estilos de afrontamiento «regresivos». Estos resultados son consistentes con los obtenidos por aquellos investigadores (17, 18) que defienden el carácter maduro de los modos de respuesta de las personas mayores a los problemas asociados con el envejecimiento.

No obstante, cuando se enfrentan problemas de duelo, la estrategia evitativa de «distanciamiento» pasa a ser bastante utilizada por término medio. Los efectos emocionales que la pérdida genera son de tal envergadura que muchos de nuestros ancianos tratan de suprimirlos cognitivamente. E, incluso, los mayores de 85 años tratan de evitar más cualquier tipo de respuesta a la situación, algo recogido con el mayor uso que hacen de la estrategia de «desconexión comportamental». Sin duda, nos hallamos ante un tipo de problema-límite frente al que la resistencia psicológica de los muy mayores (75-84 años) y de los más mayores (85+) aparece peor maltrecha.

Por lo que se refiere a las escasas diferencias de edad encontradas en el empleo de las estrategias de afrontamiento de los problemas, es probable que en la vejez los repertorios de afrontamiento de los diferentes tipos de problemas estén prácticamente desarrollados por completo, razón por la cual no aparecerían diferencias de edad en las estrategias ni en los estilos de afrontamiento

per se. Con más experiencia que energía, tanto las personas muy mayores (75-84 años) como las más mayores (85+) aplican ante los problemas los modos de afrontamiento que se han mostrado más eficaces en el pasado ante problemas similares. No obstante, los más mayores (85+) es probable que acepten que algunos problemas estaban y van a estar más allá de su control (menor percepción referida de eficacia pasada y futura ante problemas de salud). Estos resultados son bastante consistentes con los obtenidos por otros autores (14) al comparar el afrontamiento de personas maduras, mayores y muy mayores.

Las estrategias y estilos de afrontamiento utilizados por los ancianos de nuestro estudio explican una varianza en la satisfacción con su envejecimiento similar a la obtenida por el grupo de Berlín en el estudio BASE (14). La búsqueda en los demás de comprensión y apoyo para la situación emocional generada por los problemas aparece como estrategia protectora de la satisfacción vital en la vejez avanzada, mientras que la disfuncionalidad de la negación pone de relieve que evitar los problemas distorsionándolos o desfigurándolos en el momento de su valoración no mantiene ni realza la satisfacción con el propio envejecimiento.

Que el estilo de afrontamiento dirigido al problema, o sea, orientado a alterar las condiciones responsables de la amenaza, manifieste su funcionalidad en el mantenimiento de la satisfacción vital en las personas de más de 75 años indica que las estrategias centradas en la tarea más utilizadas por este grupo de edad —las de resolver el problema, planificación y conformismo— resultan protectoras frente al estrés que acompaña a los problemas. Creemos que esto es una prueba más del valor adaptativo que tiene el conformismo en la vejez avanzada ante las condiciones que no pueden ser modificadas por la acción personal.

Que los estilos de evitación y pasivo se revelen disfuncionales probablemente sea debido a la insatisfacción personal que genera la utilización mayoritaria de estrategias cuyo núcleo consiste en intentar evitar o huir del problema y/o de sus consecuencias, en el primer caso, y no hacer nada directamente sobre la situación, sino simplemente esperar a que cambien las condiciones, en el segundo caso.

Movilizar esfuerzos para los distintos tipos de solución de la situación globalmente tampoco protege la satisfacción con el propio envejecimiento, quizás debido al escaso esfuerzo que los muy mayores (75-84 años) y los más mayores (75+) destinan a paralizar todo tipo de actividades

para centrarse activamente en la búsqueda de información para valorar el problema.

Todos estos resultados relacionando la satisfacción vital con las estrategias y los estilos de afrontamiento se han realizado sin considerar determinados factores de riesgo, como pueden ser las condiciones de salud o las restricciones socio-culturales. En estos momentos estamos recogiendo nuevos datos que es probable que nos orienten a matizar esta situación.

La naturaleza transversal de este estudio y la generalizabilidad de la muestra son limitaciones importantes que no queremos dejar de resaltar. La supervivencia selectiva es posible que también haya intervenido en la dirección de los resultados: la falta de diferencias relacionadas con la edad puede reflejar menos el mantenimiento de las habilidades de afrontamiento en la vejez avanzada que, simplemente, un efecto de selección consistente en que es más probable que los más resistentes vivan más tiempo.

Agradecimientos

Queremos mostrar nuestro agradecimiento a la Fundación MAPFRE Medicina por el apoyo económico proporcionado; al Máster de Gerontología de la Universidad de Salamanca y especialmente, a su director, el Dr. D. José Luis Vega, por el apoyo general prestado para la realización de este estudio; a las entrevistadoras que han colaborado en la recogida de los datos por su extraordinaria dedicación; y a todas las personas muy mayores que han participado en el estudio por compartir con nosotras una parte íntima de su vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. STAUDINGER U M, FREUND A M, LINDEN M, MAAS I. Self, personality, and life regulations: Facets of psychological resilience in old age. En: P B Baltes, K U Mayer (eds), *The Berlin Aging Study: Aging from 70 to 100*. Cambridge: University Press; 1999; 302-328.
2. VILLAR F. Estrategias para afrontar el envejecimiento y diferencias asociadas a la edad: una aproximación a través del análisis de contenido. *Anuario de Psicología*, 1997; 73: 57-69.
3. BRANDTSTÄDTER J, ROTHERMUD K, SCHMITZ, U. Coping resources in later life. *Revue Européenne de Psychologie Appliquée*, 1997; 47: 107-113.
4. STAUDINGER U M, MARSISKE M, BALTES P B. Resilience and levels of reserve capacity in later adulthood: Perspectives from life-span theory. *Development and Psychopathology*, 1993; 5: 541-566.

5. STAUDINGER U, MARSISKE M, BALTES P B. Resilience and reserve capacity in later adulthood: Potentials and limits of development across the life span. En: D Cichetti, D J Cohen (eds), *Developmental psychopathology: Vol 2. Risk, disorder, and adaptation*. New York: Wiley, 1995; 801-847.
6. CICHETTI D. Developmental psychopathology: Past, present and future. En: D Cichetti (ed), *The emergence of a discipline: Rochester Symposium on Development Psychology*. Hillsdale, NJ: Erlbaum, 1989; vol. 1, 1-12.
7. GARMEZY N. Resilience in children's adaptation to negative life events and stressed environments. *Pediatric Annals*, 1991; 20: 459-466.
8. RUTTER M. Resilience in the face of adversity: Protective factors and resistance to psychiatric disorder. *British Journal of Psychiatry*, 1987; 147: 598-611.
9. GORDON K A. The self-concept and motivational patterns of resilient African American high school students. *Journal of Black Psychology*, 1995; 21: 239-255.
10. FRASER M, RICHMAN J, GALINSKY M. Risk, protection, and resilience: Toward a conceptual framework for social work practice. *Social Work Research*, 1999; 23 (3): 131-143.
11. BALTES P B, MAYER K U (eds). *The Berlin Aging Study. Aging from 70 to 100*. Cambridge: University Press, 1999.
12. RYFF C D, SINGER G D, LOVE G D, ESSEX M J. Resilience in adulthood and later life: Defining features and dynamic processes. En: J Lomranz (ed), *Handbook of mental health and aging*. New York: Springer-Verlag; 1998.
13. LAZARUS R S, FOLKMAN S. *Stress, appraisal and coping*. New York: Springer Publishing Company, 1984.
14. ALDWIN C M, SUTTON K J, CHIARA G, SPIRO A III. Age differences in stress, coping, and appraisal: Findings from the Normative Aging Study. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, 1996; 51 (4): P179-P188.
15. BOSSÉ R, EKERT D, SILBERT J. The Veterans Administration Normative Aging Study. En: S A Mednik, M Harway, K M Finello (eds), *Handbook of longitudinal research, Vol 2, Teenage and adult cohorts*. New York: Praeger; 1984; 273-279.
16. SPIRO A III, ALDWIN C M, MROCZEK D. Personality and the incidence of hypertension among older men: Longitudinal findings from the Normative Aging Study. *Health Psychology*, 1995; 14: 1-7.
17. VAILLANT G E. *Adaptation to life: How the best and the brightest came of age*. Boston: Little Brown, 1977.
18. MCCRAE R R. Age differences and changes in the use of coping mechanisms. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, 1989; 44: P161-P169.
19. CORNELIUS S, CASPI A. Everyday problem solving in adulthood and old age. *Psychology and Aging*, 1987; 2: 144-153.
20. DIEHL M, COYLE N, LABOUVIE-VIEF G. Age and sex differences in strategies of coping and defense across the life-span. *Psychology and Aging*, 1996; 11: 127-139.
21. SKAFF M M. Coping. En: G L Maddox et al. (eds), *Encyclopedia of Aging*. New York: Springer; 1995; 2.^a ed.
22. MARTIN P, ROTT C, POON L W, COURTENAY B, LEHR U. A molecular view of coping behaviour in adults. *Journal of Aging and Health*, 2000; 13 (1): 72-79.
23. THOMAE H. Emotion and Personality. En: J E Birren, B Shane, G Cohen (eds), *Handbook of mental health and aging*. San Diego, CA: Academic Press, 1992; 2.^a ed, 355-375.
24. BRANDTSTÄDTER J, RENNER, G. Tenacious goal pursuit and flexible goal adjustment: Explication and age-related analysis of assimilative and accommodative strategies of coping. *Psychology and Aging*, 1990; 5: 58-67.
25. ALDWIN C. Does age affect the stress and coping process? Implications of age differences in perceived control. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, 1991; 46: P174-P180.
26. CASERTA M S, LUND D A, DIMOND M F. Assessing interviewer effects in a longitudinal study of bereaved elderly adults. *Journal of Gerontology*, 1985; 40: 637-640.
27. FERNÁNDEZ-ABASCAL E G. Estilos y estrategias de afrontamiento. En: E G Fernández-Abascal (ed), *Cuadernos de prácticas de motivación y emoción*. Madrid: Pirámide, 1997; 189-206.
28. ALDWIN C. *Stress, coping, and development: An integrative approach*. New York: Guilford, 1994.
29. MARTÍN M D, JIMÉNEZ M P, FERNÁNDEZ-ABASCAL E G. Estudio sobre la escala de estilos y estrategias de afrontamiento (E3A). *REME*, 2000, 3 (4).
30. DIENER E, EMMONS R A, LARSEN R G, GRIFFIN S. The Satisfaction With Life Scale. *Journal of Personality Assessment*, 1985; 49: 71-75.
31. ALDWIN C, REVENSON T A. Does coping help? A re-examination of the relationship between coping and mental health. *Journal of Personality and Social Psychology*, 1987; 53: 337-348.
32. HART K E. Association of Type A behavior and its components to ways of coping with stress. *Journal of Psychosomatic Research*, 1988; 32: 213-219.
33. ALDWIN C. The elders life stress inventory (ELSI): ego-centric and nonegocentric stress. En: M A P Stephens, S E Hobfoll, J H Crowther, D L Tennenbaum (eds), *Stress and coping in late life families*. New York: Hemisphere, 1990; 49-69.
34. MAYER K U, BALTES P B, BALTES M M, BORCHELT M, DELIUS J, HELMCHEN H, LINDEN M, SMITH J, STAUDINGER U M, STEINHAGEN-THIESSEN, WAGNER M. What we do know about old age and aging? Conclusions from the Berlin Aging Study. En: P B Baltes, K U Mayer (eds), *The Berlin Aging Study: Aging from 70 to 100*. New York: Cambridge University Press, 1999; 475-519.

Materiales para la reparación y sustitución ósea. Factores de crecimiento y terapia genética en Cirugía Ortopédica y Traumatología

Materials for bone healing and substitution. Growth factors and gene therapy in Orthopaedic Surgery and Traumatology

- ¹ Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza
² Unidad Mixta de Investigación Universidad de Zaragoza
³ Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología Hospital Clínico Universitario Universidad de Valencia

Gil Albarova J. ¹
 Garrido Lahiguera R. ²
 Gil Albarova R. ³
 Melgosa Gil M. ²

RESUMEN

La búsqueda y desarrollo de nuevos materiales y métodos de reparación y/o sustitución ósea representa una punta de lanza en el tratamiento actual de los defectos óseos. El objetivo del presente trabajo es la revisión del estado actual del conocimiento sobre los materiales actualmente disponibles para ser utilizados en la reparación y/o sustitución ósea, la aplicación en la Cirugía Ortopédica y Traumatología de los factores de crecimiento conocidos en la actualidad, y de la osteoinducción mediante tratamiento genético.

Palabras clave: Reparación ósea, sustitutos óseos, materiales degradables, terapia genética, factores de crecimiento, osteoinducción.

Gil Albarova J, Garrido Lahiguera R, Gil Albarova R, Melgosa Gil M
 Materiales para la reparación y sustitución ósea. Factores de crecimiento y terapia genética en Cirugía Ortopédica y Traumatología
Mapfre Medicina, 2003; 14: 51-65

Correspondencia:
 J. Gil Albarova
 C/ Fray Luis Amigó, 2
 50006 Zaragoza
 jgilalba@posta.unizar.es

ABSTRACT

Research and development of new materials and methods for bone repair or substitution is today one priority in bone defects treatment. The purpose of this work was the update of actual knowledge about materials for bone repair and/or substitution, growth factors usefulness in orthopaedic surgery, and osteoinduction by means of gene therapy.

Key words: Bone healing, bone substitutes, degradable materials, gene therapy, growth factors, osteoinduction.

Gil Albarova J, Garrido Lahiguera R, Gil Albarova R, Melgosa Gil M
 Materials for bone healing and substitution. Growth factors and gene therapy in Orthopaedic Surgery and Traumatology
Mapfre Medicina, 2003; 14: 51-65

Fecha de recepción: 25 de abril de 2001

INTRODUCCIÓN

La necesidad de tratar defectos óseos de diferente etiología, magnitud y localización ha estimulado enormemente la búsqueda y desarrollo de materiales capaces de sustituir al hueso. El autoinjerto, pese a ser el injerto ideal por su comportamiento en la mayoría de las situaciones, presenta una morbilidad intrínseca en su obtención, una limitación en cuanto a la cantidad y morfología del mismo, y un coste económico no desdeñable. Los bancos de huesos permiten resolver gran parte de las necesidades actuales, pero se acompañan de una problemática específica de tipo económico, de infraestructura y médico-legal entre otras. El sustituto óseo ideal debería ser osteogénico, biocompatible, bioabsorbible, capaz de proporcionar soporte estructural y de vehicular otras sustancias, fácilmente utilizable en clínica y con una adecuada proporción coste-beneficio. Por otra parte, sería deseable que en determinadas aplicaciones una o varias de dichas características predominasen sobre otras en función de la necesidad del caso a tratar.

GENERALIDADES

Un biomaterial es una sustancia biocompatible, natural o sintética, o combinación de sustancias que puestas en contacto con los tejidos vivos o los fluidos biológicos, no afectan de forma adversa a los constituyentes biológicos del conjunto del organismo. Otra definición de biomaterial considera que es aquel material diseñado para actuar interfacialmente con sistemas biológicos con el fin de evaluar, tratar, aumentar o sustituir algún tejido, órgano o función del cuerpo. La biocompatibilidad se define como la tolerancia biológica local de un determinado material, manifestada por la ausencia de respuesta inflamatoria aguda o crónica, o por su incorporación durante un período de tiempo tras su implantación, así como la ausencia de efectos deletéreos sobre tejidos distantes al lugar de implantación (1-3).

Se define como biodegradación la ruptura gradual de un material mediado en o por un sistema biológico, siendo o no éste último la causa del proceso de degradación (2, 3). Los fragmentos resultantes pueden ser desplazados de su lugar de implantación, pero no necesariamente fuera del organismo, en particular si pueden ser depositados en algún otro tejido del receptor (4).

Se reserva el término de biorreabsorbible para aquellos sistemas poliméricos capaces de de-

gradarse en componentes de menor peso molecular incluidos normalmente en vías metabólicas, o eliminados al menos a través de las vías naturales del organismo. El concepto de bioabsorbible hace referencia a la eliminación del lugar de implantación, sin degradación previa de macromoléculas, como el caso de la lenta disolución de implantes hidrosolubles en los fluidos corporales (3, 4).

1. Polímeros reabsorbibles

El uso de implantes fabricados con polímeros reabsorbibles se ha popularizado en los últimos años. Las razones de su empleo en Cirugía Ortopédica y Traumatología vienen determinadas por (2, 4-7):

- Evitar su extracción después de conseguir su objetivo.
- Permiten una transferencia gradual y progresiva de tensiones al hueso.
- Son eliminados completamente del organismo, promoviendo el restablecimiento de los tejidos originales.
- Reducen el riesgo de migración posterior y las complicaciones a largo plazo relacionadas con la presencia de materiales extraños.

Los polímeros reabsorbibles utilizados en la fabricación de estos implantes han de tener las siguientes características (1, 5, 8-10):

- Proporcionar resistencia y rigidez inicial, que se pierde a medida que avanza el proceso de reparación.
- Deben ser totalmente reabsorbibles, y los subproductos derivados de su degradación, preferentemente por hidrólisis, no deben ser tóxicos, teratogénicos, mutagénicos o carcinogénicos.
- Los monómeros deben ser hidrosolubles y su eliminación debe llevarse a cabo por vía renal y pulmonar.
- Deben permitir su esterilización sin pérdida de las propiedades anteriores.

Los polímeros reabsorbibles con los que se cuenta actualmente en el mercado son: ácido poliglicólico, ácido poliláctico, polidioxanona, poligliconato y co-polímeros de los dos primeros. La investigación bioquímica ha desarrollado el diseño de poliésteres y polímeros de elevado peso molecular a partir de monómeros cíclicos, que permiten la fabricación de un implante según la resistencia y rigidez deseadas (2-6, 10-12).

La esterilización de los implantes reabsorbibles se realiza mediante radiación, con riesgo de pér-

didada de sus propiedades biomecánicas en esterilizaciones repetidas, o mediante esterilización con óxido de etileno, que puede acompañarse de reacciones químicas entre el gas residual presente en el material esterilizado y las proteínas tisulares (3, 9, 11). Se ha demostrado en diferentes estudios experimentales, la pérdida total de la capacidad de osteoinducción de determinados implantes tras esterilización con óxido de etileno (13-15).

El medio del cuerpo humano es hostil y todos los polímeros inician su deterioro tan pronto como son implantados. La causa más probable de este deterioro es el ataque iónico (especialmente OH⁻) y el oxígeno disuelto, junto con la degradación enzimática en el caso de materiales poliméricos naturales como el colágeno reconstituido (3, 16). El proceso de reabsorción *in vivo* de este tipo de implantes sigue tres fases, cuya duración está en relación directa con la composición del polímero empleado, su morfología y pureza, lugar de implantación y sollicitación mecánica (1, 5, 16, 17):

- Fase I: pérdida progresiva de la resistencia del implante por reducción de su peso molecular. En esta fase tiene lugar una respuesta a cuerpo extraño por parte del organismo receptor, con fragmentación del implante y pérdida de su resistencia mecánica.
- Fase II: pérdida progresiva de masa del implante por su hidrólisis metabólica. Se mantiene la respuesta a cuerpo extraño, con pérdida progresiva de la morfología inicial del implante.
- Fase III: eliminación del implante y sustitución del mismo por tejido óseo y/o conjuntivo.

La reabsorción de los implantes se ha relacionado con efectos clínicos adversos derivados de la reacción a cuerpo extraño como enrojecimiento cutáneo en el lugar de implantación, dolor, hinchazón local y drenaje de fragmentos del implante a través de orificios cutáneos (5, 18-21). Estos fenómenos están relacionados con el acúmulo local de productos de degradación del implante y con la capacidad de los tejidos circundantes de eliminar dichos residuos (17, 21).

Se ha comprobado en la clínica humana que la población celular más numerosa en los exudados que drenan espontáneamente son linfocitos, con una menor proporción de monocitos, y ausencia de neutrófilos dada la esterilidad del drenaje de etiología no infecciosa (22). Para Santavirta y cols. (23), la escasez de elementos fagocíticos mononucleares hace sospechar una reacción inmunológica mediada por linfocitos contra el implante.

Otros autores, en el campo experimental, consideran que se trata de una respuesta inflamato-

ria no específica con invasión de macrófagos, células gigantes multinucleadas a cuerpo extraño, neutrófilos y leucocitos polimorfonucleares (21, 24, 25). Dicha respuesta inflamatoria tiene su traducción radiográfica en los fenómenos de osteolisis periférica a los implantes, observados tanto en el campo experimental (4, 21, 25) como en la clínica humana (18, 26, 27).

Estudios experimentales

García Novalvos y cols. (26) han estudiado los fenómenos de degradación de implantes biodegradables en el fémur de la rata, y la progresiva sustitución de los mismos por tejido óseo. Matsusue y cols. (28) estudiaron en conejos dicha degradación y sustitución por tejido óseo analizando la reacción tisular a largo plazo. Winet y cols. (29) estudiaron en conejos la incorporación de polímeros biodegradables en un defecto óseo cortical, observando los efectos de la degradación de los mismos sobre los procesos de neoangiogénesis y osteogénesis, así como su repercusión en el aporte sanguíneo. Ashammakhi y cols. (30) comprobaron en ratas que la implantación de láminas de ácido poliglicólico autoreforzado a nivel metafisario estimulaba la formación ósea, si se asociaba una desperiostización en dicha zona. López-Casero y cols. (31) comprobaron en cerdos que los polímeros de ácido láctico no ofrecen ventajas en el tratamiento de pequeños defectos óseos epifisarios respecto a los aloinjertos congelados. Von Schroeder y cols. (32) estudiaron en conejos los fenómenos de reparación de defectos de cartílago articular empleando una matriz de ácido poliláctico recubierta de periostio autógeno.

Weiler y cols. (25) comprobaron la utilidad de los implantes de ácido poliglicólico en la fijación de fracturas osteocondrales en la rodilla del cordero, advirtiendo de los posibles efectos deletéreos intraarticulares de los productos de degradación. Mäkelä y cols. (33, 34), estudiaron los efectos de la perforación transfisaria del fémur distal en conejos mediante tallos de polidioxanona y de poliglactin, observando la regeneración de la fisis en la zona de la perforación.

Böstman y cols. (35, 36), utilizando tallos reforzados de ácido poliláctico, analizaron la influencia del calibre del mismo si se introduce por vía intraarticular, en relación con la reparación ósea del lecho de implantación así como su relación con el medio articular. Otsuka y cols. (37) estudiaron los efectos de la degradación de implantes de polidioxanona en forma de agujas a través de la fisis y en la proximidad de la misma, com-

probando que dicha degradación no alteraba el normal crecimiento fisario. Gil Albarova y cols. (38-40) observaron en conejos que los tornillos autorreforzados de ácido poliglicólico son incapaces de lograr una epifisiodesis del trocánter mayor, comportándose como un material de interposición que impide la formación de un puente fisario. Sin embargo, consiguieron la hemiepifisiodesis femoral distal en el conejo mediante un implante compuesto de un filamento de polidioxanona enlazado sobre tres tornillos en la cara lateral del fémur, con la misma eficacia que utilizando el mismo implante pero completamente metálico* (41).

Nordström y cols. (21) estudiaron en ratas la respuesta tisular del hueso esponjoso del tercio distal del fémur a los implantes autorreforzados de ácido poliglicólico y ácido poliláctico. Comprobaron en ambos casos la presencia de una respuesta osteoestimuladora a nivel de la intercara entre el implante y el tejido receptor de diferente presentación en ambos implantes. En los implantes autorreforzados de ácido poliláctico, la respuesta osteoide era máxima a la primera semana del postoperatorio decreciendo posteriormente de forma progresiva. Sin embargo, en los implantes autorreforzados de ácido poliglicólico, esta respuesta era significativamente mayor a la observada con los implantes autorreforzados de ácido poliláctico a las 6, 12 y 24 semanas del postoperatorio, coincidiendo con el mayor acúmulo local de macrófagos.

Paralelamente, los materiales reabsorbibles se han utilizado experimentalmente como espaciadores, aglutinadores de otros materiales, vehículos de liberación local progresiva de diferentes antibióticos o factores de crecimiento (5-7, 31, 42-52).

Aplicaciones clínicas

La aplicación clínica más común de implantes biodegradables es la fijación de fracturas, y en concreto las fracturas maleolares de tobillo (53-55). Las series publicadas recogen resultados satisfactorios en cuanto a la consolidación sin mayor incidencia de infecciones, aunque sí se ha observado una mayor incidencia de desplazamientos secundarios (56, 57). También se han utilizado con éxito en la fijación de fracturas de ró-

tula (53), fracturas osteocondrales en la rodilla (54), fracturas de la región del codo en niños (59), fracturas del astrágalo (58), la fijación de plastias de ligamento cruzado anterior de la rodilla (60) y la estabilización de osteotomías de los metatarsianos (58, 61). En la extremidad superior se han utilizado con éxito en la osteosíntesis de fracturas de la cabeza radial (58, 60), fracturas intraarticulares del codo (54, 58), fracturas de muñeca (18), fracturas de metacarpianos y falanges (20).

Su utilización permite obviar los artefactos de imagen que acompañan a otros implantes metálicos en los estudios de tomografía axial computarizada y de resonancia magnética (19, 58). Mención aparte merece el uso de este tipo de implantes en la osteosíntesis de fracturas fisarias. Así, su aplicación en forma de agujas para la osteosíntesis de fracturas supracondíleas del codo en niños ha obtenido resultados satisfactorios (27, 58, 61, 62).

2. Nuevos materiales capaces de sustituir al hueso

En los últimos años, la idea de contar con materiales capaces de sustituir al hueso se ha desarrollado progresivamente. Entre otras razones, se argumenta que la obtención de un autoinjerto no está exenta de morbilidad, existe una limitación en cuanto a la cantidad a obtener y a la morfología anatómica del mismo, pese a ser el injerto ideal por su comportamiento en la mayoría de las necesidades (7, 63-65). Por otra parte, se ha calculado que el coste económico de la obtención de un autoinjerto de cresta ilíaca y el tratamiento de su morbilidad puede exceder de los 5.000 \$ por caso (65).

El sustituto óseo ideal debería ser osteogénico, biocompatible, bioabsorbible, capaz de proporcionar soporte estructural y de vehiculizar otras sustancias, fácilmente utilizable en clínica y con una adecuada proporción coste-beneficio (7, 64, 65). En la práctica sería deseable que en determinadas aplicaciones una o varias de dichas características predominasen sobre otras en función de la necesidad del caso a tratar.

Los sustitutos óseos pueden emplearse en el relleno de pequeñas cavidades, o mezclados con el autoinjerto óseo con la finalidad de incrementar el volumen del mismo, permitiendo su aplicación en situaciones en las que se requiere un gran volumen de injerto, tales como el tratamiento quirúrgico de la escoliosis, la cirugía de revisión de prótesis articulares o la cirugía ortopédica oncológica (6, 22, 34, 45, 64-74).

El hueso es una estructura compuesta de células, agua, matriz orgánica y sales inorgánicas. El componente inorgánico del hueso representa aproximadamente el 70% de su peso seco, es biocompatible, no es inmunogénico y está constituido por sales de calcio, fundamentalmente fosfato de calcio, junto con pequeñas cantidades de sodio y magnesio (65, 66). De estas sales, la hidroxiapatita, un fosfato de calcio pobremente cristalizado, es el mayor constituyente del componente inorgánico, mientras que otras sales de calcio, como el carbonato de calcio, están presentes en mucha menor proporción. Las sales de calcio, y en particular la hidroxiapatita y el carbonato de calcio, son bioactivas y osteoconductoras (65, 75). El mayor constituyente de la fase orgánica es el colágeno tipo I, con elementos celulares que integran el resto de la matriz orgánica (65).

El reto investigador se ha planteado a la hora de dar una adecuada forma tridimensional a las sales de calcio para que el crecimiento óseo se desarrolle en una determinada localización y dirección. Sobre la base del conocimiento de la incorporación de los injertos óseos se ha propuesto la porosidad del material como cualidad necesaria para el crecimiento del tejido blando y posterior regeneración ósea tras la implantación. Sin embargo, la porosidad por sí sola no es suficiente para el crecimiento óseo, y resulta indispensable que esté asociada a interconexión de los poros (65). Por otra parte, se acepta que el tamaño de los poros para el crecimiento óseo en los implantes porosos, debe oscilar entre 100 y 500 μm (3, 6, 62, 75-77). Además, el diámetro de la interconexión entre poros condiciona el tipo de tejido que crece en el implante, y se considera que debe ser mayor de 100 μm para que se regenere hueso mineralizado, entre 40 y 100 μm para el crecimiento de formas osteoides y entre 10 y 40 μm para el tejido fibrovascular (6, 65).

2.1. Sustitutos óseos coralinos

Algunos corales marinos presentan esqueletos con porosidad e interconexión entre los poros. Además, están compuestos fundamentalmente de carbonato de calcio en la forma cristalina de aragonita, que es relativamente inestable y que sometida a calor, tiende a convertirse en una forma termodinámicamente más estable como la calcita (65, 75). Este hecho dio paso a la utilización de estos esqueletos de coral como modelos de sustitutos de injertos óseos. Los materiales implantables utilizados no son el propio coral, pero derivan del componente mineral del mismo,

por lo que son llamados materiales coralinos (3, 65).

Existen dos procesos para manufacturar estos implantes coralinos. El primero de ellos consiste en utilizar el coral en su forma de carbonato de calcio y el segundo consiste en utilizar el coral tras convertir el carbonato de calcio a hidroxiapatita mediante una reacción de estado sólido que mantiene la porosidad y su interconexión (65, 75). Entre los corales duros existe un número limitado de ellos que cumplan los requerimientos de porosidad y diámetro de interconexión antes mencionados. En concreto, los géneros goniópora y porita cumplen dichos requerimientos (3, 65, 75). El procesamiento del coral conlleva su esterilización y la eliminación de material orgánico mediante métodos patentados industrialmente. Su manufacturación parece conllevar la eliminación de material orgánico mediante lavados con determinados detergentes, y la esterilización se realiza mediante radiación. No se recomienda su esterilización al vapor, ya que el calor transforma la aragonita en calcita (65).

Se han desarrollado productos coralinos híbridos, compuestos de carbonato de calcio y fosfato de calcio, testados en diferentes animales y comercializado como una cerámica coralina porosa reabsorbible. El grosor de la capa de hidroxiapatita puede ajustarse, por lo que se presentan una serie de implantes con diferentes proporciones de reabsorción (65, 76-78).

Las propiedades mecánicas de los implantes coralinos son más similares a las del hueso esponjoso que a las del hueso cortical, debido a su porosidad e interconexión entre poros. A menor porosidad del material coralino mayor resistencia mecánica del mismo, por lo que puede seleccionarse el material coralino más adecuado para determinadas aplicaciones clínicas. La fragilidad de la cerámica permite adecuar su forma con instrumentos convencionales de forma intraoperatoria, tallando la morfología más conveniente del implante al lecho receptor (65).

Las propiedades *in vivo* de los implantes coralinos permiten que tras su implantación, sean invadidos por tejido fibrovascular (65). La fase inicial es la formación de un coágulo que se resuelve dando lugar a un tejido proliferativo fibrovascular, que avanza a una media de 2 a 3 mm por semana. La presencia de macrófagos puede desempeñar un papel importante en estas primeras fases, aunque la presencia de células inflamatorias es rara o tan sólo ocasional. Una infección concomitante desencadenaría una típica respuesta inflamatoria, aunque no existen evidencias de que estos materiales faciliten la infección, sino que

* GIL ALBAROVA R. *Hemiepifisiodesis femoral distal mediante biomateriales reabsorbibles. Estudio experimental en el conejo*. Tesis Doctoral. Universidad de Valencia, 1999.

se comportan como biocompatibles y resistentes al proceso infeccioso (65).

Los implantes coralinos se comportan como osteoconductivos si cumplen los criterios que Shors (65) llama la «triada de osteoconducción» que comprende los conceptos de proximidad, viabilidad y estabilidad. En cuanto a la proximidad del implante al hueso del lecho se admite que no debe ser mayor de 1 mm. Por otra parte, la superficie de contacto entre el implante y el hueso está en relación directa con el efecto osteoconductor, por lo que la viabilidad del tejido óseo circundante es un requisito necesario. Por último, la estabilidad del implante respecto al hueso circundante es otra condición necesaria para la osteoconducción, considerándose como beneficiosos los micromovimientos, y como perjudiciales los macromovimientos del implante (3, 65).

La formación ósea se inicia sobre la superficie de un implante coralino si es bioactivo. Si los fibroblastos proliferan en superficie, el implante es osteoconductor y posteriormente aparecerán los osteoblastos. Sin embargo, es rara la presencia de condroblastos en interior de la porosidad, por lo que parece darse un proceso de osificación intramembranosa en vez de un proceso de osificación endocondral, aunque este hecho todavía no está del todo aclarado (65). La formación ósea sobre aloinjertos mineralizados estables generalmente será de tipo intramembranosa, mientras que será de tipo endocondral si el injerto no es estable en el lecho (67).

Los implantes coralinos son anisotropos, es decir, que mantienen una microarquitectura direccional, que se traduce en sus propiedades mecánicas, diferentes de unos tipos de coral a otros, por lo que puede escogerse el material coralino más adecuado a la indicación clínica para la que se emplea (65). Se han realizado intentos de reforzar las cerámicas coralinas mediante la elaboración de compuestos con polímeros reabsorbibles como el ácido poliláctico. Sin embargo, se ha comprobado que el polímero reabsorbible ocluye la interconexión entre poros, con lo que la proliferación vascular es muy inferior, consiguiéndose una menor formación ósea. Sin embargo, las cerámicas coralinas disminuyen la acidez local durante la degradación de los polímeros reabsorbibles, amortiguando los efectos locales de la misma. La mezcla de hueso desmineralizado con las cerámicas coralinas consigue incrementar la capacidad de formación ósea, a diferencia de lo que ocurre con el aloinjerto liofilizado (65, 76, 78-80).

La reabsorción de los sustitutos óseos no es siempre una ventaja. Mientras que es convenient-

te para valorar la fusión ósea en determinadas indicaciones, ya que se facilita el estudio mediante radiografía simple, densitometría y tomografía computarizada, puede no serlo en implantaciones craneo-faciales donde la reabsorción puede acompañarse de cambios estéticos indeseables. Biomecánicamente, la reabsorción de este tipo de implantes tiene ventajas en la reconstrucción de defectos óseos diafisarios, ya que se persigue una regeneración cortical completa. Aunque la biodegradación del implante puede ser deseable, es recomendable que se inicie una vez que el implante haya cumplido su función como matriz estructural osteoconductiva para la formación ósea (65).

El proceso de degradación de las sales de calcio puede darse por disolución o por reabsorción. La disolución vendrá condicionada por la solubilidad de la matriz del implante, proporción entre el volumen y área del implante, pH local, flujo de fluidos y temperatura. Como regla general, el porcentaje de disolución está inversamente relacionado con la proporción de fosfato de calcio, pureza y tamaño de los cristales, y directamente relacionado con la superficie y porosidad del implante (65). La reabsorción es un proceso biológico mediado por osteoclastos que consiguen disolver el fosfato de calcio mediante la secreción de una solución extracelular con alto contenido ácido. Los osteoclastos segregan la enzima anhidrasa carbónica, capaz de reabsorber el hueso y los implantes coralinos. En este proceso, fuertemente influenciado por variables biológicas y biomecánicas, existe una variabilidad entre las especies animales, e incluso dentro de la misma especie animal (65).

Estudios experimentales

La formación ósea sobre los implantes está en gran relación sobre las cargas mecánicas que soportan, como expresión de la Ley de Wolff (65, 67, 73, 81). Este hecho se ha podido comprobar en modelos experimentales animales, observándose que los defectos óseos en zonas metafisarias soportan menores cargas que en las zonas diafisarias. Este hecho puede conllevar diferencias en cuanto a la remodelación ósea sobre un mismo material en dependencia de su localización en el segmento óseo donde se implanta, aunque la respuesta inicial del tejido óseo receptor sea la misma (65, 82). La remodelación ósea ocurre tanto en el interior del implante poroso como en su periferia (65).

Se ha comprobado experimentalmente en animales grandes como babuinos, conejos, perros,

y humanos que los compuestos coralinos son capaces de inducir la formación ósea a los tres meses de la implantación, aún cuando se implanten en sitios ectópicos como a nivel subcutáneo o intramuscular. Esta observación no se ha constatado en pequeños animales como ratones y ratas (82-85). La adición de factores de crecimiento a los implantes coralinos ha mejorado su capacidad de osteoinducción en el campo experimental, tanto en monos como en perros, en fusiones de raquis y defectos óseos segmentarios (43, 65, 85-87). La interconexión entre poros de las cerámicas coralinas ha demostrado ser especialmente conductiva para el hueso inducido por la proteína ósea morfogenética (65). Este hecho es dosis-dependiente, pero presenta tanto un nivel mínimo de respuesta como un tope máximo de la misma a partir de cierta dosis.

Aplicaciones clínicas

La aplicación clínica de los implantes coralinos desde su desarrollo ha permitido su aplicación en forma de sustitutos óseos durante más de 20 años en diferentes indicaciones en el campo de la cirugía ortopédica y traumatología, craneo-facial, oral y periodontal (63, 65, 88-90).

2.2. Sustitutos óseos a partir de sulfato de calcio y fosfato de calcio

El interés por la forma sintética de la hidroxiapatita descendió tras comprobar su pobre bioreabsorción y escasas características de manejo en cuanto a su moldeabilidad. Esto dio paso a la búsqueda de una hidroxiapatita en forma de cemento (3, 65, 66). De esta manera surgió un material desarrollado en el Centro de Investigación Paffenburger de la Asociación Americana de la Salud Dental, que se aplica en forma de una pasta densa (6, 65, 91). Se trata de un fosfato tetracálcico y un fosfato dicálcico anhidro que cuando se mezclan con agua, dan lugar a hidroxiapatita a un pH fisiológico de forma isotérmica tras 15 minutos *in vivo*. La hidroxiapatita se forma tras la colocación del cemento por precipitación durante las primeras cuatro a seis horas. Los estudios en animales indican que el implante permanece estable durante más de un año, y hasta el 77% es reemplazado por hueso vivo (65).

Otra forma maleable de hidroxiapatita está compuesta por fosfato tetracálcico y dihidrato dicálcico, que mezclados con agua dan lugar a un cemento tras una reacción isotérmica que se pro-

duce entre 10 y 15 minutos (6, 65, 91). El fosfato tricálcico también ha sido utilizado como relleno de cavidades óseas. Tiene similitudes con la hidroxiapatita en cuanto que es biocompatible y reabsorbible (65, 92). Se ha utilizado en combinación con hidroxiapatita, colágeno tipo I, médula ósea e injerto córtico-esponjoso autólogo. Este material presenta teóricas ventajas para el tratamiento de las fracturas de huesos largos, y ha resultado eficaz en modelos experimentales de fusión vertebral aunque con resultados dispares (65, 93).

La formación ósea requiere una estructura física a la que los osteoblastos puedan adherirse, por lo que se ha desarrollado la idea de diseñar implantes porosos compuestos de materiales biocompatibles (63, 65-67, 76, 77). Así, se ha trabajado con cerámicas como el óxido de aluminio y con metales inertes como el cromo-cobalto y aleaciones de titanio, que aunque presentan una estructura tridimensional favorable para la incorporación ósea, no han logrado un crecimiento satisfactorio del tejido sobre su superficie. Sólo algunas cerámicas han demostrado ser bioactivas y con capacidad osteoconductiva, sobre las que el hueso crece y se une químicamente a su superficie de forma tridimensional (6, 65, 75, 76). Las cerámicas pueden ser clasificadas en cuatro tipos fundamentales (3):

— Las tipo 1 son cerámicas densas no porosas, casi inertes, y su fijación al hueso deriva del crecimiento del mismo sobre las irregularidades de superficie, resultando una fijación morfológica. Un ejemplo es la alúmina.

— Las tipo 2 son implantes porosos e inertes cuya fijación al hueso deriva de la colonización de éste, permitiendo una fijación mecánica. Entre ellas tendríamos la alúmina porosa y los metales recubiertos de hidroxiapatita.

— Las tipo 3 son cerámicas, vidrios y vitrocerámicas de superficie reactiva, densos y no porosos cuya unión al hueso se lleva a cabo mediante enlaces químicos, formando una fijación bioactiva. Entre ellos están los vidrios y cerámicas bioactivos.

— Las tipo 4 son cerámicas reabsorbibles, densas y porosas o no porosas, diseñadas para ser sustituidas lentamente por hueso. Entre ellas están el sulfato de calcio, el fosfato tricálcico y las sales de fosfato de calcio.

Los biovidrios son cadenas silicofosfatadas que pueden enlazarse iónicamente con diferentes compuestos. A su vez, pueden intercambiar iones o grupos moleculares con el medio fisiológico donde se implantan, siendo así posible su osteo-

integración mediante unión química al hueso. Sus formas reabsorbibles se han empleado como vehículos de liberación de sustancias. Su capacidad de dar lugar a la formación de una capa de apatita hidroxycarbonatada activa idéntica a la fase mineral del hueso, los hace muy útiles en cuanto a su aplicación en la superficie de implantes óseos para facilitar su osteointegración (6, 94-99). Sus propiedades están directamente relacionadas con su composición, permitiendo así la creación de una gama de materiales con diferentes propiedades mecánicas y de disolución con intervalos que oscilan entre pocos días y varios meses (94-99).

Existe una relación entre la diferente composición de los vidrios bioactivos y su capacidad de enlace al hueso, propuesta por Hench, delimitando unas proporciones determinadas de sus componentes que condicionan su bioactividad, reabsorción y su comportamiento más o menos inerte (100).

En los últimos años, se han comercializado diferentes productos que imitan fielmente la fase mineral del hueso. Entre ellos, destacan el Osteoset®, el Norian SRS® y el Etex α -BSM® y el True Bone®.

El Osteoset® se produce mediante calentamiento del sulfato de calcio hidratado purificado, obteniendo un sulfato de calcio hemihidratado que resulta biocompatible (65, 66). Se ha comprobado que los osteoclastos son capaces de adherirse a él y activarse para su reabsorción, formando lagunas similares al hueso normal. Sin embargo, este fenómeno no se acompaña de un incremento de los niveles séricos de calcio (100).

El sulfato de calcio se presenta en forma de polvo, que tras mezclarse con agua inicia una reacción exotérmica que se acompaña de una recristalización del sulfato de calcio en la forma sólida. Sin embargo, esta cristalización no es homogénea y aparecen cristales de diferente forma y tamaño, con múltiples defectos en la estructura cristalina, que lógicamente provocan variaciones significativas en la solubilidad, propiedades mecánicas y porosidad (65). El sulfato de calcio se empleó experimentalmente por Albee para estimular la osteogénesis en conejos con resultados positivos (101, 102). Sin embargo, este material presentaba limitaciones por ausencia de integridad de su estructura hasta la aparición de las formas cerámicas. Desde entonces, la aplicación más común de estas cerámicas fue la hidroxapatita y el fosfato tricálcico en forma de superficies de implantes o en el relleno de defectos (65).

El Osteoset® es una nueva forma de sulfato de calcio que cristaliza produciendo formas cristali-

nas de tamaño y morfología homogéneas, por lo que el material resultante presenta una reabsorción más lenta y predecible. El producto se presenta en forma de bolitas y funciona como un material de relleno de cavidades óseas proporcionando un sustrato osteoconductor para la sustitución ósea. Se esteriliza por radiación gamma. Su riguroso proceso de fabricación proporciona un material consistente que se disuelve *in vivo* entre los 30 y los 60 días de su implantación, en dependencia del volumen y localización (65, 66).

El Norian SRS® es un cemento de fosfato de calcio reabsorbible y biocompatible, que se aplica en el tratamiento de determinadas fracturas. Es una combinación de fosfato monocálcico, fosfato tricálcico, carbonato cálcico y una solución de fosfato de sodio que forman una pasta inyectable, que en condiciones fisiológicas da paso en pocos minutos a una forma sólida de dalita (hidroxapatita carbonatada) mediante una reacción no exotérmica (6, 66). Este material resulta biocompatible y osteoconductor, y presenta una remodelación *in vivo* mediada por osteoclastos similar a la del hueso normal, dando paso a formación de tejido mineralizado para restablecer la morfología y resistencia originales. Se ha comprobado clínicamente el incremento de la fijación de los implantes de osteosíntesis asociados a este producto en el tratamiento de fracturas (66, 103).

El Etex α -BSM® se ha introducido como un fosfato de calcio apatita pobremente cristalizado con buenas propiedades de reabsorción y facilidad de manejo y moldeabilidad intraoperatoria. Se trata de un fosfato de calcio que debe ser hidratado con solución salina para formar mediante una reacción endotérmica y en un pH neutro, una pasta moldeable e inyectable a temperatura ambiente durante horas, pero que solidifica en 20 minutos a 37 °C, y que puede ser preparado con diferentes grados de resistencia. En sus aplicaciones experimentales ha demostrado en perros y conejos que proporciona un buen andamiaje para la reabsorción mediada por células y posterior remodelación por el lecho receptor, en la reparación de defectos óseos diafisarios. Hasta el momento su uso fundamental ha sido en aplicaciones dentales como relleno de cavidades óseas (65, 104).

El True Bone® es una hidroxapatita que puede ser inyectada, es isotérmica y porosa, y solidifica en el interior del defecto óseo. Sus propiedades físicas y químicas pueden ser moduladas para programar su biodegradación (6).

Estos productos permiten la vehiculización de otras sustancias tales como antibióticos, o factores de crecimiento, manteniendo su bioactividad,

y añadiendo un ambiente protector o estimulador en el lecho de implantación durante el proceso de reabsorción (6, 65, 102, 104). A este respecto, se ha comprobado experimental y clínicamente que el propio hueso esponjoso puede actuar de forma exitosa como vehiculizador de antibióticos y factores de crecimiento, tanto *in vivo* como *in vitro* (105-107).

3. Factores de crecimiento

En los últimos años se han identificado una serie de sustancias promotoras del crecimiento que se localizan en las zonas donde el sistema esquelético haya sufrido una lesión, y que parecen tener un importante papel en la reparación ósea. Entre ellas se recogen el factor β transformador del crecimiento, las proteínas óseas morfogenéticas, los factores de crecimiento de fibroblastos, los factores de crecimiento tipo insulina y los factores de crecimiento derivados de plaquetas (7, 43, 67, 105, 106, 108-114). También son producidas por líneas celulares clónicas en sarcomas osteogénicos (43, 115).

Actualmente existen tres estrategias para la implantación de factores de crecimiento. La primera es la descrita por Urist (116), consistente en la extracción y purificación de una mezcla de proteínas que incluyen la proteína ósea morfogenética del hueso cortical de procedencia animal o humana. La segunda es la utilización de proteína ósea morfogenética recombinante tipo 2 mediante clonación y secuenciación genética (117). La tercera, y más reciente, es la transmisión del ácido desoxirribonucleico que codifica un factor de crecimiento en lugar de la implantación de la propia proteína codificada (117, 118).

3.1. Factores de crecimiento de fibroblastos

Están presentes en la reparación normal de una fractura, y tienen actividad promotora de mitogénesis, de angiogénesis y de diferenciación celular tanto *in vitro* como *in vivo* (105, 108, 110, 111, 117, 118). Están ligados a la proliferación y actividad sintética de osteoblastos y condrocitos, aunque su efecto sobre la síntesis de colágena todavía no está aclarado. Tampoco se ha demostrado experimentalmente que su aplicación exógena a un foco de fractura mejore o acelere su consolidación, ya que en dependencia de la dosis administrada pueden inducir o inhibir la reparación ósea (7, 104, 111, 112).

3.2. Factores de crecimiento derivados de plaquetas

Su principal actividad es mitogénica (108, 109, 112). La aplicación experimental en conejos mediante inyección ha demostrado un efecto estimulador en la reparación de osteotomías incrementando el volumen y la densidad del callo óseo en relación a los controles, aunque sin acompañarse de un incremento de las propiedades mecánicas (7, 105, 119). Por otra parte, se ha observado experimentalmente en ratones que su inyección provoca un aumento concomitante en la reabsorción ósea, lo que puede condicionar su utilidad como agente terapéutico (109, 110).

3.3. Factores de crecimiento tipo insulina (somatomedinas) y hormona de crecimiento

Sus principales actividades son la mitogénica, anabólica y mediadora de algunas acciones de la hormona de crecimiento (110, 112, 113). La tipo I desempeña un papel fundamental en la osificación de tipo endocondral característica del cartilago de crecimiento, por lo que se le supone alguna actividad en la osificación endocondral de la reparación de las fracturas (7, 112, 113). La tipo II es el factor de crecimiento más abundante en el hueso, y presenta acciones similares a la tipo I, aunque es menos potente en el estímulo celular. Circula a muy superiores concentraciones que la tipo I (105, 110, 112, 113). La hormona de crecimiento y el factor I de crecimiento tipo insulina desempeñan un importante papel en el crecimiento y desarrollo óseo, pero su importancia en la reparación ósea es menos clara (7, 105, 112, 113). El factor 1 de crecimiento tipo insulina parece estar regulado por hormonas sistémicas como la parathormona (109, 110). Por otra parte se han observado diferentes respuestas en cuanto a la respuesta formadora de hueso tras la administración de hormona de crecimiento, a diferentes dosis y en diferentes modelos experimentales de reparación ósea (105, 108, 109, 120-125).

3.4. Factor β transformador del crecimiento

Es quizá el factor de crecimiento más extensamente estudiado en el campo de la biología ósea. Su mayor función en el sistema músculo-esquelético es la de estimular a las células mesenquimales a dividirse (109, 125). Su administración exógena es capaz de estimular significativamente la reparación ósea, mejorando sus propiedades

mecánicas, y puede potenciar la capacidad osteoinductiva de las proteínas óseas morfogenéticas, actuando mediante un mecanismo sinérgico (7, 46, 50, 105, 109, 126, 127).

Este factor comprende una gran familia de moléculas, incluyendo las proteínas óseas morfogenéticas, y presenta una diversidad de acciones en dependencia del contexto que le rodea (7, 43, 46, 52, 73, 105, 108-110, 112, 113, 116, 124, 125, 128).

Una sustancia se denomina proteína ósea morfogenética cuando es capaz de inducir formación ectópica de hueso en un sistema de ensayo estandarizado *in vivo* en roedores (125). Las proteínas óseas morfogenéticas son capaces de inducir la transformación de células mesenquimales indiferenciadas en osteoblastos y condroblastos durante la embriogénesis, el crecimiento, la edad adulta y en los procesos de reparación ósea (7, 45-47, 109, 113, 116, 117, 124, 129). La cadena de acontecimientos que inducen ha sido establecida por Reddi (130): quimiotaxis de células progenitoras, proliferación de células mesenquimales, diferenciación de condrocitos, calcificación de la matriz cartilaginosa, angiogénesis e invasión vascular, diferenciación ósea y mineralización, remodelación ósea y diferenciación medular. Sin embargo, el término de proteína ósea morfogenética es impreciso puesto que muchas proteínas así denominadas pueden encontrarse en tejidos extraesqueléticos, y desempeñar funciones reguladoras del desarrollo de otros sistemas tisulares (109, 110).

La aparición de formas recombinantes de proteínas óseas morfogenéticas, en particular los tipos 1, 2 y 7, ha dado lugar a su aplicación experimental mediante diferentes materiales vehiculizadores de las mismas, mediante inyección directa en diferentes modelos animales de reparación ósea y mediante recubrimiento de superficies en la osteointegración de implantes (7, 42, 43, 45-47, 86, 105, 108, 112, 113, 116, 124, 128, 129, 131-134). Más recientemente se ha utilizado con éxito en clínica humana en la reconstrucción de defectos óseos femorales y en retardos de consolidación, mediante su vehiculización en aloinjerto óseo liofilizado, consiguiéndose la consolidación y posterior remodelación del injerto aportado (67, 106).

A pesar de que dichos factores han demostrado su capacidad de mejorar en mayor o menor medida la reparación de diferentes tipos de defectos óseos en diferentes modelos animales, su aplicación terapéutica en clínica humana presenta todavía algunas lagunas. En primer lugar, los resultados experimentales no son homogéneos al no derivarse de idénticos modelos metodológicos. Por otra parte no utilizan idénticas formas de ad-

ministración de los factores de crecimiento, y tampoco está establecido un protocolo de dosificación de los mismos. También se ha argumentado que las características de la sustancia vehiculizadora pueden condicionar la farmacocinética del factor de crecimiento vehiculizado. Finalmente, no existen estudios clínicos prospectivos sobre la relación coste-beneficio para los pacientes subsidiarios de dicho tratamiento (7, 52, 67, 105, 109, 112, 135, 136). En cualquier caso, se considera que su aplicación clínica en diferentes indicaciones, puede ser posible en un futuro no muy lejano.

4. Osteoinducción por tratamiento genético

Este procedimiento consiste en la transferencia de información genética a determinadas células diana, que inician la síntesis de la proteína codificada por los genes transferidos. La duración de la síntesis proteica depende de las técnicas utilizadas para transferir el material genético a la célula, de forma que es posible conseguir una expresión más o menos prolongada del gen transferido, en dependencia de las necesidades del caso a tratar (67, 111, 137, 138).

El tratamiento genético es una atractiva posibilidad para estimular o mejorar la formación y reparación ósea puesto que los genes pueden ser implantados dentro de su vehículo en una localización anatómica precisa. Por otra parte, la duración de su efecto puede modularse mediante la selección del material que les sirve de vehículo para alcanzar el lecho receptor, aunque sin poder precisarse con exactitud (67, 111, 133).

Existen diferentes opciones terapéuticas. En primer lugar, el tratamiento genético puede ser sistémico o regional. El tratamiento sistémico se indicaría fundamentalmente en situaciones en las que todas las células del receptor presentan el gen defectuoso, mientras que el tratamiento regional tendría su indicación preferente en la reparación de un defecto óseo segmentario o de una fractura. Además, el gen puede ser introducido directamente en un lugar anatómico *in vivo*, o bien puede hacerse una manipulación genética *ex vivo* de células extraídas del propio individuo que son reimplantadas posteriormente. Los métodos *ex vivo* ofrecen la ventaja respecto a los *in vivo* de evitar la transferencia de partículas virales o de complejos de ácido desoxirribonucleico, son más seguros y eficaces, y por otra parte permiten la reimplantación selectiva de las células productoras de la proteína de interés a altos niveles. Sin embargo, son procedimientos laboriosos, prolon-

gados en el tiempo y más invasivos (111, 133, 137, 138).

Finalmente, el vehículo del gen transferido puede ser viral, no viral, o celular y las células diana pueden ser específicas o no. Los virus son vehículos eficaces puesto que su ciclo vital incluye la transmisión y expresión de sus genes. Debido a esto, cuando se utilizan virus se eliminan porciones de su genoma para crear espacio donde insertar los genes terapéuticos y para evitar la expresión simultánea innecesaria de los genes virales (111, 137, 138). Sin embargo, la recombinación de virus defectuosos con secuencias genéticas virales presentes en las células del huésped puede acompañarse de replicación viral con la facultad de propagarse dentro del organismo receptor. Por razones obvias de seguridad, esto ha llevado a buscar otros vehículos no virales (137, 138).

Los vehículos virales más comúnmente empleados son los retrovirus y los adenovirus, estando en estudio otros como el herpes virus simple y los virus adeno-asociados. Los vehículos no virales son los liposomas, los complejos de ácido desoxirribonucleico, y el oro coloidal (137, 138). Por otra parte, la inserción del material genético mediante virus se produce en localizaciones aleatorias, por lo que existen la posibilidad de darse fenómenos de mutagénesis si la inserción del material genético se localiza en lugares sensibles al respecto del genoma del huésped. En el peor de los casos, esto podría conllevar la activación del algún oncogén, o la delección funcional de un gen supresor de tumores, dando lugar a la aparición de un tumor maligno (137, 138).

La implantación *in vivo* de células mesenquimales purificadas ha demostrado ser efectiva experimentalmente en la reparación de defectos óseos en perros y ratas (7, 76, 111, 133, 139, 140). Teóricamente, la manipulación genética *ex vivo* de dichas células debería potenciar la expresión de su capacidad osteoinductiva o angiogénica, mejorando la formación ósea en el lecho.

El tratamiento genético puede usarse en clínica con dos objetivos. El primero puede ser el tratamiento de un desorden causado por una mutación genética simple, y el segundo para estimular o mejorar la producción de una determinada proteína en determinadas enfermedades adquiridas (111, 137, 138). Sin embargo, los resultados del tratamiento genético regional presentan todavía cuestiones sin resolver, ya que no se conoce la duración de la producción de la proteína codificada y la cantidad producida de la misma, así como el vehículo ideal a elegir (117, 133, 138). En cualquier caso, son técnicas que ofrecen amplias expectativas de futuro en cuanto a sus aplicaciones clínicas.

BIBLIOGRAFÍA

- PERREN S M, GOGOLEVSKI S. Clinical Requirements for Bioresorbable implants in Internal Fixation. En: L Kwok-sui, H Leung-kim, L Ping-chung (eds), *Biodegradable Implants in Fracture Fixation. ISFR Symposium. Singapur*. The Chinese University of Hong Kong and World Scientific Publishing Co, 1994; 35-44.
- PIZZOFERRATO A, CIAPETTI G, SAVARINO L, STEA S, DONATI M E, VISENTIN M. Kinetics of biodegradable implant resorption. En: L Kwok-sui, H Leung-kim, L Ping-chung (eds), *Biodegradable Implants in Fracture Fixation. ISFR Symposium. Singapur*. The Chinese University of Hong Kong and World Scientific Publishing Co, 1994; 153-163.
- PROUBASTA Y, GIL MUR J, PLANELL J A (eds). *Fundamentos de Biomecánica y Biomateriales*. Ergon SA, 1997.
- VERT M, GUERIN P H. Biodegradable aliphatic polyesters of the poly (hydroxy acid) type for temporary therapeutic applications. En: M A Barbosa (ed), *Biomaterials degradation. Fundamental aspects and related clinical phenomena*. Amsterdam: Elsevier Science Publishing Co, 1991; 35-51.
- BEHRAVESH E, YASKO A W, ENGEL P S, MIKOS A G. Synthetic biodegradable polymers for orthopaedic applications. *Clin Orthop*. 1999; 367S: 118-125.
- HOLLINGER J O, BREKKE J, GRUSKIN E, LEE D. Role of bone substitutes. *Clin Orthop*. 1996; 324: 55-65.
- LANE J M, TOMIN E, BOSTROM M P G. Biosynthetic bone grafting. *Clin Orthop*. 1999; 367S: 107-117.
- GIARDINO R, GIANNINI S, FINI M, GIAVARESI G, MARTINI L, ORIENTI L, GRIMALDI M, CAVARRA G L. Experimental In vivo Model to Evaluate Resorbable Implants into bone. En: L Kwok-sui, H Leung-kim, L Ping-chung (eds), *Biodegradable Implants in Fracture Fixation. ISFR Symposium. Singapur*: The Chinese University of Hong Kong and World Scientific Publishing Co, 1994; 143-151.
- GOGOLEWSKI S. Bioresorbable Internal fixation devices-Mechanical Properties and future trends in Production Technologies. En: L Kwok-sui, H Leung-kim, L Ping-chung (eds), *Biodegradable Implants in Fracture Fixation. ISFR Symposium. Singapur*: The Chinese University of Hong Kong and World Scientific Publishing Co, 1998; 249-258.
- HASTINGS G W. Is there an ideal biomaterial for use as an implant for fracture fixation? En: L Kwok-sui, H Leung-kim, L Ping-chung (eds), *Biodegradable Implants in Fracture Fixation. ISFR Symposium. Singapur*: The Chinese University of Hong Kong and World Scientific Publishing Co, 1994; 19-33.
- KWOK-SUI L. Discussion & Provocative Issues. En: L Kwok-sui, H Leung-kim, L Ping-chung (eds), *Biodegradable Implants in Fracture Fixation. ISFR Symposium. Singapur*: The Chinese University of Hong Kong and World Scientific Publishing Co, 1994; 269-272.
- LEONG K W. Chemical and mechanical considerations of biodegradable polymers for orthopaedic applications. En: L Kwok-sui, H Leung-kim, L Ping-chung (eds), *Biodegradable Implants in Fracture Fixation. ISFR Symposium. Singapur*: The Chinese University

- of Hong Kong and World Scientific Publishing Co, 1994; 45-56.
13. ASPENBERG P, LOHMANDER S, THORNGREN K G. Failure of bone induction by bone matrix in adults monkeys. *J Bone Joint Surg.* 1998; 70B: 625-627.
 14. ASPENBERG P, LINDQVIST S B. Ethene oxide and bone induction. Controversy remains. *Acta Orthop Scand.* 1998; 69: 173-176.
 15. ASPENBERG P, JOHNSON E, THORNGREN K G. Dose-dependent reduction of bone inductive properties by ethylene oxide. *J Bone Joint Surg.* 1990; 72B: 1036-1037.
 16. ATHANASIOU K A, SINGHAL A R, AGRAWAL C M, BOYAN B D. In vitro degradation and release characteristics of biodegradable implants containing trypsin inhibitor. *Clin Orthop.* 1995; 315: 272-281.
 17. TÖRMÄLÄ P, POHJONEN T, ROKKANEN P. Future Trends in the Development of Bioabsorbable Implants for fracture fixation. En: L Kwok-sui, H Leung-kim, L Ping-chung (eds), *Biodegradable Implants in Fracture Fixation. ISFR Symposium.* Singapur: The Chinese University of Hong Kong and World Scientific Publishing Co, 1994; 259-265.
 18. CASTELEYN P P, HANDELBERG F, HAENTJENS P. Biodegradable rods versus kirschner wire fixation of wrist fractures. A randomised trial. *J Bone Joint Surg.* 1992; 74B: 858-861.
 19. COLL BOSCH M D, DÍAZ F. Tratamiento de fracturas en la infancia con tornillos reabsorbibles. *Rev Ortop Traumatol.* 1996; 40 (Supl 1): 22-25.
 20. KUMTA S M, SPINNER R, LEUNG P C. Absorbable intramedullary implants for hand fractures. Animal experiments and clinical trial. *J Bone Joint Surg.* 1992; 74B: 563-566.
 21. NORDSTRÖM P, PIHLAJAMÄKI H, TOIVONEN T, TÖRMÄLÄ P, ROKKANEN P. Tissue response to polyglycole and polylactide pins in cancellous bone. *Arch Orthop Traum Surg.* 1998; 117: 197-204.
 22. MALININ T I, COUCEIRO J, MNAYMNEH W, HORNICEK F J. Cirugía de preservación de la extremidad en cirugía ortopédica oncológica. *Rev Ortop Traumatol.* 1998; 42: 324-329.
 23. SANTAVIRTA S, KONTTINEN YT, SAITO T, GRÖNBLAD M, PARTIO E, KEMPPINEN P, ROKKANEN P. Immune response to polyglycolic acid implants. *J Bone Joint Surg.* 1990; 72B: 597-600.
 24. BOS R R, ROZEMA F R, BOERING G, NIJEHUIST A J, PENNING A J, VERWEY A B, NIEUWENHUIST P, JANSEN H W B. Degradation of an tissue reaction to biodegradable poly (L-Lactide) for use as internal fixation of fractures: a study in rats. *Biomaterials.* 1991; 12: 32-36.
 25. WEILER A, HELLING H J, KIRCH U, ZIRBES T K, REHM K. Foreign-body reaction and the course of osteolysis after polyglycolide implants for fracture fixation. Experimental study in sheep. *J Bone Joint Surg.* 1996; 78B: 369-376.
 26. GARCÍA NOVALVOS A, CLAVEL-SAINZ M, MESEGUER J, GABARDO A, SANTOJA F. Poliésteres (PLA/PGA) biodegradables en Cirugía Ortopédica: Estudio de su degradación y sustitución por tejido óseo. *Rev Ortop Traumatol.* 1996; 40: 500-510.
 27. FRASER R K, COLE W G. Osteolysis after biodegradable pin fixation of fractures in children. *J Bone Joint Surg.* 1992; 74B: 929-930.
 28. MATSUSUE Y, HANAFUSA S, YAMAMURO T, SHIKINAMI Y, IKADA Y. Tissue reaction of bioabsorbable ultra high strength poly (L-lactide) rod. A long-term study in rabbits. *Clin Orthop.* 1995; 317: 246-253.
 29. WINET H, HOLLINGER JO, STEVANOVIC M. Incorporation of polylactide-polyglycolide in a cortical defect: Neoangiogenesis and blood supply in a bone chamber. *J Orthop Res.* 1995; 13: 679-689.
 30. ASHAMMAKHI N, MÄKELÄ EA, VIHTONEN K, ROKKANEN P, TÖRMÄLÄ P. The effect of absorbable self-reinforced polyglycolide membrane on metaphyseal bone. An experimental study on rats. *Ann Chir Gyn.* 1994; 83: 328-334.
 31. LÓPEZ-CASERO R, DE PEDRO J A, PÉREZ-CABALLER A J, LÓPEZ-VALERO I, SAN ROMÁN J, LÓPEZ BRAVO J. Reparación de un defecto óseo crónico experimental mediante aloinjerto y polímeros biodegradables. *Rev Ortop Traumatol.* 1995; 39: 350-361.
 32. VON SCHROEDER H P, KWAN M, AMIEL D, COUTTS R D. The use of polylactic acid matrix and periosteal grafts for the reconstruction of rabbit knee articular defects. *J Biomed Mat Res.* 1991; 25: 329-339.
 33. MÄKELÄ E A, VAINIONPÄÄ S, VIHTONEN K, MERO M, LIC J L, TÖRMÄLÄ P, ROKKANEN P. The effect of a penetrating biodegradable implant on the epiphyseal plate: An experimental study on growing rabbits with special regard to poliglactin 910. *J Pediatr Orthop.* 1987; 7: 415-420.
 34. MÄKELÄ EA, VAINIONPÄÄ S, VIHTONEN K, MERO M, HELEVIRTA P, TÖRMÄLÄ P, ROKKANEN P. The effect of a penetrating biodegradable implant on the growth plate: An experimental study on growing rabbits with special reference to polidioxanone. *Clin Orthop.* 1989; 241: 300-308.
 35. BÖSTMAN O M, PÄIVÄRINTA U, MANNINEN M, ROKKANEN P. Polymeric debris from absorbable polyglycolide screws and pins. Intraosseous migration studied in rabbits. *Acta Orthop Scand.* 1992; 63: 555-559.
 36. BÖSTMAN O M, PÄIVÄRINTA U. Restoration of tissue components after insertion of absorbable fracture fixation devices of polyglycolide through the articular surface: an experimental study in the distal rabbit femur. *J Orthop Res.* 1994; 12: 403-411.
 37. OTSUKA N, MAH J, ORR W, MARTIN R. Biodegradation of polydioxanone in bone tissue: effect on the epiphyseal plate in immature rabbits. *J Pediatr Orthop.* 1992; 12: 177-180.
 38. GIL ALBAROVA J, FINI M, GIL ALBAROVA R, MELGOSA M, ALDINI-NICOLO N, GIARDINO R, SERAL F. Absorbable screws through the greater trochanter do not disturb physeal growth. Rabbits experiments. *Acta Orthop Scand.* 1998; 69: 273-276.
 39. GIL ALBAROVA J, MELGOSA M, GIL ALBAROVA R, FINI M, ALDINI-NICOLO N, GIARDINO R, SERAL F. Trochanteric epiphyseodesis by means of absorbable screws. An experimental attempt in rabbits. En: J De Pablos (ed), *Surgery of the growth plate.* Ediciones Ergón SA, 1998; 64-69.
 40. GIL ALBAROVA J, MELGOSA M, GIL ALBAROVA R, FINI M, ALDINI-NICOLO N, GIARDINO R, SERAL F. Bloqueo fisario mediante implantes reabsorbibles. Estudio experimental en conejos. *Rev Ortop Traumatol.* 1998; 42: 318-323.
 41. GIL ALBAROVA R, GIL ALBAROVA J, GARRIDO LAHIGUERA R, MELGOSA M, LOSTALÉ F, MORANDEIRA J R. Hemiepifisiodesis femoral distal mediante biomateriales reabsorbibles. Estudio experimental en el conejo. *Rev Esp Cir Osteoart.* 2000; 35: 297-306.
 42. BOSTROM M P G, LANE J M, TOMIN E, BROWNE M, BERBERIAN W, TUREK T, SMITH J, WOZNEY J, SCHILDHAUER T. Use of bone morphogenetic protein-2 in the rabbit ulnar non-union model. *Clin Orthop.* 1996; 327, 272-282.
 43. COOK S D, RUEGER D C. Osteogenic protein-1. Biology and applications. *Clin Orthop.* 1996; 324: 29-38.
 44. CORNELL C N. Osteoconductive materials and their role as substitutes for autogenous bone grafts. *Orthop Clin North Am.* 1999; 30: 591-598.
 45. GARCÍA DE LUCAS F, DE PEDRO J A, LÓPEZ BRAVO A, SAN ROMÁN J, CUADRADO M A, PÉREZ CABALLER A J, LÓPEZ-DURÁN L. Osteorregeneración inducida por biomateriales y BMP en defectos diafisarios. *Rev Ortop Traumatol.* 1995; 39: 443-456.
 46. HECKMAN J D, EHLER W, BROOKS B P, AUFDEMORTE T B, LOHMAN C H, MORGAN T, BOYAN B D. Bone morphogenetic protein but not transforming growth factor- β enhances bone formation in canine diaphyseal nonunions implanted with a biodegradable composite polymer. *J Bone Joint Surg.* 1999; 81A: 1717-1729.
 47. KIRKER-HEAD C A, GERHART T N, ARMSTRONG R, SCHELLING S H, CARMEL L A. Healing bone using recombinant human morphogenetic protein 2 and copolymer. *Clin Orthop.* 1998; 349: 205-217.
 48. NIE L, NICOLAU D P, TESSIER P R, KOUREA H P, BROWNER B D, NIGHTINGALE C H. Use of bioabsorbable polymer for the delivery of ofloxacin during experimental osteomyelitis treatment. *J Orthop Res.* 1998; 16: 76-79.
 49. RIEGELS-NIELSEN P, ESPERSEN F, HOLMICH L R, FRIDMODT-MOLLER N. Collagen with gentamicin for prophylaxis of postoperative infection: staphylococcus aureus osteomyelitis studied in rabbits. *Acta Orthop Scand.* 1995; 66: 69-72.
 50. TIELINEN L, MANNINEN M, PUOLAKKAINEN P, PIHLAJAMÄKI H, POHJONEN T, RAUTAVUORI J, TÖRMÄLÄ P. Polylactide pin with transforming growth factor β 1 in delayed osteotomy fixation. *Clin Orthop.* 1998; 355: 312-322.
 51. WEI G, KOTOURA Y, OKA M, YAMAMURO T, WADA R, HYON S-H, IKADA Y. A bioabsorbable delivery system for antibiotic treatment of osteomyelitis: the use of lactic acid oligomer as a carrier. *J Bone Joint Surg.* 1991; 73B: 246-252.
 52. WINN S R, UDULAG H, HOLLINGER J O. Carrier systems for bone morphogenetic proteins. *Clin Orthop.* 1999; 367S: 95-106.
 53. CHEN A, HOU C, BAO J, GUO S. Comparison of biodegradable and metallic tension-band fixation for patella fractures. 38 patients followed for 2 years. *Acta Orthop Scand.* 1998; 69: 39-42.
 54. BÖSTMAN O M. Absorbable implants for the fixation of the fractures. *J Bone Joint Surg.* 1991, 73A: 148-153.
 55. BÖSTMAN O M, PIHLAJAMÄKI H K, PARTIO E K, ROKKANEN P U. Clinical biocompatibility and degradation of polylevolute screws in the ankle. *Clin Orthop.* 1995; 320: 101-109.
 56. SINISAARI I, PÄTIÄLÄ H, BÖSTMAN O, MÄKELÄ E A, HIRVENSALO E, PARTIO E K, TÖRMÄLÄ P, ROKKANEN P. Metallic or absorbable for ankle fractures. A comparative study of infection in 3111 cases. *Acta Orthop Scand.* 1996; 67: 16-18.
 57. PELTO-VASENIUS K, HIRVENSALO E, VASENIUS J, PARTIO E K, BÖSTMAN O, ROKKANEN P. Redisplacement after ankle osteosynthesis with absorbable implants. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1998; 117: 159-162.
 58. SVENSSON P J, JANARV P M, HIRSCH G. Internal fixation with biodegradable rods in pediatric fractures. One-year follow-up of fifty patients. *J Pediatr Orthop.* 1994; 14: 220-224.
 59. KANKARE J, ROKKANEN P. Dislocated fractures of the talus treated with biodegradable internal fixation. *Arch Orthop Traum.* 1998; 117: 62-64.
 60. BARBER F A, ELROD B F, MCGUIRE D A, PAULOS L E. Preliminary results of an absorbable interference screw. *Arthroscopy.* 1995; 11: 537-548.
 61. PIHLAJAMÄKI H, BÖSTMAN O, HIRVENSALO E, TÖRMÄLÄ P, ROKKANEN P. Absorbable pins of self-reinforced poly-L-lactic acid for fixation of fractures and osteotomies. *J Bone Joint Surg.* 1992, 74B: 853-857.
 62. HOPE P G, WILLIAMSON D M, COATES C J, COLE W G. Biodegradable pin fixation of elbow fractures in children. *J Bone Joint Surg.* 1991; 73B: 965-968.
 63. CANOSA SEVILLANO R, PÉREZ BLANCO R. Diferentes alternativas de reconstrucción, biológicas y con biomateriales, de los defectos óseos. *Rev Ortop Traumatol.* 1992; 36IB: 128-34.
 64. CHAPMAN M W. Bone grafting. En: M W Chapman, M Madison (eds), *Operative Orthopaedics.* Philadelphia: J B Lippincott. 1993; 139-149.
 65. SHORS E C. Coraline Bone Graft substitutes. *Orthop Clin North Am.* 1999; 30: 599-613.
 66. TAY B K B, PATEL V V, BRADFORD D S. Calcium sulfate and calcium fosfate based bone substitutes. Mimicry of the mineral phase of bone. *Orthop Clin North Am.* 1999; 30: 615-623.
 67. BAUER T W, MUSCHLER G F. Bone graft materials. An overview of the basic science. *Clin Orthop.* 2000; 371: 10-27.
 68. BEHAIRY Y, JASTY M. Bone grafts and bone substitutes in hip and knee surgery. *Orthop Clin North Am.* 1999; 30: 661-671.
 69. HADDAD F S, SPANGHEHL M J, MASRI B A, GARBUZ D S, DUNCAN C P. Circumferential allograft replacement of the proximal femur. A critical analysis. *Clin Orthop.* 2000; 371: 98-197.
 70. LEOPOLD S S, JACOBS J J, ROSENBERG A G. Cancellous allograft in revision total hip arthroplasty. A clinical review. *Clin Orthop.* 2000; 371: 86-97.
 71. ORTIZ CRUZ E J, CAMPO LOARTE J, MARTÍNEZ MARÍN J, CANOSA SEVILLANO R. Estructura y or-

- ganización de un banco de huesos y tejidos. *Rev Ortop Traumatol.* 2000; 44: 127-38.
72. SAN JULIÁN M. Recambios protésicos de cadera y rodilla en cirugía tumoral ósea. *Rev Ortop Traumatol.* 2000; 44: 237-249.
73. TÄGIL M. The morselized and impacted bone graft. Animal experiments on proteins, impaction and load (Thesis). *Acta Orthop Scand.* 2000; 71 (Suppl 290): 1-40.
74. VALENTÍ NIN J R, NOAIN SANZ E, LEYES VENCE M. Aloiñjerto óseo y cirugía de revisión de la prótesis total de cadera. *Rev Ortop Traumatol.* 2000; 44: 159-167.
75. WHITE E, SHORS E C. Biomaterial aspects of inter-pore-200 porous hydroxyapatite. *Dent Clin North Am.* 1986; 30: 49-67.
76. GOSHIMA J, GOLDBERG V M, CAPLAN A I. The osteogenic potential of culture-expanded rat marrow mesenchymal cells assayed in vivo in calcium phosphate ceramic blocks. *Clin Orthop.* 1991; 262: 298-311.
77. MESEGUER OLMO L R, VICENTE ORTEGA V, ALCARAZ BAÑOS M, RODRÍGUEZ VICENTE J, GALIAN CANOVAS A, CLAVEL-SAINZ NOLLA M. Osteointegración de la cerámica porosa de β -Whitlockite. *Rev Ortop Traumatol.* 1995; 39: 528-533.
78. OGUSHI H, OKUMURA M, YOSHIKAWA T. Osteogenic capacity of hydroxyapatite coated porous calcium carbonate implants. En: W Bonfield, G W Hastings, K E Tanner (eds), *Bioceramics*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1991; 213-219.
79. BUTTS T E, PETERSON L J, ALLEN C M. Early soft tissue ingrowth into porous block hydroxyapatite. *J Oral Maxillofac Surg.* 1989; 47: 475-479.
80. LI S, VERT M. Hydrolytic degradation of the coral/poly (DL-lactic acid) bioresorbable material. *J Biomater Sci Polym.* 1996; 7: 817-827.
81. EL DEEB M, HOSNY M, SHARAWY M. Osteogenesis in composite grafts of allogenic demineralized bone powder and porous hydroxyapatite. *J Oral Maxillofac Surg.* 1989; 47: 50-56.
82. KUSHNER A. Evaluation of Wolff's law of bone formation. *J Bone Joint Surg.* 1940; 22: 589-596.
83. HOLMES R E, BUCHOLZ R W, MOONEY V. Porous hydroxyapatite as a bone-graft substitute in metaphyseal defects: A histometric study. *J Bone Joint Surg.* 1986; 68A: 904-911.
84. MAGAN A, RIPAMONTI U. Geometry of porous hydroxyapatite implants influences osteogenesis in baboons (Papio Ursinus). *J Craniofac Surg.* 1996; 7: 71-78.
85. RIPAMONTI U, VAN DER HEEVER B, VAN WYK, J. Expression of the osteogenic phenotype in porous hydroxyapatite implanted extraskeletally in baboons. *Matrix.* 1993; 13: 491-503.
86. RIPAMONTI U. Osteoinduction in porous hydroxyapatite implanted in heterotopic sites of different animal models. *Biomaterials.* 1996; 17: 31-35.
87. SCIADINI M F, DAWSON J M, JOHNSON K D. Evaluation of bovine-derived bone protein with a natural coral carrier as a bone-graft substitute in a canine segmental defect model. *J Orthop Res.* 1997; 15: 844-857.
88. BUCHOLZ R W, CARLTON A, HOLMES R. Interporous hydroxyapatite as a bone graft substitute in tibial plateau fractures. *Clin Orthop.* 1989; 240: 53-62.
89. COTTRELL D A, WOLFORD L M. Long term evaluation of use of coralline hydroxyapatite in orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 1998; 56: 935-941.
90. MORA F, OUHAYOUN J P. Clinical evaluation of natural coral and porous hydroxyapatite implants in periodontal bone lesions. Results of a 1-year follow-up. *J Clin Periodontol.* 1995; 22: 877-884.
91. BROWN P. A new calcium phosphate water setting cement. En: *Cements Research Progress*. Westerville, OH: American Ceramic Society, 1986.
92. FERRARO J W. Experimental evaluation of ceramic calcium phosphate as a substitute for bone grafts. *Plast Reconstr Surg.* 1979; 63: 634-640.
93. WALSH W R, HARRISON J, LOEFLER A, MARTIN T, VAN SICKLE D, BROWN M K C, SONNABEND D H. Mechanical and histological evaluation of Collagraft® in a ovine lumbar fusion model. *Clin Orthop.* 2000; 375: 258-266.
94. CLÉMENT J, EKEBERG L, MARTÍNEZ S, GINEBRA M P, PLANELL J A. Influence of the chemical composition on the mechanical properties and in vitro solubility of Phosphate glasses in the system P2O5-CaO-Na2O. *Bioceramics.* 1998; 11: 141-144.
95. CLÉMENT J, MANEO J M, PLANELL J A, ÁVILA G, MARTÍNEZ S. Analysis of structural changes of a phosphate glass during its dissolution in simulated bone fluid. *J Mat Sci.* 1999; 10: 729-732.
96. CLÉMENT J, TORRES P, GIL F J, PLANELL J A, TERRADAS R, MARTÍNEZ S. Evaluation by Vickers indentation of fracture toughness of a phosphate bio-degradable glass. *J Mat Sci.* 1999; 10: 437-441.
97. CLÉMENT J, BJELKEMYR A, MARTÍNEZ S, FERNÁNDEZ E, GINEBRA M P, PLANELL J A. Analysis of the kinetics of dissolution and the evolution of the mechanical properties of a phosphate glass stored in simulated body fluid. *Bioceramics.* 1999; 12: 375-378.
98. LÓPEZ-SASTRE NÚÑEZ A, VAL BERNAL J F, GONZALO ORDEN J M, GORROCHATAGUI SÁNCHEZ I, BUELTA CARRILLO L, LÓPEZ-SASTRE A. La influencia del revestimiento de hidroxiapatita y de biovidrio en la osteointegración de implantes de titanio. *Rev Ortop Traumatol.* 1997; 41: 173-181.
99. SALINAS A J, ROMÁN J, VALLET-REGÍ M, OLIVEIRA J M, CORREIA R N, FERNANDES M H. In vitro bioactivity of glass and glass-ceramics of the 3CaO P2O5-CaO SiO2-CaO MgO 2SiO2 system. *Biomaterials.* 2000; 21: 251-257.
100. HENCH L L. Bioceramics: From concept to clinic. *J Am Cer Soc.* 1991; 74: 1487-1510.
101. PELTIER L. The use of plaster of Paris to fill large defects in bone. *Am J Surg.* 1959; 97: 311-315.
102. ALBEE F H. Studies in bone growth triple calcium phosphate as a stimulus to osteogenesis. *Ann Surg.* 1920; 71: 32-38.
103. GOODMAN S B, BAUER T W, CARTER D, CASTELEYN P P, GOLDSTEIN S A, KYLE R F, LARSSON S, STANKEWICH C J, SWIONTOWSKI M F, TENCER A F, YETKINLER D N, POSER R D. Norian SRS cement augmentation in hip fracture treatment. Laboratory a initial clinical results. *Clin Orthop.* 1998; 348: 42-50.
104. LEE D D, TOFIGHI A, AIOLOVA M, CHAKRAVARTHY P, CATALANO A, MAJAHAD A, KNAACK D. BSM®: A biomimetic bone substitute and drug delivery vehicle. *Clin Orthop.* 1999; 367S: 396-405.
105. BOSTROM M P G, SALEH K J, EINHORM T A. Osteoinductive growth factors in preclinical fracture and long bone defects models. *Orthop Clin North Am.* 1999; 30: 647-658.
106. JOHNSON E E, URIST M R. Human bone morphogenetic protein allografting for reconstruction of femoral nonunion. *Clin Orthop.* 2000; 371: 61-74.
107. WITSØ E, PERSEN L, LØSETH K, BENUM P, BERGH K. Cancellous bone as an antibiotic carrier. *Acta Orthop Scand.* 2000; 71: 80-84.
108. GOLDRING S R, GOLDRING M B. Cytokines and skeletal physiology. *Clin Orthop.* 1996; 324: 13-23.
109. LIND M. Growth factors: possible new clinical tools. A review. *Acta Orthop Scand.* 1996; 67: 407-417.
110. MUNDY G R. Regulation of bone formation by bone morphogenetic proteins and other growth factors. *Clin Orthop.* 1996; 323: 24-28.
111. SCADUTO A A, LIEBERMAN J R. Gene therapy for osteoinduction. *Orthop Clin North Am.* 1999; 30: 625-635.
112. TRIPPEL S B, COUTS R D, EINHORM T A, MUNDY G R, ROSENFELD R G. Growth factors as therapeutic agents. *J Bone Joint Surg.* 1996; 78A: 1272-1286.
113. TRIPPEL S B. Potential role of insulinlike growth factors in fracture healing. *Clin Orthop.* 1998; 355 S: 301-309.
114. WOZNEY J M, ROSEN V R. Bone morphogenetic protein and bone morphogenetic protein gene family in bone formation and repair. *Clin Orthop.* 1998; 346: 26-37.
115. TSUDA T, MASUHARA K, YOSHIWAZA H, SHIMIZU N, TAKAOKA K. Establishment of an osteoinductive murine osteosarcoma clonal cell line showing osteoblast phenotypic traits. *Bone.* 1989; 10: 195-200.
116. URIST M R. Bone: Formation by autoinduction. *Science.* 1965; 150: 893-899.
117. BODEN S D. Bioactive factors for bone tissue Engineering. *Clin Orthop.* 1999; 376S: 84-94.
118. WANG J S, ASPENBERG P. Basic fibroblast growth factor and bone induction in rats. *Acta Orthop Scand.* 1993; 64: 557-561.
119. NASH T J, HOWLETT C R, MARTIN C, STEELE J, JOHNSON K A, HICKLIN D J. Effect of platelet-derived growth factor on tibial osteotomies in rabbits. *Bone.* 1994; 15: 203-208.
120. BAK B, JORGENSEN P H, ANDREASSEN T T. Dose response of growth hormone on fracture healing in the rat. *Acta Orthop Scand.* 1990; 61: 54-58.
121. CARPENTER J E, HIPPI J A, GERHART T N, RUDMAN C G, HAYES W C, TRIPPEL S B. Failure of growth hormone to alter the biomechanics of fracture-healing in a rabbit model. *J Bone Joint Surg.* 1992; 74A: 359-367.
122. EHRNBERG A, BROSIÖ O, LÅFTMAN P, NILSSON O, STRÖMBERG L. Enhancement of bone formation in rabbits by recombinant human growth hormone. *Acta Orthop Scand.* 1993; 64: 562-566.
123. KOSKINEN E V S, LINDHOLM R V, NIEMINEN RA, PURANEN J P, ATTILA U. Human growth hormone in delayed union and non-union of fractures. *Int. Orthop.* 1978; 1: 317-322.
124. NORTHMORE-BALL M D, WOOD M R, MEGGIT B F. A biomechanical study of the effects of growth hormone in experimental fracture healing. *J Bone Joint Surg.* 1980; 62B: 391-396.
125. RILEY E H, LANE J M, URIST M R, LYONS K M, LIEBERMAN J R. Bone morphogenetic protein-2. Biology and applications. *Clin Orthop.* 1996; 324: 39-46.
126. LIND M, SCHUMACKER B, SØBALLE K, KELLER J, MELSEN F, BÜNGER C. Transforming growth factor-beta enhances fracture healing in rabbit tibiae. *Acta Orthop Scand.* 1993; 64: 553-556.
127. NIELSEN H M, ANDREASSEN T T, LEDET T, OX-LUND H. Local injection of TGF-beta increases the strength of tibial fracture in the rat. *Acta Orthop Scand.* 1994; 65: 37-41.
128. CUADRADO M A, DE PEDRO J A, GARCÍA DE LUCAS F G, CEBRIÁN J L, FURIO V, ASENJO J A, VALOR R, LÓPEZ-DURÁN L. Reparación experimental de grandes defectos óseos mediante el implante de un extracto parcialmente purificado de BMP. *Rev Ortop Traumatol.* 1992; 361B: 488-494.
129. TEIXEIRA J O C, URIST M R. Bone morphogenetic protein induced repair of compartmentalized segmental diaphyseal defects. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1998; 117: 27-34.
130. REDDI A H. Bone and cartilage differentiation. *Curr Opin Genet Dev.* 1994; 4: 737-744.
131. COOK S D, BAFFES G C, WOLFE M W, SAMPATH T K, RUEGER D C, WHITECLOUD T S. The effect of recombinant human osteogenic protein-1 on healing on large segmental bone defects. *J Bone Joint Surg.* 1994; 76A: 827-838.
132. COOK S D, WOLFE M W, SALKED S L, RUEGER D C. Effect of recombinant human osteogenic protein-1 on healing on segmental defects in non-human primates. *J Bone Joint Surg.* 1995; 77A: 734-750.
133. LIEBERMAN J R, DALUISISKI A, STEVENSON S, MCALLISTER P, LEE Y P, KABO J M, FINERMAN G A M, BERK A J, WITTE O N. The effect of regional gene therapy with bone morphogenetic protein-2-producing bone-marrow cells on the repair of segmental femoral defects in rats. *J Bone Joint Surg.* 1999; 81A: 905-917.
134. TÄGIL M, JEPPESON C, ASPENBERG P. Bone graft incorporation. Effects of osteogenic protein-1 and impaction. *Clin Orthop.* 2000; 371: 240-245.
135. BRUDER S P. Current and emerging technologies in Orthopaedic tissue engineering. *Clin Orthop.* 1999; 367S: 406-409.
136. LUDWIG S C, BODEN S C. Osteoinductive bone graft substitutes for spinal fusion. A basic science summary. *Orthop Clin North Am.* 1999; 30: 635-645.
137. EVANS C H, ROBBINS P D. Possible orthopaedic applications of gene therapy. *J Bone Joint Surg.* 1995; 77A: 1103-1114.
138. EVANS C H, ROBBINS P D. Genetically augmented tissue engineering of the musculoskeletal system. *Clin Orthop.* 1999; 367S: 410-418.
139. BRUDER S P, KRAUS K H, GOLDBER V M, KADILAY A S. The effect of implants loaded with autologous mesenchymal stem cells on the healing of canine segmental bone defects. *J Bone Joint Surg.* 1998; 80A: 985-994.
140. BRUDER S P, FOX B S. Tissue Engineering of bone. Cell based strategies. *Clin Orthop.* 1999; 367S: 68-83.

Piomiositis: caso clínico y revisión de la literatura

Pyomyositis: a case report and literature review

¹ Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología
Hospital San Sebastián de Écija. Sevilla

² Servicio de Radiodiagnóstico

³ Especialista en Medicina Deportiva
Médico del Oviedo SAD

Artime Díaz V.¹
De Luis Pérez M. C.²
García Zapico P.³

RESUMEN

La piomiositis es una infección bacteriana aguda, poco frecuente, del músculo esquelético responsable de la formación de abscesos intramusculares. El germen causante más habitual, aproximadamente en el 95% de los casos, es el *Staphylococcus aureus*. El diagnóstico definitivo se obtiene mediante aspirado de los abscesos, aunque las colecciones intramusculares también se pueden demostrar mediante TAC. Se recomienda como tratamiento la antibioterapia específica y la incisión y drenaje quirúrgico de los abscesos. La etiología de la piomiositis no es clara. En países de climas templados la mayoría de los casos han sido descritos en pacientes con situaciones clínicas de inmunodepresión de base. Presentamos un caso de piomiositis en un varón de 28 años diagnosticado de adenoma hipofisario y en tratamiento crónico con dexametasona.

Palabras clave: Piomiositis, infección, músculo.

Artime Díaz V, De Luis Pérez M C, García Zapico P
Piomiositis: Caso clínico y revisión de la literatura
Mapfre Medicina, 2003; 14: 66-70

Correspondencia:

Valeriano Artime Díaz
Hospital San Sebastián de Écija
Sor Cándida Saiz, 1
41400 Écija (Sevilla)

ABSTRACT

Pyomyositis is a rare acute bacterial infection of the skeletal muscles resulting in abscess within muscles formation. The most common causative organism is *Staphylococcus aureus*, which occurs in approximately 95% of cases. Definitive diagnosis is made by aspiration of the abscess, although CT scanning may demonstrate intramuscular collections. Appropriate antibiotic therapy and surgical incision and drainage are both recommended for treatment. The etiology of pyomyositis remains obscure. In the temperate climates countries, most cases have been described in adult patients with conditions associated with defective host defenses. We report a case of pyomyositis in a 28-year-old man with diagnosed pituitary adenoma and prolonged course dexamethasone therapy.

Key words: Pyomyositis, infection, muscle.

Artime Díaz V, De Luis Pérez M C, García Zapico P
Pyomyositis: A Case Report and Literature Review
Mapfre Medicina, 2003; 14: 66-70

Fecha de recepción: 20 de junio de 2001

INTRODUCCIÓN

Se define la piomiositis como un proceso infeccioso caracterizado por la formación de abscesos profundos, únicos o múltiples, en el interior de los músculos estriados. El mecanismo patogénico no es bien conocido. El germen aislado con más frecuencia es el *Staphylococcus aureus*. Su escasa incidencia en nuestro medio y su presentación clínica atípica llevan, en un alto número de casos, a un diagnóstico tardío. Ante la sospecha clínica el método diagnóstico de elección es la TAC. El tratamiento se basa en el drenaje quirúrgico y la antibioterapia específica; con ello se logra, en la mayoría de los casos, la curación del proceso infeccioso, si bien a expensas, en un porcentaje no despreciable de pacientes, de importantes secuelas funcionales.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 28 años de edad, intervenido de adenoma hipofisario a tratamiento sustitutivo con corticoides, que consultó, al año de la cirugía, por dolor moderado, de ritmo inflamatorio, en ambas regiones glúteas y región inguinotrocánterea derecha con irradiación a cara anterior del muslo. En la exploración física tan sólo se objetivó moderada limitación dolorosa de la movilidad de ambas articulaciones coxofemorales. En el estudio radiológico convencional inicial no se apreciaron cambios patológicos significativos (Figura 1). Se realizó RM de caderas que mostró cambio de señal en ambas cabezas femorales con derrame articular bilateral de predominio derecho interpretado, equivocadamente, como necrosis bilateral de ambas cabezas (Figura 2). En las cuatro semanas siguientes el paciente sufrió un agravamiento de su estado clínico con instauración de un síndrome febril e intenso dolor, con aumento local de temperatura y tumefacción en región inguinocrural izquierda y glútea derecha. El estudio analítico objetivó leucocitosis con desviación izquierda y aumento de la VSG. Se realizó gammagrafía que mostró aumento de captación en ambas caderas. Finalmente, ante el deterioro general del enfermo y las manifestaciones clínicas inflamatorias locales, se realizó TAC que fue diagnóstica al evidenciar un aumento de partes blandas, de densidad heterogénea e hipodensa, en ambas regiones glúteas (mucho más marcado en el lado izquierdo), y que implicaba a musculatura glútea extendiéndose, en el lado izquierdo, a vasto externo, com-

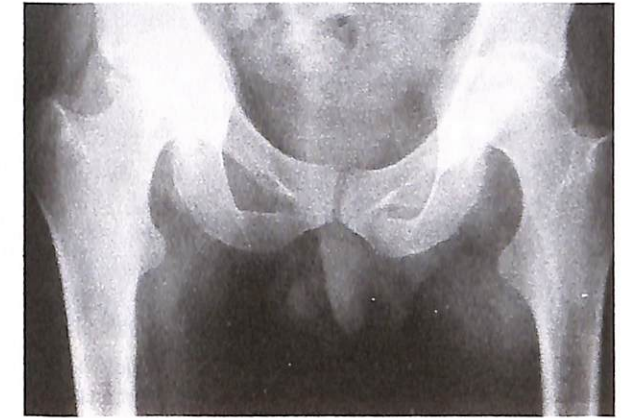


Figura 1. Radiografía convencional al inicio del proceso.

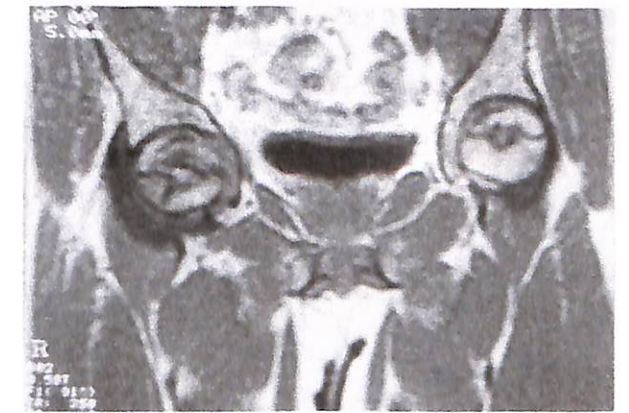


Figura 2. RM ambas caderas con cambio de señal en cabezas y derrame articular.

patible todo ello con abscesos intramusculares (Figura 3). Se practicó drenaje quirúrgico de urgencia y tratamiento antibiótico específico contra el germen aislado en los cultivos (*Staphylococcus aureus*). El proceso infeccioso se resolvió, pero la evolución fue negativa, al producirse una destrucción infecciosa de ambas articulaciones coxofemorales con luxación de la cadera izquierda (Figura 4).

DISCUSIÓN

La piomiositis (PM) es un proceso infeccioso propio de climas tropicales (piomiositis tropical, PMT), si bien su incidencia ha ido en aumento en los últimos años en nuestro medio (piomiositis no



Figura 3. TAC de los abscesos de partes blandas, de densidad heterogénea e hipodensa, en ambas regiones glúteas (mucho más marcado en el lado izquierdo) y vasto externo izquierdo.



Figura 4. Radiología convencional al final del proceso.

tropical o de climas templados, PMNT). Se puede presentar a cualquier edad, pero es más frecuente en niños de 5-9 años y adultos jóvenes en climas tropicales, y en adultos de 20-40 años en climas templados (1-8). Por sexos es más frecuente en varones (relación varón/mujer: 2-3/1) (2, 6, 9, 10).

La infección se puede localizar en uno o más músculos. En la PMNT afecta con frecuencia a más de un músculo (múltiple hasta en el 60% de los casos) (4-6, 10); en cambio en la PMT es más frecuente la localización en un sólo músculo (múltiple sólo en el 25 a 40% de los casos) (1, 5, 10, 11). El hecho de que en el mundo occidental la PM se asocie a enfermos con una inmunodepresión de base justificaría esta tendencia a la diseminación múltiple (1, 6, 10, 12, 13, 14). Los grupos musculares afectados de mayor a menor frecuencia son: musculatura de la celda anterior del

muslo (cuádriceps), musculatura de la cintura pélvica (glúteos, aductores, obturador interno, piriforme, psoas), músculos isquiotibiales, musculatura paravertebral, músculos de la cintura escapular, músculo dorsal ancho, músculo bíceps braquial, musculatura del antebrazo, musculatura pectoral y musculatura de la pierna (tríceps sural y tibial anterior) (1-3, 6, 10, 11, 15-19).

Los gérmenes aislados con más frecuencia en nuestro medio son: *Staphylococcus aureus* (70 a 90%), *Streptococcus* de los grupos B, C y G (*Streptococcus pyogenes* 5 a 15%), *Haemophilus influenzae* y otra gran variedad de gérmenes con una presentación muchísimo menos frecuente (*Escherichia coli*, *Peptostreptococcus sp*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium sp*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides sp*, *Mycobacterium avium*, *Haemophilus sp*, *Yersinia sp*, *Salmonella sp*, *Klebsiella sp*, *Aeromonas sp*, *Serratia sp*, *C Fruendii*, *A difteroides*, *A hidrophilia*, *N Gonorrhoeae*, *S Marcescens*, *Y Enterocolica*, *K oxytoca*, *C septicum*, *Fusarium* y *C albicans*) (1-13, 15-22). En climas tropicales son más frecuentes las piomiositis por micobacterias, hidatidosis y nocardias (17).

La etiopatogenia de las piomiositis no es bien conocida. El músculo estriado es muy resistente a las infecciones y raramente se coloniza por gérmenes a no ser que esté dañado (1, 4, 6, 10, 11, 19); por ello, se postula, se han de dar al menos tres condicionantes para que se pueda producir la infección del músculo: una puerta de entrada para el germen, una bacteriemia transitoria y una lesión muscular. La puerta de entrada más admitida es la piel (heridas traumáticas o quirúrgicas, infecciones de la piel y sus anexos, etc.); otros focos posibles son: infecciones óseas, infecciones respiratorias, infecciones viscerales, endocarditis, etc. (4). La colonización del músculo se produciría, en la mayoría de los casos, por vía hematogena, y sólo ocasionalmente por vía linfática o por contigüidad desde focos vecinos. Es posible también la diseminación desde el músculo a estructuras próximas a éste (articulaciones, espacio epidural, cavidad abdominal, etc.) (2, 6, 7, 12, 18). En el caso presentado se produjo una colonización de ambas articulaciones coxofemorales con la correspondiente destrucción articular. El germen colonizará el músculo si está previamente lesionado o bien si los mecanismos de defensa del huésped se encuentran comprometidos para impedir la colonización; así, se admite que en un alto porcentaje de PM existe un antecedente traumático sobre el músculo, ya sea en forma de un traumatismo directo con lesión de fibras musculares, o bien en forma de un traumatismo indirecto con

lesión por isquemia muscular transitoria asociada a demandas musculares intensas (sobreentrenamiento físico en deportistas, militares, etc.) (6, 9, 10, 17). Se puede hablar así de dos formas etiopatogénicas de piomiositis: piomiositis primaria o idiopática, en la que no se encuentra una enfermedad de base y se admite como factor clave para su desarrollo un traumatismo muscular directo o una lesión por demanda muscular excesiva (25 a 63% de las PMT y 39% de las PMNT), y piomiositis secundaria asociada a otros procesos, forma más frecuente en nuestro medio, presentando el individuo una enfermedad de base que compromete sus defensas: trombocitopenia, LLA, leucemia mielomonocítica, agammaglobulinemia, neutropenia asociada a quimioterapia, anemia células falciformes, anemia aplásica, diabetes mellitus, corticoterapia (hipoplasia adrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa a tratamiento con corticoides), infecciones dermatológicas, alcoholismo y drogadicción parenteral, déficit tiamina, vitamina E y selenio, malnutrición, infecciones virales (herpes zóster, HAV, EBV, HIV) y parasitarias (leptospirosis), infecciones diseminadas micobacterianas, insuficiencia renal, esplenectomizados, LES, síndrome de Felty y quimioterapia en neoplasias (1, 2, 3, 4, 5, 6, 10-12, 14, 15, 17, 22).

La PM evoluciona en tres fases (1, 2, 5, 10, 11, 15). La primera fase de inicio o invasiva en que se encontrará el músculo infiltrado de PMN sin formación de absceso; clínicamente puede existir febrícula y dolor muscular con ausencia de signos inflamatorios; la falta de signos físicos y el no pensar en una posible PM por su escasa incidencia, hace que no se diagnostique fácilmente la enfermedad en este primer estadio, tal como sucedió en el caso presentado. La segunda fase de estado, supurativa o purulenta, con formación de abscesos intramusculares; clínicamente caracterizada por claros signos inflamatorios en la musculatura con dolor y fiebre pronunciada; la punción de la musculatura infectada da un drenaje purulento que permite su diagnóstico. Y, por último, una fase final de estadio tóxico del paciente, con abscesos claramente formados, fluctuación y empastamiento muscular; clínicamente nos encontraremos con un enfermo severamente afectado que puede llegar al choque séptico debido a la diseminación de la enfermedad; si se llega a este estadio el pronóstico es malo con una mortalidad del 10% (más frecuente en infecciones estreptocócicas) (2, 4, 8, 10).

El diagnóstico de sospecha ha de ser clínico; entre los síntomas y signos más frecuentes, aunque es excepcional que confluyan todos en un mismo paciente, se pueden encontrar: dolor de

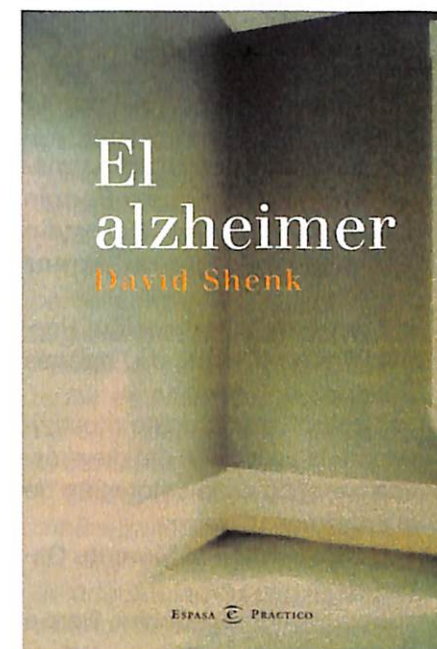
aparición insidiosa o aguda, edema local con fovea, reblandecimiento en la zona del músculo afecto, tumefacción o masa local, sudoración nocturna y escalofríos con picos febriles o febrícula (3, 4, 9-11, 17, 19, 22). En las técnicas de laboratorio podremos encontrar leucocitosis con desviación izquierda, aumento de la VSG y PCR, y hemocultivos positivos en el 5 a 30% de los casos (10, 11). La radiología convencional no mostrará cambios salvo en la PM por anaerobios en que se podrá apreciar la presencia de gas (3). La gammagrafía con citrato de galio 67 será positiva pero inespecífica. La ecografía o ecodoppler puede detectar masas hipoeocóicas intramusculares correspondientes a los abscesos (21). La TAC será la prueba diagnóstica de elección al mostrar el absceso intramuscular. La RM, simple o con gadolinio, es quizás el método complementario de imagen más útil, ya que, con una sola técnica de imagen, se pueden diagnosticar varios procesos diferentes que entran todos dentro de un grupo de diagnóstico diferencial (3, 5, 7, 9-12, 15-17). El cultivo nos determinará el germen y el antibiograma nos determinará el antibiótico que se ha de emplear (1).

El diagnóstico diferencial incluirá tanto procesos intraarticulares como procesos extraarticulares en el área de la cadera: a) intraarticulares: sinovitis transitoria, enfermedad de Perthes, epifisiolisis, necrosis aséptica, artritis reumatoide, artritis sépticas y artritis reactivas; b) extraarticulares: osteomielitis, sacroileitis, hematomas, tromboflebitis y trombosis venosa profunda, hernias estranguladas, bursitis iliopsoas e iliopectínea, tumores óseos y no óseos (leucemias, sarcomas, tumores musculares), abscesos musculares (psoas) y dolores referidos desde procesos intrabdominales, intrapélvicos o raquídeos (10, 11, 13, 16, 19). El tratamiento de elección es el drenaje quirúrgico de los abscesos y la antibioterapia intravenosa (1, 2, 3, 5, 7, 9, 10, 11, 13, 15, 16, 19). El drenaje se puede realizar también de forma percutánea dirigido con ecografía o TAC (11). En pacientes inmunodeprimidos, sobre todo con trombopenia, si es posible se debe evitar el tratamiento quirúrgico buscando la resolución mediante antibioterapia específica (22).

BIBLIOGRAFÍA

- AKMAN I, OSTROV B, VARMA B K, KEENAM G. Pyomyositis: report of three patients and review of the literature. *Clinical Pediatrics*, 1996; 35 (8): 397-401.
- ARMSTRONG D G, D'AMATO C R, STRONG M L. Three cases of staphylococcal pyomyositis in adoles-

- cence, including one patient with neurologic compromise. *J Pediatr Orthop*, 1993; 13 (4): 452-455.
3. BROOK I. Pyomyositis in children, caused by anaerobic bacteria. *J Pediatr Surg*, 1996; 31 (3): 394-396.
 4. COLLAZOS J, FERNÁNDEZ A, MARTÍNEZ E, MAYO J, DE LA VIUDA J M. Pneumococcal pyomyositis. Case report, review of the literature, and comparison with classic pyomyositis caused by other bacteria. *Archives of Internal Medicine*, 1996; 156 (13): 1470-1474.
 5. DUNKERLEY G R, OLDER J, ONWOCHI B, PAZIENZA J. Pyomyositis. *American Family Physician*, 1996; 54 (2): 565-573.
 6. JAYOUSSI R, BIALIK V, EYAL A, SHEHADEH N, ETZIONI A. Pyomyositis caused by vigorous exercise in a boy. *Acta Paediatrica*, 1995; 84 (2): 226-227.
 7. RENWICK S E, RITTERBUSCH J F. Pyomyositis in children. *J Pediatr Orthop*, 1993; 13 (6): 769-772.
 8. WOLFE M W, BENNETT J T. Pyomyositis with toxic shock syndrome presenting as back pain and fever: a case report and literature review. *American Journal of Orthopedics*, 1997; 26 (2): 135-137.
 9. MEEHAN J, GROSE C, SOPER R T, KIMURA K. Pyomyositis in an adolescent female athlete. *J Pediatr Surg*, 1995; 30 (1): 127-128.
 10. MERRIEN D, HAMIDOU M, BILLAUD E, MAGADUR G, MUSSINI J M, RAFFI F. Bacterial pyomyositis. Analysis of 20 cases and review. *European Journal of Internal Medicine*, 1995; 6 (4): 229-234.
 11. PATEL S R, OLENGINSKI T P, PERRUQUET J L, HARRINGTON T M. Pyomyositis: clinical features and predisposing conditions. *J Rheumatol*, 1997; 24 (9): 1734-1738.
 12. AUDRAN M, MASSON C, BREGEON C, VARACHE N, ALQUIER P, CHENNEBAULT J M, NAMOUR A, CARON C. Pyomyositis. Study of five cases and review. *Rev Rhum English Ed*, 1993; 60 (1): 49-54.
 13. MEYNARD J L, MEYOHAS M C, SEGALT J M, FROTTIER J. Streptococcus C pyomyositis in AIDS. *Medicine et Maladies Infectieuses*, 1997; 27 (3): 274-275.
 14. WIDROW C A, KELLIE S M, SALTZMAN B R, MATHUR-WAGH U. Pyomyositis in patients with the human immunodeficiency virus: an unusual form of disseminated bacterial infection. *American Journal of Medicine*, 1991; 91 (2): 129-136.
 15. CORDEN T E, MORGAN E R. Pyomyositis during induction chemotherapy for acute lymphocytic leukemia. *Journal of Pediatric Hematology Oncology*, 1996; 18 (3): 323-326.
 16. GURBANI S G, CHO C T, LEE K R, POWELL L. Gonococcal abscess of the obturator internal muscle: use of new diagnostic tools may eliminate the need for surgical intervention. *Clinical infectious diseases*, 1995; 20 (5): 1384-1386.
 17. HOWELL M A, GULY H R. A case of muscle abscess presenting to an accident and emergency department. *Journal of Accident & Emergency Medicine*, 1997; 14 (3): 180-182.
 18. KINAHAN A M, DOUGLAS M J. Piriformis pyomyositis mimicking epidural abscess in a parturient. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 1995; 42 (3): 240-245.
 19. WANG K C, FANG C M, CHEN W J, YANG W E, SHIH C H. Pyomyositis of the calf muscles mimicking distal deep venous thrombosis: a case report. *American Journal of Orthopedics*, 1997; 26 (5): 358-359.
 20. CHIMENO M M, CHOCARRO A, ARIAS M, PALOMAR L M, RODRÍGUEZ P, VILLAFANE C, DE-DIEGO J M. Pyomyositis in Zamora. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 1996; 14 (1): 27-30.
 21. GOTTLIEB R H, MEYERS S P, HALL C, AMESUR N, DOMKE R, RUBENS D J. Pyomyositis: diagnostic value of color Doppler sonography. *Pediatric Radiology*, 1995; 25 (Suppl 1): 109-111.
 22. HOYLE C, GOLDMAN J M. Pyomyositis in a patient with myeloma responding to antibiotics alone. *Journal of Internal Medicine*, 1993; 233 (5): 419-421.

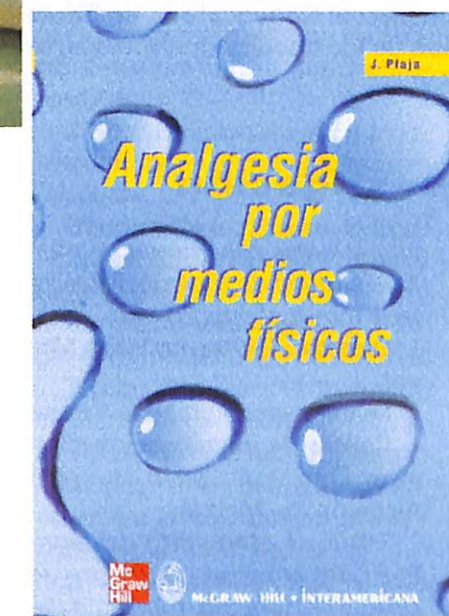


EL ALZHEIMER
D. SHENK
Edit. Espasa Práctico
Año 2002

La editorial Espasa Calpe publica una nueva y reciente monografía con el título *El Alzheimer*, escrita por David Shenk. La enfermedad de Alzheimer es considerada por el autor como la «enfermedad de las sociedades tecnológicamente desarrolladas». La obra, explican sus editores, intercala la descripción objetiva del Alzheimer y los testimonios reales de enfermos y de personas que los rodean. Es una síntesis de historia, política, psicología y relativa al profundo drama humano que origina la citada enfermedad. Su contenido es por sí mismo sugerente, como lo revelan los títulos de los diferentes capítulos: «Me he perdido», «Sin tener en cuenta la edad», «Un hermano muy cariñoso», «Rebuscando el nombre de mi mujer» y otros. Predomina en su contenido, en mi opinión, el enfoque humanista, puesto que

mediante un estilo ágil y documentado, el autor introduce al lector de forma comprensible y sin apenas tecnicismos en el conocido y a la vez ignorado mundo del enfermo de Alzheimer. Es una obra para todos los públicos, accesible y atractiva de leer, que, sin duda, contribuirá a una mejor información social sobre esta enfermedad.

Dr. A. Ruano



ANALGESIA POR MEDIOS FÍSICOS
J. PLAJA
Ed. Mc Graw Hill Interamericana
Año 2003

Solo un autor del prestigio del Dr. Plaja, maestro y espejo de muchos médicos rehabilitadores de este país, podía acometer el desafío de publicar un texto valioso sobre la aplicación de medidas físicas analgésicas en la rehabilitación de las lesiones y enfermedades del aparato loco-

motor. Es de resaltar la claridad expositiva en cada uno de los temas de la obra, su excelente puesta al día y, muy especialmente, la rica aportación bibliográfica.

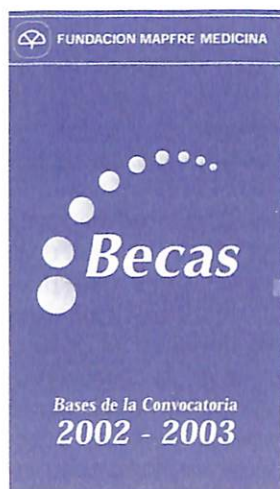
El texto está dividido en tres partes. La primera de ellas, dividida en tres capítulos, está destinada a clarificar los mecanismos fisiopatológicos del dolor y su evaluación en la práctica clínica. Incluye un muy interesante capítulo sobre la Medicina Basada en la Evidencia, auténtica piedra angular para la prescripción fundamental de este tipo de medidas analgésicas.

La segunda parte del libro, a los largo de diez capítulos, desgana todas las técnicas analgésicas que tienen como vector terapéutico un agente físico. Clarifica las bases de cada una de ellas, sus efectos fisiológicos y terapéuticos y sistematiza su dosificación y sus indicaciones.

Por último, en la tercera parte hace un recorrido a través de los cuadros clínicos tributarios de ser tratados con métodos físicos analgésicos. En cada uno de sus diez capítulos sabe armonizar unos conceptos clínicos básicos con su correspondiente tratamiento analgésico.

En definitiva, es una magnífica obra que a lo largo de sus 545 páginas proporciona al lector las bases indispensables para la prescripción fundada, metódica y racional de los métodos analgésicos que utilizamos en Rehabilitación. Obra de gran interés para todos los clínicos que nos acercamos al dolor en el aparato locomotor y, muy especialmente, para los médicos residentes que encontrarán en ella un apoyo inestimable en su formación.

Dr. M. Miranda



BECAS 2002-2003

Reunido el Comité de Valoración para la Convocatoria de Becas 2002/2003, y tras el estudio y análisis de los trabajos presentados, se acuerda otorgarlas a los siguientes:

Becas de Investigación

Geriatría

Director: Hector José Bueno Zamora.

Investigadores: Manuel Martínez Selles, Alberto Puchol Calderón y Tomas Datino Romaniega.

Centro de investigación: Hospital Universitario Gregorio Marañón, de Madrid.

Título: Caracterización y seguimiento de una población de pacientes con 89 o más años ingresados con un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en un hospital terciario.

Director: Emilio Calvo Crespo.

Investigadores: Javier Santillana Ruiz, Raquel Largo Carazo, M.ª Ángeles Álvarez Soria, Esther Marcos Llanes, Olga Sánchez Pernaute y Marta Hernández.

Centro de investigación: Fundación Jiménez Díaz, Clínica Nuestra Señora de la Concepción, de Madrid.

Título: Participación de la membrana sinovial inflamada en el deterioro del cartilago articular

en pacientes con artrosis de rodilla. Estudios de Biología Molecular e Inmunohistoquímica.

Director: Guillermo Plaza Mayor.

Investigador: Fernando Betere.

Centro de investigación: Servicio ORL, Fundación Hospital Alcorcón, de Madrid.

Título: Tratamiento del lagrimeo del anciano pendiente de cirugía de catarata, mediante dacriocistorrinostomía transcanalicular.

Director: Inmaculada Concepción Clemente Lapena.

Investigadores: David Bartesfaj, M.ª Teresa Colomina Fosch y Cristina Sole Padullés.

Centro de investigación: Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica de la Universidad de Barcelona, Departamento de Psicobiología de la Universidad Rovira i Virgili, Tarragona y Centros de Atención Primaria del Vallés.

Título: Marcadores psicobiológicos predictores de demencia en la alteración cognitiva grave.

Gestión Sanitaria

Director: M.ª Luz Cilleruelo Pascual.

Investigadores: Juana Jiménez Jiménez, Enriqueta Román Riechmann, Belen Bornstein Sánchez y Eduardo Arranz Sanz.

Centro de investigación: Hospital Severo Ochoa, de Leganés (Madrid).

Título: Estudio coste-efectividad de la aplicación del diagnóstico genético en la valoración de la enfermedad celiaca.

Director: Manuel Morente Gallego.

Investigadores: Regina García Beato.

Centro de investigación: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, de Madrid.

Título: Implementación de un sistema de calidad en la red de Banco de Tumores del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas.

Director: Jaume Puig Junoy.

Centro de investigación: Centre de Recerca en Economia i Salut (CRES), Universitat Pompeu Fabra, de Barcelona.

Título: Análisis coste-efectividad de un programa de hospitalización a domicilio comparado con la hospitalización convencional para pacientes con EPOC: Modelo predictivo del ahorro de costes sanitarios.

Director: Martín Ruiz Ortiz.

Investigadores: Elías Romo Peñas, Manuel Franco Zapata y Dolores Mesa Rubio.

Centro de investigación: Servicio de Cardiología, Hospital Reina Sofía de Córdoba.

Título: Utilidad de un protocolo prospectivo de anticoagulación en la fibrilación auricular crónica no valvular en la consulta ambulatoria de cardiología.

Medicina Cardiovascular

Director: Jesús Almendral Garrate.

Investigadores: Felix Gómez Gallego, Fernando Bandrés Moya y M.ª José Anagón Baselga.

Centro de investigación: Departamento de Toxicología y Legislación Sanitaria, Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid y Servicio de Cardiología, Hospital Gregorio Marañón de Madrid.

Título: Estudio de correlación clínico-genética del síndrome de QT largo congénito: Investigación de una población con fibrilación ventricular primaria idiopática.

Director: Francisco Sánchez Madrid.

Investigadores: Olga Barreiro del Río.

Centro de investigación: Servicio de Inmunología, del Hospital Universitario de la Princesa.

Título: Estudio de los efectos de las lipoproteínas de baja densidad oxidadas en los procesos de adhesión linfocitaria y trans migración endotelial. Caracterización de la inhibición mediada por estatinas.

Director: Josep Brugada Terradellas.

Investigadores: Antonio Berrueto Sánchez y Lluís Mont Gibrau.

Centro de investigación: Hospital Clinic i Provincial de Barcelona.

Título: Ablación de la fibrilación auricular focal. Desconexión de venas pulmonares mediante catéter de extremo circular o mediante sistema de navegación sin fluoroscopia.

Director: Francisco Javier Calvo Benito.

Investigadores: A. Gaya i Puig, A. Merino Otermin, Ignacio Segura Laborda y María Sierra Alique.

Centro de investigación: Fundacio Banc de Sang i Teixits de Les Illes Balears.

Título: Estudio de polimorfismos de los genes que codifican para interferon- γ e Interleucina 18 en pacientes con enfermedad coronaria.

Director: Alfonso Cañas Cañas.

Investigadores: Evaristo Castedo Mejuto, Cristina Escudero Vela, José Peña Amaro, Jorge Toquero Ramos, Carlos García Montero, Raul Burgos Lázaro, Ignacio Fernández Lozano, Gabriel Tellez de Peralta.

Centro de investigación: Hospital Universitario Puerta de Hierro. Servicio de Cirugía Cardiovascular.

Título: Trasplante celular intramiocardio en la miocardiopatía dilatada.

Director: Carlos Caramelo Díaz.

Investigadores: M.ª Ángeles Castilla Moro.

Centro de investigación: Fundación Jiménez Díaz, de Madrid.

Título: Efectos del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y de medios tumorales en la supervivencia de células endoteliales en suspensión: posible papel en la reendotelización.

Director: Alfonso Castro Beiras.

Investigadores: Manuel Hermida Prieto, Lorenzo Montserrat Iglesias, Rafael Laredo.

Centro de investigación: Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo e Instituto Universitario de Ciencias da Saude.

Título: Estudio de la presencia de mutaciones en el gen PLB (que codifica la proteína fosfolamban) en las miocardiopatías dilatadas. Análisis de la correlación genotipo-fenotipo.

Director: Jesús Egido de los Ríos.

Investigadores: Fernando Vivanco, Julio Gallego Delgado,

Alberto Lázaro Fernández, Cristina Vidal García.

Centro de investigación: Fundación Jiménez Díaz, de Madrid.

Título: Análisis diferencial de proteínas en la hipertrofia cardíaca secundaria a la hipertensión arterial. Modulación por inhibidores de la HMG-COA reductasa.

Director: Alejandro Frangi Carenato.

Investigadores: Sebastián Ordas, S. Aguade Bruix, J. Castell Conesa y M. Huguet Pañella.

Centro de investigación: División de Bioingeniería, Instituto Investigación en Ingeniería de Aragón, Centro Politécnico Superior, Universidad de Zaragoza, Departamento Medicina Nuclear, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, de Barcelona y Centro de Mr. Cardiovascular Sant Jordi, de Barcelona.

Título: Construcción de Atlas Cardíacos 3D. Aplicación al diagnóstico computerizado de imágenes de RM y SPECT.

Director: Julia Buján Varela.

Investigadores: M.ª José Gimeno Longas.

Centro de investigación: Universidad de Alcalá de Henares, Madrid.

Título: Citocinas y angiogenesis.

Director: Antonio Hernández Madrid.

Investigadores: Enrique Bernal Morell e Irene Marín Marín.

Centro de investigación: Servicio de Cardiología. Unidad de Arritmias. Hospital Ramón y Cajal, de Madrid.

Título: Fibrilación auricular, nuevas perspectivas diagnósticas y terapéuticas. Tratamiento de la fibrilación auricular con Amiodarona+Ibersartan. Evaluación de un nuevo marcador precoz de toxicidad pulmonar por Amiodarona, la gliocoproteína del neumocito tipo II, el KL-6 y la tomografía axial computerizada de alta resolución.

Director: Josep Lluís Mont.

Investigadores: Paulo Osorio, Antonio Berrueto, Josep Brugada, Antoni Trilla, Joan Albert Arnaiz.

Centro de investigación: Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.

Título: Impacto económico-sanitario y relación coste-efectividad de la estimulación biventricular.

Director: Jorge Silvestre García.

Investigadores: Ana M.ª Peinado Esteban.

Centro de investigación: Hospital La Paz, de Madrid.

Título: Resincronización ventricular en pacientes con disfunción ventricular severa. ¿existen variables que puedan predecir el resultado a largo plazo?. ¿qué impacto socioeconómico tendría la resincronización en pacientes seleccionados según estos criterios?.

Director: José Luis Zamorano.

Investigadores: Leopoldo Pérez de Isla.

Centro de investigación: Hospital Clínico San Carlos, de Madrid.

Título: Ecocardiografía tridimensional. Comparación de la ecocardiografía tridimensional en tiempo real con cardioresonancia magnética para la evaluación de volúmenes y función ventricular en pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca.

Director: Narciso Perales y Rodríguez de Viguri.

Investigadores: Gonzalo Sirgo Rodríguez, Emilio Renes Carreño, José Luis Pérez Vela, Mercedes Rubio Regidor, Amparo Paredes Sánchez, Álvaro García Miguel, Pablo Morales Pérez y Manuel José del Rey Cerros.

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

Título: Polimorfismo genético del gen del Inhibidor del activa-

dor de plasminógeno I (PAI-1) en el postoperatorio de cirugía cardíaca. Implicaciones hemodinámicas (bajo coste), pronósticas (mortalidad y complicaciones asociadas) y recuperación funcional.

Medicina Clínica y del Trabajo

Director: Juan Manuel Herreñas Gutiérrez.

Investigadores: Ángel Caunedo Álvarez, P. Hergueta Delgado, J. C. Quero Guillén, M. Rodríguez Téllez, I. Ferrer López

Centro de investigación: Hospital Universitario Virgen de la Macarena, de Sevilla.

Título: Inhibidores selectivos de la COX-2 y Helicobacter pylori: ¿mayor riesgo de gastropatía y ulceraciones péptidas?.

Director: Pedro Navia Álvarez.

Investigadores: Luis Alfonso Arraez Aybar, Pedro Álvarez Martínez y Lidia Ardiaca Burgues.

Centro de investigación: INSALUD Área 1 de Madrid.

Título: Cervicalgias en músicos profesionales.

Neurociencias

Director: Adria Arboix Dammunt.

Investigadores: Carmen Junque Plaja, David Bartres-Faz y Marta Grau Olivares.

Centro de investigación: Hospital del Sagrado Corazón de Barcelona y Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica de la Universidad de Barcelona.

Título: Alteraciones neuropsicológicas a largo plazo asociadas a los infartos cerebrales de tipo lacunar.

Director: Ramiro Díaz Lobato.

Investigadores: Alfonso Lagares Gómez-Abascal, Pedro Anto-

nio Gómez López, Ana Ramos y Rafael Alday Anzola.

Centro de investigación: Servicio de Neurocirugía, del Hospital 12 de Octubre, de Madrid.

Título: Valor pronóstico de la RM craneal en el traumatismo craneoencefálico grave y moderado.

Director: Rafael Fernández Muñoz.

Investigadores: M.ª Luisa Celma Serrat y Ángela Martín Cortés.

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

Título: Panencefalitis Exclerosante Subaguda como modelo de enfermedad vírica crónica del Sistema Nervioso Central humano que cursa con desmielinización y atrofia cerebral: Identificación de dianas terapéuticas y ensayo de sensibilidad a interferones, ribavirina, RNA interferentes anti-virus del sarampión y proteínas inductoras de muerte celular por apoptosis para curación de cultivos celulares persistentemente infectados por el virus causante de la enfermedad.

Director: Josep M. Ramírez y Álvaro Pascual Leone.

Investigadores: José M.ª Tormos Muñoz, Montserrat Bernabeu Guitart, Montserrat Martinell Gispert-Sauc y Judith Jarque Grau.

Centro de investigación: Instituto Guttmann, Hospital de Neurorehabilitación de Barcelona.

Título: Modulación de la excitabilidad cortical mediante estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) en el tratamiento de la afasia de comprensión.

Director: Jesús Vaquero Crespo.

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

Título:

— Estudio de la influencia de los glucocorticoides sobre la expresión de factores de angiogénesis en fases precoces de la lesión medular traumática.

— Estudio de la viabilidad del tejido cerebral humano sometido a diferentes condiciones de criopreservación para su aplicación a técnicas de trasplante en parapléjicos.

— Diferenciación neuronal en tumores neuroectodérmicos primitivos. Estudio experimental sobre un modelo de tumor cerebral indiferenciado.

Psicología Clínica y de la Rehabilitación

Director: Antonio Belaustegui Cueto.

Investigadores: Juan Antonio Cruzado Rodríguez, M.ª Carmen Medina López, Carmen R. Pallas Alonso.

Centro de investigación: Servicio de Neonatología del Hospital 12 de Octubre, de Madrid.

Título: Sistema de intervención psicológica en unidad de cuidados intensivos neonatales: intervención psicológica en padres de niños prematuros.

Director: José M.ª León Rubio.

Investigadores: Luisa Avargues Navarro, Inmaculada Baladrón Pérez, Francisco Javier Cantero Sánchez, Silvia Medina Anzano y Samuel Rueda Méndez.

Centro de investigación: Facultad de Psicología, de la Universidad de Sevilla.

Título: Evaluación del estrés socio-laboral en la Universidad de Sevilla.

Director: M.ª Ángeles Pérez San Gregorio.

Investigadores: Evelina Asian Chaves, Mercedes Borda Más, Carmen del Río Sánchez, Antonio Galán Rodríguez, José Francisco

Lozano Yola, Agustín Martín Rodríguez y José Pérez Bernal.

Centro de investigación: Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológicos de la Facultad de Psicología, de la Universidad de Sevilla, en colaboración con el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

Título: Intervención psicológica en pacientes transplantados.

Rehabilitación

Director: Rodrigo Miralles Marrero.

Investigadores: Carolina López Navarra, Eva Planes Vall, Martín López Marias, Sonia Monterde Pérez, Antonio Ruiz Guillén y Federico Server Pérez.

Centro de investigación: Universitat Rovira i Virgili, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, de Tarragona.

Título: Evaluación y estudio cinético de la marcha en fracturas de calcáneo según su tratamiento.

Director: Ángela Tatay Díaz.

Investigadores: José Ramón Tatay Manzanares y José Pérez Arealo.

Centro de investigación: CSC Clínica Sagrado Corazón, Facultad de Veterinaria, de la Universidad de Córdoba.

Título: Estudio experimental de los efectos inducidos por la terapia combinada con ondas de choque contra extracorpóreas y factores de crecimiento en el tratamiento de pseudoartrosis y retardos de consolidación.

Traumatología

Director: Carlos Concejo Cúcoli.

Investigadores: Francisco Forriol Campos, Purificación Ripalda

Cemborain y Julio Vicente Duart Clemente.

Centro de investigación: Laboratorio Ortopedia Experimental, Departamento COT, Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

Título: Utilización del hueso congelado combinado con BMP (OP-1) para la reconstrucción de la mandíbula del cordero.

Director: José Antonio de Pedro Moro.

Investigadores: Francisco Collia, Javier Domínguez, Juan Blanco, M.ª Ángeles Pérez de la Cruz, Antonio Cardoso, Manuela Salvado y A. Pilar Martín.

Centro de investigación: Departamento de Cirugía y Anatomía e Histología Humana, Facultad de Medicina, de la Universidad de Salamanca.

Título: Estudio de la regeneración ósea mediante la implantación endomedular de biomateriales.

Director: Emilio Delgado Baeza.

Investigadores: Fernando M. Canillas del Rey.

Centro de investigación: Universidad Autónoma de Madrid.

Título: Asociación de células madre mesenquimales con injertos óseos desmineralizados en la reparación de defectos óseos.

Director: Pedro Esbrit Argüelles.

Investigación: Carlos Guillén Viejo y Arancha Rodríguez de Cortazar.

Centro de investigación: Fundación Jiménez Díaz, de Madrid.

Título: Estudio de los fitoestrógenos como moduladores de la actividad osteoblástica a través de su interacción con citoquinas.

Director: Francisco Forriol Campos.

Investigadores: Purificación Ripalda Cemborain, Juan Pons de Villanueva y Julio Vicente Duart Clemente.

Centro de investigación: Laboratorio de Ortopedia Experimental, Departamento de COT, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra.

Título: *Búsqueda de biomateriales para sustituir el menisco.*

Director: José Manuel García Castellano.

Investigadores: Octavio Hernández, Carmen Xiomara Pérez Hernández.

Centro de investigación: Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín.

Título: *Papel de los estrógenos circulantes y los sintetizados in situ, vía aromatización de los andrógenos, en la expresión de VEGF, neovascularización y enfermedad metastásica. Estudio in vitro en la línea celular de osteosarcoma de rata UMR-106.*

Director: M.^a Isabel Guillén Salazar.

Investigadores: Vicente Mirabet y Joaquín Sopena.

Centro de investigación: Universidad Cardenal Herrera-CEU de Valencia.

Título: *Rediferenciación de condrocitos cultivados in vitro para condroplastia celular y test de evaluación funcional.*

Director: Andrés Carranza Bencano.

Investigadores: José M.^a López-Puerta González.

Centro de investigación: Área de Investigación del Hospital Universitario Virgen del Rocío, de Sevilla.

Título: *Reparación de las lesiones osteocondrales con condrocitos obtenidos «in vitro» asociados a factores de crecimiento*

y/o proteínas morfogenéticas óseas.

Director: Belén Seral García.
Investigadores: Jorge Albareda Albareda, Tomás Catiella Muruzabal, Manuel García Aznar, M.^a José Gómez Benito, José Cegoñino, Fernando Seral Íñigo, Manuel Doblare Castellano.

Centro de investigación: Hospital Clínico Universitario y Centro Politécnico Superior, Universidad de Zaragoza.

Título: *Células madre y mecanobiología en el callo de fractura.*

Director: Javier Cerrato Fuertes.
Centro de investigación: Federación Madrileña de Tenis.

Título: *Estudio antropométrico y valoración de sus parámetros en el desarrollo del tenista joven de elite y la incidencia de lesiones por sobrecarga.*

Título: *Nivel social y sanitario de los discapacitados psíquicos de Salamanca.*

Director: Isabel Paula Pérez.
Centro de investigación: Facultad de Pedagogía. Departamento Métodos de Investigación y Diagnóstico en Educación, Universidad de Barcelona.

Título: *El estrés ocupacional en educación especial.*

Director: Francisco Rodríguez Santos.

Investigadores: Ana Pardo, Vicenta Sánchez, Macarena Centenera, Glauca del Burgo, Susana García y M.^a Jesús Reyeros.

Centro de investigación: ASTRANE, Atención Sociosanitaria en Trastornos Neurológicos, de Madrid.

Título: *La clasificación internacional del funcionamiento de la discapacidad y la salud (CIF) de la OMS como sistema de registro y seguimiento de la rehabilitación en personas con trastornos neurológicos.*

BECAS DE INVESTIGACIÓN DEL ÁREA SOCIAL

Director: Inmaculada Aragón Rodríguez.

Investigadores: Sara Serrano Herrero, Enrique Monje Lagos y Belén Cuello de Oro.

Centro de investigación: AFANDEM (Asociación de Familias y Amigos a favor de las personas con retraso mental de Móstoles).

Título: *Análisis socio-laboral de la población inmigrante con discapacidad intelectual y trastornos asociados en la zona sur de la Comunidad de Madrid (Móstoles, Fuenlabrada, Leganés, Alcorcón).*

Director: Cynthia Cáceres Aguilar.

Investigadores: Sonia Magan, Isabel Ruiz, Irene Vaquer y Jesús Plano.

Centro de investigación: Centro Socio-Sanitario ALBADA. Corporación Sanitaria Parc Taulí.

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

Director: María Fernández Hawrylank.

Investigadores: Xoan Manuel González González y María Casas Jambro.

Centro de investigación: Residencia Cardenal Marcelo de la Diputación de Valladolid.

Título: *Intervención socioeducativa con mayores institucionalizados.*

Director: José Antonio Mirón Canelo.

Investigadores: Montserrat Alonso Sardón.

Centro de investigación: Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca y ASPRODES, de Salamanca.



Geriatría

Dr. Juan Carlos Rocabruno Mederos.

Nacionalidad: Cubana.

Centro de investigación: Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Freyre Andrade, de Cuba y Servicio de Geriatría, del Hospital Universitario de Getafe, de Madrid.

Título: *Evaluación geriátrica integral.*

Gestión Sanitaria

Dr. Javier Chirinos Hoyos.

Nacionalidad: Peruana.

Reunido el Comité de Valoración para la Convocatoria de Becas Larramendi 2003, de Fundación MAPFRE Medicina, tras el estudio y análisis de los trabajos presentados, se acuerda otorgarlas a los siguientes investigadores:

Centro de investigación: Escuela Nacional de Sanidad, del Instituto de Salud Carlos III, de Madrid.

Título: *Master en Salud Internacional.*

Medicina Cardiovascular

Dr. Adrián Marco Baranchuk.

Nacionalidad: Argentina.

Centro de investigación: Servicio de Cardiología. Unidad de Arritmias, de la Fundación Jiménez Díaz, de Madrid.

Título: *Análisis ultrasónico de las lesiones de radiofrecuencia en*

la pared venosa pulmonar mediante ecografía intravascular tridimensional. Implicaciones terapéuticas en la ablación de la fibrilación auricular.

Medicina Clínica y del Trabajo

Dra. Addy Rosa Montes de Oca González.

Nacionalidad: Mexicana.

Centro de investigación: Hospital Universitario Reina Sofía, de Córdoba.

Título: *Factores de riesgo, historia natural y consecuencias de las calcificaciones vasculares en la enfermedad crónica. Mecanismos celulares y moleculares.*

Promoción de la Salud

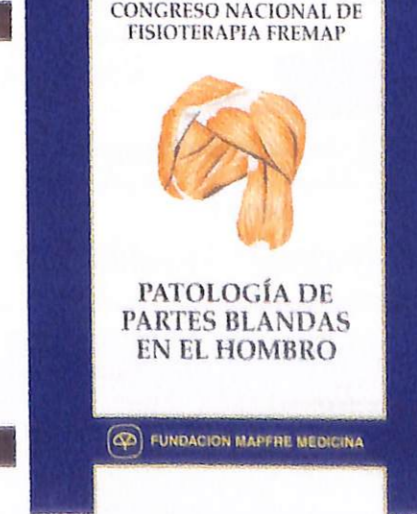
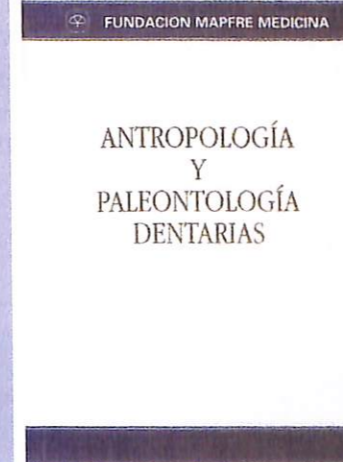
Dr. Claudio Mario Staffolani.

Nacionalidad: Argentina.

Centro de investigación: Fundación Dr. J. R. Villavicencio, de Argentina.

Título: *Participación social en salud y atención primaria.*

NUEVAS PUBLICACIONES



Pedidos a:
Editorial MAPFRE
Monte del Pilar, s/n
28023 El Plantío (Madrid)
E-mail: edimap@mapfre.com
http://www.mapfre.com/editorial
Tel.: 91 581 53 57
Fax: 91 581 18 83

MAPFRE MEDICINA



FUNDACION MAPFRE MEDICINA

Convocatoria del V Premio a «Toda una Vida Profesional»

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

BASES DE LA CONVOCATORIA

1. El objeto del premio es el reconocimiento social de una persona mayor de 65 años por toda una fecunda vida profesional.
2. Las instituciones, tanto públicas como privadas, pueden proponer candidatos a la Fundación MAPFRE Medicina (Ctra. Pozuelo a Majadahonda, s/n. 28220 Majadahonda [Madrid] - España), aportando dossier que detalle la labor social desarrollada a través de su actividad profesional.
3. El Jurado calificador del Premio estará compuesto por una Comisión creada al efecto, regida por el Presidente de la Fundación MAPFRE Medicina, o la persona en quien delegue.
4. El Jurado adoptará cuantas iniciativas crea oportunas para contrastar la información sobre los candidatos propuestos.
5. El Premio podrá ser declarado desierto, en caso de que el Jurado considere que ninguno de los presentados reúne los requisitos de la convocatoria.
6. El plazo límite para presentar las solicitudes concluye el 1 de septiembre de 2003.
7. El fallo será inapelable, será dado a conocer en octubre de 2003, en el VI Congreso Nacional de Organizaciones de Mayores, organizado en colaboración con la Confederación Española de Organizaciones de Mayores.
8. La presentación de candidaturas implica la aceptación de todas las bases de la convocatoria.

Dotación: 6.000 EUROS

Los premiados en ediciones anteriores fueron: Dr. Pedro Laín Entralgo, Dr. Hipólito Durán Sacristán, Dr. Santiago Tamames Escobar y Dr. Javier García-Conde Gómez

El premio se entregará en el
Congreso Nacional de Organizaciones de Mayores

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

INFORMACIÓN:

Fundación MAPFRE Medicina
Ctra. Pozuelo a Majadahonda, s/n
28220 Majadahonda (Madrid) - España
Tels.: 91 626 57 04 - Fax: 91 626 58 25
www.mapfremedicina.es
infomm@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 cápsico (expresada en Capsaicina), 0,025 g, (1 g de crema contiene: 0,00025 g de capsaicina). **Excipientes** (miristato de isopropilo, ácido esteárico, propilenglicol, monomiristato de glicerina, dietanolamina cetil fosfato, alcohol cetílico, alcohol bencílico, diazolidinilurea, p-hidroxibenzoato de metilo sódico, p-hidroxibenzoato de propilo, agua purificada) c.s. **FORMA FARMACÉUTICA** CAPSIDOL se presenta en forma de crema. **DATOS CLÍNICOS** Indicaciones terapéuticas. Alivio sintomático de dolores musculares o articulares localizados. **Posología y forma de administración:** Aplicar una fina capa de producto sobre la zona afectada, extendiéndola suavemente. Repetir la aplicación 3 ó 4 veces cada día. Conviene lavarse las manos con agua fría y jabón inmediatamente después de cada aplicación, así como evitar el contacto del producto con ojos y mucosas. **Contraindicaciones.** Esta especialidad es de uso exclusivamente tópico, y debe evitarse su aplicación sobre la piel irritada, quemada o herida, así como sobre ojos y mucosas. Antecedentes de alergia a sus componentes. No utilizar en niños menores de 2 años. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Este preparado es de exclusivo uso externo. Si los dolores persisten más de 7 días o empeoran, o se produce irritación o enrojecimiento, consultar al médico. No aplicar calor ni vendajes apretados. No utilizar de forma prolongada ni en áreas extensas. **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Las posibles interacciones de esta especialidad con otros medicamentos tópicos, no son conocidas. **Embarazo y lactancia.** No se han descrito alteraciones en estos supuestos. La cantidad teórica de capsaicina que puede recibir el lactante por la leche materna no es significativa y no implica riesgo, considerando su atoxicidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria. El empleo de CAPSIDOL no altera la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria. **Efectos indeseables.** El principal efecto indeseable descrito es la reacción de ardor inicial que se produce tras la aplicación del producto. Esta reacción suele disminuir con el tiempo a medida que prosigue el tratamiento a la dosis recomendada. En algunas personas, reacciones alérgicas (quemazón o picor). En este caso suspender el tratamiento. **Sobredosificación.** La intoxicación aguda es prácticamente imposible con el uso adecuado de la especialidad. En caso de ingestión accidental o contacto con los ojos, se recomienda acudir a un centro médico indicando la cantidad ingerida. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS** **Propiedades farmacodinámicas.** Aunque el mecanismo de acción preciso de la capsaicina no está aún perfectamente elucidado, la evidencia actual sugiere que su efecto farmacológico está basado en una depleción de la sustancia P, y en la prevención de su reaccumulación en las neuronas sensitivas periféricas, lo que induce una reducción de la sensibilidad al dolor en la piel y las articulaciones. **DATOS FARMACÉUTICOS** **Instrucciones de uso y manipulación.** No requiere instrucciones especiales de uso y manipulación. **Presentación y PVP** Tubo con 30 g de crema. PVP IVA 11,20 €. Tubo con 60 g de crema. PVP IVA 14,50 €. 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



LVI

Laboratorios Viñas sa

Provenza, 386 - 08025 Barcelona