

MAPFRE MEDICINA

SUMARIO

SUMMARY

231 EDITORIAL

EDITORIAL 231

ARTÍCULOS ORIGINALES

ORIGINAL ARTICLES

233 Un protocolo prospectivo de anticoagulación oral en los pacientes con fibrilación auricular crónica no valvular: efectividad y seguridad en la práctica clínica diaria

M. RUIZ ORTIZ
E. ROMO PEÑAS
M. FRANCO ZAPATA
et al.

A prospective protocol of oral anticoagulation in patients with chronic nonvalvular atrial fibrillation: effectiveness and safety in daily clinical practice

233

244 Alteraciones neuropsicológicas en los infartos cerebrales de tipo lacunar

M. GRAU-OLIVARES
A. ARBOIX
D. BARTRÉS-FAZ
et al.

Neuropsychological dysfunction associated to lacunar stroke

244

251 Repercusiones psicológicas del trasplante hepático

M. A. PÉREZ SAN GREGORIO
A. MARTÍN RODRÍGUEZ
E. ASIÁN CHAVES
et al.

Psychological repercussions of liver transplant

251

258 Administración precoz de dexametasona tras una lesión traumática de la médula espinal: Efectos sobre la recuperación funcional y la expresión local de factores de permeabilidad vascular

J. VAQUERO
M. ZURITA
C. AGUAYO

Early administration of dexamethasone after spinal cord injury: Effects on the functional recovery and local expression of vascular permeability factors

258

266 Diagnóstico del síndrome metabólico a través de la vigilancia de la salud

A. ARES CAMERINO
B. SAINZ VERA
J. C. MARCHENA APARICIO
et al.

Diagnosis of metabolic syndrome in health work

266



FUNDACION MAPFRE MEDICINA

SUMARIO

(continuación)

ARTÍCULOS ORIGINALES

Factores implicados en la ausencia de regeneración axonal en el sistema nervioso central adulto: la conexión entorrino-hipocámpica como modelo experimental

273

M. SOLÉ
A. MARTÍNEZ
E. SORIANO
et al.

ORIGINAL ARTICLES

Factors involved in the failure of axonal regeneration in the central nervous system: the entorhino-hippocampal pathway as a model

273

Los estudiantes universitarios ante la confidencialidad. Aspectos relacionados con la salud laboral y la atención primaria

285

R. MANZANARO
A. APELLANIZ
J. J. SÁNCHEZ MILLA

University students opinion concerning confidentiality. Questions related to occupational medicine and primary attention

285

Prevención de riesgos laborales por tuberculosis

293

I. SÁNCHEZ-ARCILLA CONEJO

Prevention of occupational risks by tuberculosis

293

301 CARTAS AL DIRECTOR

TO THE DIRECTOR 301

303 LITERATURA MÉDICA

MEDICAL LITERATURE 303

304 ÍNDICE

INDEX 304

SUMMARY

(continued)

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.^o Antón García
Ricardo Cámara Anguita
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.^o López Puerta
José M.^o Madrigal Royo
Mariano Malillos Pérez
Joaquín Martínez Ibáñez
Manuel Miranda Mayordomo
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 (Göteborg)
Juan Plaja Masip (Barcelona)
Luis Miguel Ruilope Urioste (Madrid)
Ulises Ruiz Ferrándiz (Madrid)
Carlos Sáenz de la Calzada y Campo (Madrid)
Julián Sanz Esponera (Madrid)
Salomón Schächter (Buenos Aires)
José María Segovia de Arana (Madrid)
Juan Tamargo Menéndez (Madrid)
Juan A. Traver Aguilar (Madrid)
Eliseo Vaño Carruana (Madrid)
José Delfín Villalaín Blanco (Valencia)
Enrique Villanueva (Granada)
George W. Wood (Memphis)

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 - Fax: 626 58 25 - 639 26 07
e-mail: infofmm@mapfremedicina.es

ISSN: 1130-5665

MAMEE6 15(2) 79-154 (2004)

 FUNDACION MAPFRE MEDICINA

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



MIEMBRO DE LA FEDERACION
INTERNACIONAL DE LA
PRENSA PROFESIONAL

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

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



Depósito Legal: M. 37367-1990 - S.V.R.: 575

Don Teófilo Hernando en el prólogo de la primera edición de la *Farmacología del doctor Lorenzo-Velázquez* de 1930 escribía: «Los farmacólogos y los clínicos de todos los países no dejan de lamentarse de la deficiente preparación de los alumnos y de los médicos en el campo de la Terapéutica... la enseñanza de la Terapéutica tiene deficiencias. En efecto, hasta ahora se viene estudiando la Terapéutica en un momento en el que los alumnos no tienen ninguna preparación clínica y, por tanto, no es posible que se den cuenta de las indicaciones de los remedios para enfermedades de las que no conocen ni su nombre. Asimismo la Terapéutica se estudiaba en un solo curso. En el nuevo plan, por ello hemos trabajado y por fin se ha conseguido, habrá dos cursos de Terapéutica. Uno dedicado a los remedios...y en el último curso se estudiará la Clínica terapéutica...». Don Teófilo Hernando se refería al plan Callejo implantado en 1928. La Terapéutica clínica fue suprimida en 1944 por el ministro Ibáñez Martín, siendo sustituida por la denominada Terapéutica física (hoy Radiología y Rehabilitación). En 1970 el doctor Salvá Miquel, decano de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona, creó la primera cátedra de Farmacología Clínica de la Universidad Española, que fue ocupada por el doctor Laporte Salas. Muy posteriormente se han creado otras cátedras de Farmacología Clínica en diferentes universidades españolas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en su Informe Técnico número 446 titulado: *Farmacología Clínica: actividades servicios y enseñanza*, publicado en 1970 reconoció la especialidad de Farmacología Clínica. En España se inició un renovado interés por la especialidad que fue reconocida por el correspondiente Real Decreto en 1978 y a partir de esta fecha comenzaron a formarse especialistas en diversos hospitales. En 1985 se creó la Sociedad Española de Farmacología Clínica, que desde esa fecha ha celebrado reuniones científicas que han contribuido notablemente a su consolidación.

Respecto a la enseñanza de la Farmacología en las facultades de medicina españolas, según los planes de estudio de 1953, 1967, 1969 y 1973, sólo había una asignatura de Farmacología Básica en tercer curso, con la única excepción de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona, referida anteriormente, donde se impartía Farmacología Básica en tercer curso y Farmacología Clínica en sexto curso. En la década de 1990 se modificaron los planes de estudio de la mayor parte de las licenciaturas y diplomaturas de la Universidad española. La Farmacología fundamental o básica es una asignatura troncal en las licenciaturas de Medicina, Farmacia, Veterinaria y Odontología y en algunas diplomaturas como Enfermería y Fisioterapia. En el caso de Medicina la Farmacología básica se introdujo en el primer ciclo, pero se redujeron notablemente sus contenidos, unos diez créditos (cinco teóricos y cinco prácticos) en la mayor parte de las Facultades de Medicina, pero se permitía impartir la asignatura de Farmacología Clínica y Terapéutica Médica en el segundo ciclo de la licenciatura de Medicina, bien como materia troncal, bien como materia obligatoria de universidad o en el peor de los casos como asignatura optativa o de libre configuración. El número de créditos que se le otorgan, tanto teóricos como prácticos es bastante escaso, pero en fin más vale poco que nada.

La asignatura Farmacología Clínica y Terapéutica Médica consta de dos partes: la primera incluye la Farmacología Clínica y recoge temas tan importantes como: ensayos clínicos, farmacocinética clínica y monitorización de las concentraciones plasmáticas, reacciones adversas a medicamentos y farmacovigilancia, factores que modifican la respuesta farmacoterápica (gestación, edades extremas de la vida, insuficiencia hepática y renal, interacciones medicamentosas, etc.) y farmacoeconomía. La segunda par-

te de la asignatura recoge el tratamiento de las enfermedades más prevalentes en España.

En la elaboración de los programas de Farmacología Clínica y Terapéutica Médica se han seguido las orientaciones de un libro muy clásico, desgraciadamente no traducido a nuestro idioma: *Oxford textbook of Clinical pharmacology and drug therapy*, third edition, elaborado por D G Grahame-Smith y J K Aronson, Oxford University Press, New York, Oxford, 2002.

Los conocimientos de Farmacología Básica y de Farmacología Clínica son absolutamente esenciales para el uso racional del medicamento, que consiste en que cada paciente tome en el momento oportuno, durante el periodo de tiempo necesario, en la dosis y forma farmacéutica adecuadas el medicamento que más conviene a su situación clínica al menor coste posible para él y para la comunidad. Como dice G. Dukes (coordinador de la Oficina Regional Europea de la OMS) «el uso racional del medicamento es un ideal que descansa en la prescripción racional y ésta se alcanza cuando un médico bien informado, utilizando su mejor criterio, le pauta a su paciente en la forma adecuada y por el periodo de tiempo adecuado un medicamento bien seleccionado» y ello se consigue conjugando la enseñanza de la **Farmacología** junto a la provisión de una información objetiva y veraz una vez terminados sus estudios que contribuya adecuadamente a su formación de postgrado.

Un protocolo prospectivo de anticoagulación oral en los pacientes con fibrilación auricular crónica no valvular: efectividad y seguridad en la práctica clínica diaria

A prospective protocol of oral anticoagulation in patients with chronic nonvalvular atrial fibrillation: effectiveness and safety in daily clinical practice

Servicio de Cardiología.
Hospital Reina Sofía.
Córdoba. España.

Ruiz Ortiz M.
Romo Peñas E.
Franco Zapata M.
Mesa Rubio D.
Vallés Belsué F.

RESUMEN

Introducción: Nuestro trabajo pretende valorar si un protocolo prospectivo de anticoagulación en la fibrilación auricular no valvular, basado en las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología, es efectivo y seguro en la práctica clínica diaria.

Pacientes y métodos: Desde el 1.2.2000 hasta el 1.2.2002 se han incluido en el protocolo todos los pacientes con fibrilación auricular no valvular crónica revisados en dos consultas de cardiología y se han seguido prospectivamente, analizando los eventos mayores (muerte, embolismos sistémicos o hemorragia severa) por grupo de tratamiento.

Resultados: De 624 pacientes incluidos, fueron anticoagulados 425 (68%). Los pacientes anticoagulados presentaron una mayor frecuencia de hipertensión (75% versus 53%, $p < 0.001$), diabetes (28% versus 15%, $p < 0.001$), embolismo previo (19% versus 5%, $p < 0.001$) y cardiopatía isquémica (11% versus 4%, $p = 0.003$), un mayor número de factores de riesgo cardioembólicos (2.2 ± 1.1 versus 1.6 ± 1.2 , $p < 0.001$) y una menor frecuencia de fibrilación auricular aislada (15% versus 40%, $p < 0.001$) que los pacientes no anticoagulados. Éstos últimos fueron antiagregados en el 93% de los casos (92% con aspirina). Tras un seguimiento de 22 ± 14 meses (95% de pacientes seguidos) la tasa anual de eventos embólicos (0.82% versus 7.17%, $p < 0.001$) y la de mortalidad (1.98% versus 5.18%, $p = 0.007$) fueron menores en los pacientes anticoagulados que en el resto, sin un aumento significativo en la tasa anual de hemorragias severas (1.37% versus 1.36%, $p = 0.82$).

Conclusión: El tratamiento anticoagulante en la fibrilación auricular no valvular es efectivo y seguro en la práctica clínica diaria.

Palabras clave: Fibrilación Auricular, Anticoagulantes, Prevención, Accidente Vascular Cerebral.

Ruiz Ortiz M, Romo Peñas E, Franco Zapata M,
Mesa Rubio D, Vallés Belsué F

Un protocolo prospectivo de anticoagulación oral en los pacientes con fibrilación auricular crónica no valvular: efectividad y seguridad en la práctica clínica diaria
Mapfre Medicina, 2004; 15: 233-243

Correspondencia:

M. Ruiz Ortiz
C/ Huerta del Recuero 1, portal 7-3.º, 2
14011 Córdoba
E-mail: mruor@supercable.es

ABSTRACT

Introduction: Our objective is to evaluate if a prospective protocol of oral anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation, based in Clinical Practice Guidelines of the Spanish Society of Cardiology, is effective and safe in daily clinical practice.

Patients and method: From February 1st, 2000 until February 1st, 2002, we enrolled all patients with chronic nonvalvular atrial fibrillation visited in two outpatient cardiology clinics and we prospectively followed them, analyzing major events (death, systemic embolism and severe haemorrhage) by group of treatment.

Results: 624 patients fulfilled inclusion criteria, and 425 were anticoagulated (68%). Anticoagulated patients showed a higher frequency of hypertension (75% versus 53%, $p < 0.001$), diabetes (28% versus 15%, $p < 0.001$), previous embolism (19% versus 5%, $p < 0.001$) and ischaemic heart disease (11% versus 4%, $p = 0.003$), a greater number of cardioembolic risk factors (2.2 ± 1.1 versus 1.6 ± 1.2 , $p < 0.001$) and a lower frequency of lone atrial fibrillation (15% versus 40%, $p < 0.001$) than non-anticoagulated patients. These latter ones were antiaggregated in 93% of cases (92% with aspirin). After a mean follow-up of 22 ± 14 months (95% of patients with follow-up completed) embolic event rate for year (0.82% versus 7.17%, $p < 0.001$) and yearly mortality (1.98% versus 5.18%, $p = 0.007$) were lower in anticoagulated patients than in the rest of the series, without a significant increase in severe haemorrhage rate for year (1.37% versus 1.36%, $p = 0.82$).

Conclusions: Oral anticoagulation in nonvalvular atrial fibrillation is effective and safe in daily clinical practice.

Key words: Atrial fibrillation, Anticoagulants, Prevention, Stroke.

Ruiz Ortiz M, Romo Peñas E, Franco Zapata M,
Mesa Rubio D, Vallés Belsué F

A prospective protocol of oral anticoagulation in patients with chronic nonvalvular atrial fibrillation: effectiveness and safety in daily clinical practice
Mapfre Medicina, 2004; 15: 233-243

Fecha de recepción: 15 de abril de 2004

Trabajo realizado con una Beca de Investigación de la Fundación MAPFRE Medicina.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La fibrilación auricular no valvular (FANV) es una patología muy frecuente que comporta un elevado riesgo embólico, sobre todo cerebral, que según datos del estudio Framingham está aumentado 5,6 veces con relación a la población general (1). Esta arritmia está presente en un 15-20% de los ictus (2,3). Estudios realizados con tomografía axial computarizada en pacientes con FANV revelan además una frecuencia elevada de infartos cerebrales silentes, que oscila entre el 13 y el 35% (4,5). La prevención de complicaciones tromboembólicas es uno de los principales objetivos de la estrategia terapéutica en esta patología.

Varios ensayos clínicos realizados a finales del pasado siglo han estudiado el papel de la anticoagulación oral (ACO), la aspirina, y la combinación de ambas en la profilaxis primaria y secundaria (6-16), de eventos tromboembólicos en pacientes con FANV, y han analizado los factores predictores de ictus (17-22), así como los factores predisponentes a complicaciones hemorrágicas en pacientes tratados con ACO (23-24). De acuerdo con los resultados de estos estudios, las diversas Sociedades Científicas, entre ellas la Sociedad Española de Cardiología, han desarrollado Guías de Práctica Clínica (GPC) (25-28) en las que se dan indicaciones precisas para la estratificación del riesgo cardioembólico, así como las indicaciones de ACO en estos pacientes. Estas recomendaciones son en general coincidentes y aconsejan anticoagular a todos los pacientes con FANV y que, en ausencia de contraindicación absoluta para la ACO, tengan historia previa de accidente isquémico transitorio (AIT) o accidente cerebrovascular agudo (ACVA), o presenten factores de riesgo cardioembólicos (FRCE), ya sean clínicos (edad avanzada, hipertensión arterial, diabetes mellitus, historia de cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca) o ecocardiográficos (dilatación auricular izquierda, disfunción ventricular), manteniendo un INR de 2-3 en general, algo inferior, próximo a 2, en pacientes ancianos y alrededor de 3 en pacientes con AIT o ACVA previo. El tratamiento antiagregante con aspirina, debe ser considerado en pacientes con bajo perfil de riesgo embólico, o en pacientes con indicación para la ACO en los que el riesgo elevado de hemorragia u otras razones, desaconsejen la misma. Existe por fin un subgrupo

de pacientes con muy bajo riesgo embólico en los que no hay que administrar ningún tratamiento antiagregante o anticoagulante. Aunque recientes estudios sobre el inhibidor de la trombina ximelagatran (29) pueden modificar sustancialmente en los próximos años el abordaje de la profilaxis tromboembólica en la FANV, estos datos están aún pendientes de confirmación.

A pesar de las recomendaciones, los estudios observacionales constatan uniformemente una infrautilización de la ACO en los pacientes con FANV, tanto en estudios realizados en nuestro país (30-36) como en otros (37-42). Una de las posibles causas puede ser el temor a que la ACO en la práctica clínica habitual no sea tan efectiva y segura como en los ensayos clínicos, donde los pacientes están muy seleccionados y el control de la ACO es óptimo. Son escasos los trabajos que pretenden valorar la efectividad de dicho tratamiento en pacientes de la práctica clínica habitual (43,44) y hasta donde alcanza nuestro conocimiento, no se ha realizado un estudio similar en nuestro país.

Con todo lo expuesto, nos planteamos realizar un estudio prospectivo con el objetivo de valorar si el tratamiento anticoagulante indicado en la consulta ambulatoria de Cardiología, con los medios habituales de control de la ACO en nuestro medio, es efectivo y seguro para disminuir las complicaciones tromboembólicas en pacientes con FANV.

PACIENTES Y MÉTODOS

Criterios de inclusión de pacientes

Se han incluido en el estudio a todos los pacientes consecutivos con FANV crónica revisados desde el 1 de Febrero de 2000 hasta el 1 de Febrero de 2002 en dos consultas ambulatorias de Cardiología, situadas en centros periféricos de especialidades dependientes del Hospital Universitario Reina Sofía y cuya atención es responsabilidad personal de dos de los investigadores del estudio. En cada paciente se ha valorado la posibilidad de cardioversión farmacológica o eléctrica, excluyendo a todos aquellos en que finalmente se ha conseguido la reversión a ritmo sinusal.

Protocolo de estudio

En todos los pacientes se ha realizado un estudio completo, que incluye una historia clínica, con exploración física, análisis de sangre (incluyendo hematometría, glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, enzimas hepáticas, hormonas tiroideas y estudio de coagulación), electrocardiograma y radiografía de tórax. Se ha realizado además un ecocardiograma a todo paciente en el que se sospechaba una cardiopatía estructural y siempre que la decisión de anticoagular dependiera del resultado del ecocardiograma (pacientes sin contraindicación para la ACO y sin FRCE clínicos).

Se han considerado como FRCE, de acuerdo con las GPC de la Sociedad Española de Cardiología (27-28), los siguientes: edad ≥ 75 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, evento cardioembólico previo, historia de cardiopatía isquémica o de insuficiencia cardíaca, dilatación auricular izquierda (diámetro anteroposterior ≥ 50 mm) y disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección $\leq 0,45$). La edad es un factor de riesgo continuo, a mayor edad, mayor riesgo (17) y existen discrepancias en el punto de corte para considerarla FRCE en las recomendaciones de las sociedades científicas. Las GPC de la Sociedad Española de Cardiología en arritmias cardíacas (27) consideran que la edad >65 años es un FRCE, y consideran clase I la ACO para pacientes con ≥ 1 FRCE. Sin embargo, en las que abordan el uso de anticoagulantes y antiagregantes en cardiología (28) se considera indicación clase IIa tanto el tratamiento anticoagulante como el antiagregante con aspirina para el grupo con edad comprendida entre 65-75 años. Por último, las GPC del *American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology* (26) consideran clase I las indicaciones de aspirina para los pacientes entre 60 y 75 años sin FRCE, y de ACO para pacientes >75 años. Tras analizar estas recomendaciones, se decidió el límite de 75 años para considerar FRCE por consenso del grupo investigador.

Se han definido como contraindicaciones absolutas para la ACO las hemorragias severas previas recientes, la hipertensión arterial mal controlada, la patología digestiva con alto riesgo de sangrado, el probable incumplimiento terapéutico, la anemia severa no filiada, la alta probabilidad de traumatismos frecuentes y la negativa del enfermo. Se consideró patología

digestiva con alto riesgo de sangrado a la úlcera péptica, hernia de hiato, varices esofágicas, diverticulosis colónica y hernia de hiato, siempre que hubieran sangrado de forma importante en el último mes o el gastroenterólogo recomendara evitar la anticoagulación (se consultó siempre con el servicio de Digestivo antes de contraindicar la ACO por este motivo). Se consideró probable el incumplimiento terapéutico si en el paciente concurrían algunos de los siguientes factores: incumplimiento terapéutico persistente en el pasado, analfabetismo, déficit visuales o cognitivos serios con carencia de soporte familiar o social adecuado, etc. Se registraron prospectivamente todos los FRCE y las contraindicaciones absolutas para la anticoagulación.

Protocolo de profilaxis tromboembólica

A los pacientes sin FRCE o con ≥ 1 FRCE y contraindicación absoluta para la ACO, se les ha indicado tratamiento con aspirina u otros antiagregantes. Al resto, sin contraindicación absoluta a la ACO y con ≥ 2 FRCE se les ha propuesto la ACO. Se dedicó tiempo suficiente a explicar las ventajas del tratamiento, con vistas a evitar las negativas por información incompleta o inadecuada. En los que, sin tener contraindicación absoluta, sólo han presentado un FRCE, se ha dejado la decisión a criterio del cardiólogo responsable. Aunque las GPC de la Sociedad Española de Cardiología (27-28) recomiendan la ACO en este subgrupo de pacientes, otras recomendaciones de sociedades científicas, como las GPC del *American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology* (26) reconocen discrepancias en la necesidad de ACO en el grupo que clasifica como «riesgo intermedio», que son aquellos pacientes con sólo uno de los FRCE siguientes: edad 65-75 años, diabetes, cardiopatía isquémica, historia de hipertensión. Los pacientes con un sólo FRCE son los que presentan menor riesgo embólico de todos los que tienen algún FRCE (26) y, por tanto, el que menos beneficio absoluto y relativo obtiene de la ACO. Por tanto, en ellos es donde juega un papel más importante el juicio clínico a la hora de valorar el peso de posibles contraindicaciones menores y de las preferencias del paciente, que no llegarían a contraindicar la ACO en caso de tener un riesgo mayor. Fi-

nalmente, se ha registrado el tratamiento empleado en cada paciente.

Tratamiento anticoagulante y controles

Los pacientes asignados a recibir ACO fueron derivados al Servicio de Hematología de nuestro hospital. La inmensa mayoría de ellos recibieron acenocumarol a dosis variable según los controles protocolizados por el Servicio de Hematología, y sólo una minoría, warfarina. Las extracciones sanguíneas para determinar el INR fueron realizadas en el hospital o en los centros de salud de los pacientes, enviándose las muestras al departamento de coagulación del Servicio de Hematología, donde los resultados fueron evaluados por el hematólogo responsable. El INR obtenido, junto con el plan de tratamiento eran recogidos directamente por los pacientes en el departamento de coagulación o enviados por fax al centro de salud correspondiente en el mismo día. Los médicos del Servicio de Hematología desconocían la realización del estudio.

Seguimiento

Los pacientes fueron seguidos con revisiones anuales, registrándose la aparición de eventos: ACVA, AIT, embolia periférica, hemorragia severa (que precise hospitalización o transfusión sanguínea) o muerte por todas las causas. Tras cada ingreso hospitalario por algún evento se ha revisado la historia clínica para confirmarlo. Cuando el paciente ha presentado un probable evento cardioembólico por el que no ha sido estudiado (por ejemplo, clínica compatible con AIT), se ha consultado con el Servicio de Neurología para su valoración clínica. Próximo al fin del estudio se realizaron entrevistas telefónicas con los pacientes que no habían sido revisados, o con sus médicos de atención primaria, para evitar en lo posible las pérdidas en el seguimiento.

Análisis estadístico

Todos los datos basales y de seguimiento se introdujeron en una base de datos creada en el programa SPSS v 8.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA). La introducción de los datos fue re-

alizada por los médicos responsables de cada paciente. Los datos cuantitativos se presentan como la media \pm 1 desviación estándar. Los parámetros cualitativos se expresan en porcentajes. La comparación entre subgrupos se realizó con el test de la T de Student para variables cuantitativas paramétricas, con el test de la U de Mann-Whitney para variables cuantitativas no paramétricas y con el test de la χ^2 para variables cualitativas, empleando el Test exacto de Fisher cuando fue preciso. El seguimiento libre de eventos se analizó con curvas de Kaplan-Meier, empleando el test de Log-rank para la comparación entre subgrupos. Se realizó un análisis multivariable con el test de regresión logística de Cox para identificar predictores independientes de eventos. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el paquete informático SPSS.

RESULTADOS

Características generales y síntomas

Del 1 de Febrero de 2000 al 1 de Febrero de 2002 fueron incluidos 624 pacientes, con una edad media de 73 ± 8 años, y un 43% de varones. El 50% tenía entre 70 y 79 años, el 25%, entre 60 y 69 años, el 20%, 80 o más años y el 5% era menor de 60 años. Un 73% de pacientes estaban asintomáticos, el 23% presentaba disnea, el 2% palpitaciones y el 2% angor.

Factores de riesgo cardioembólicos y contraindicaciones para anticoagulación

La FANV se asoció más frecuentemente con hipertensión arterial (59%), y en segundo lugar, con la ausencia de cardiopatía estructural (23%), seguida por la cardiopatía isquémica (8%), miocardiopatía (7%) y otras cardiopatías (2%). Los FRCE más frecuentes han sido la hipertensión arterial, seguida de la edad ≥ 75 años y la diabetes (Tabla I). La mayoría de la muestra estudiada tenía uno o dos FRCE y sólo el 8% no tenía ninguno (Tabla II). Por tanto, 576 pacientes (92%) presentaron uno o más FRCE. De éstos, 115 (20%) tenían al menos una contraindicación para la ACO. Las contraindicaciones para la ACO están reflejadas en la Tabla III. La más frecuente ha sido el probable incumplimiento terapéutico.

TABLA I. Frecuencia de factores de riesgo cardioembólicos

Hipertensión arterial	68%
Edad ≥ 75 años	45%
Diabetes	24%
Dilatación auricular izquierda	22%
Evento cardioembólico previo	14%
Insuficiencia cardíaca	14%
Cardiopatía isquémica	9%
Disfunción sistólica ventricular izquierda	9%

TABLA II. Número de factores de riesgo cardioembólicos

Ninguno	48	pacientes (8%)
Uno	154	pacientes (25%)
Dos	241	pacientes (38%)
Tres	118	pacientes (19%)
Cuatro o más	63	pacientes (10%)

TABLA III. Contraindicaciones para anticoagulación en nuestra serie (pacientes con al menos un factor de riesgo cardioembólico)

Mal cumplimiento terapéutico esperado	54	(47%)
Patología digestiva	8	(7%)
Negativa a anticoagulación	27	(23%)
Hemorragia previa severa	7	(6%)
Hipertensión arterial mal controlada	7	(6%)
Anemia severa no filiada	6	(5%)
Traumatismos frecuentes	6	(5%)
Total	115	

Porcentaje de anticoagulación

De los 461 restantes (uno o más FRCE, sin contraindicación para la ACO), han sido anticoagulados finalmente 416 pacientes (90%). 9 pacientes más que no tenían ningún FRCE fueron anticoagulados por otros motivos (la mayoría por enfermedad tromboembólica con origen en miembros inferiores o en ateroma aórtico complicado), con lo cual se indicó tratamiento anticoagulante en 425 pacientes (68% del total de la serie). Han sido anticoagulados el 75% de los pacientes con un FRCE, el 96% de los que presentaban dos FRCE, el 95% de los que tenían tres, el 97% de los que tenían cuatro y el 100% de aquellos que presentaban cinco o más FRCE y en los que no existía contraindicación para la ACO.

Características generales por grupo de tratamiento

Las características generales por grupo de tratamiento (anticoagulados versus no anticoagulados) podemos verlas en la Tabla IV. Los pacientes anticoagulados presentaron mayor frecuencia de hipertensión, diabetes, embolismo previo, cardiopatía isquémica, así como un mayor número de FRCE y una menor frecuencia de FANV aislada, si bien su edad media fue menor. Los pacientes no anticoagulados fueron antiagregados en el 93% de los casos, en el 92% de ellos con aspirina.

TABLA IV. Características generales por grupo de tratamiento

	Pacientes anticoagulados	Pacientes no anticoagulados	p
Edad (años)	72 \pm 7	75 \pm 9	<0.001
Sexo varón	44%	41%	0.48
Hipertensión	75%	53%	<0.001
Diabetes	28%	15%	0.001
Embolismo previo	19%	5%	<0.001
Insuficiencia cardíaca	15%	12%	0.35
Cardiopatía isquémica	11%	4%	0.003
FANV aislada	15%	40%	<0.001
Número de FRCE	2.2 \pm 1.1	1.6 \pm 1.2	<0.001

Abreviaturas: AI: aurícula izquierda. VI: ventrículo izquierdo. FANV: fibrilación auricular no valvular. FRCE: factores de riesgo cardioembólicos.

Eventos en el seguimiento

Tras un tiempo medio de 22 ± 14 meses, se han obtenido datos de seguimiento en 593 pacientes (95%). De 407 pacientes anticoagulados, 26 pacientes (6.4%) sufrieron 29 eventos (Tabla V), mientras que en el grupo sin tratamiento anticoagulante ($n = 186$), 37 pacientes (19.9%) sufrieron 38 eventos (Tabla VI), ($p < 0.001$). La Figura 1 muestra la probabilidad de supervivencia libre de eventos mayores (embolia, hemorragia severa o muerte). La tasa anual de eventos embólicos (0.82% versus 7.17%, $p < 0.001$) y la de mortalidad (1.98% versus 5.18%, $p = 0.007$) fueron menores en los pacientes anticoagulados que en el resto, sin un aumento significativo en

la tasa anual de hemorragias severas (1.37% versus 1.36%, $p = 0.82$).

Factores predictores de eventos

En el análisis multivariante de factores predictores de eventos en el seguimiento, el trata-

miento anticoagulante (OR 0.07, IC_{95%} 0.03-0.19, $p < 0.0001$) y la embolia previa (OR 5.63, IC_{95%} 2.19-14.50, $p = 0.0003$) fueron predictores independiente de eventos embólicos; la edad (OR 1.10, IC_{95%} 1.04-1.15, $p=0.0006$), el tratamiento anticoagulante (OR 0.42, IC_{95%} 0.20-0.92, $p = 0.03$) y la embolia previa (OR 2.59, IC_{95%} 1.10-6.10, $p = 0.03$), de mortalidad y el sexo varón (OR

TABLA V. Eventos en el seguimiento en pacientes anticoagulados

Eventos	Comentarios
2 AIT	INR 2.1 y 2.7
3 ACV no mortales	INR 1.7, 1.7 y 1.9
1 ACV mortal	INR 2
9 Hemorragias severas no mortales	2 hemorragias cerebrales, 1 hematuria, 1 hematoma de vaina de rectos y 5 hemorragias digestivas. INR de 4.4±2.1 (rango 2.7-8.8)
1 Hemorragia mortal	Digestiva, INR 6.8
13 Muertes por otras causas	4 cáncer (2 pulmón, 2 colon) 2 insuficiencia renal. 1 meningoencefalitis. 1 hiponatremia severa por mixedema. 1 insuficiencia cardíaca. 1 intoxicación digitalica. 1 postoperatorio cirugía de fistula coronaria. 1 neumonía. 1 obstrucción intestinal.

Abreviaturas: AIT: Accidente isquémico transitorio. ACVA: Accidente cerebrovascular agudo. INR: International Normalized Ratio.

TABLA VI. Eventos en el seguimiento en pacientes no anticoagulados

Eventos	Comentarios
9 AIT	8 en tratamiento con aspirina, 1 con clopidogrel.
8 ACVA no mortales	6 en tratamiento con aspirina, 1 con trifusal, otro sin tratamiento antiagregante.
3 ACVA mortales	Todos en tratamiento con aspirina.
1 embolia periférica	En tratamiento con aspirina.
3 hemorragias severas no mortales	Hemorragias digestivas. En tratamiento con aspirina.
1 hemorragia mortal	Hemorragia cerebral. Sin tratamiento antiagregante. Tenía como antecedente una hemorragia cerebral previa.
13 Muertes por otras causas	2 insuficiencia cardíaca. 2 muerte súbita. 2 de causa desconocida. 1 peritonitis. 1 neumonía. 1 síndrome de Guillain-Barré. 1 postoperatorio prostatectomía. 1 cáncer de pulmón. 1 insuficiencia renal. 1 infarto agudo de miocardio.

Abreviaturas: AIT: Accidente isquémico transitorio. ACVA: Accidente cerebrovascular agudo.

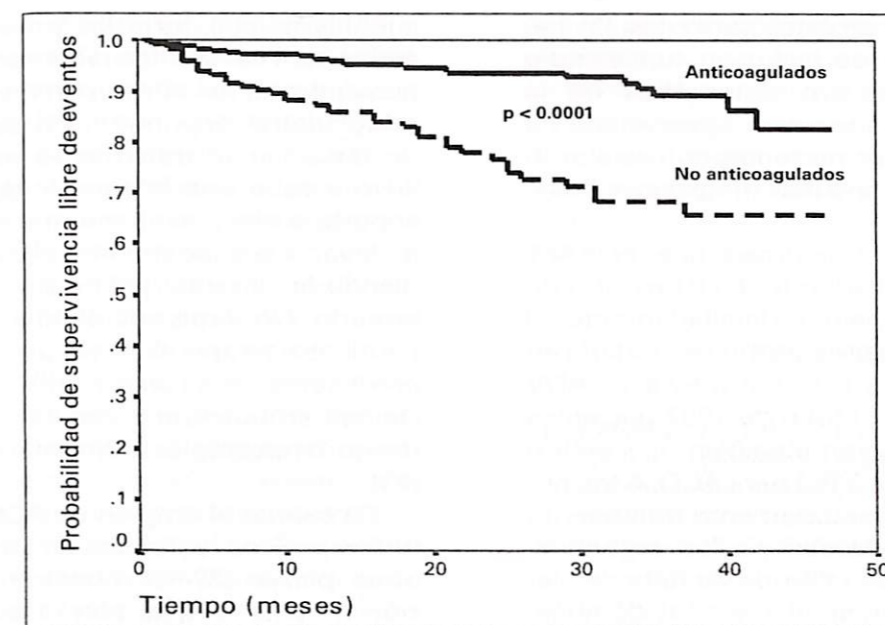


Figura 1. Supervivencia libre de eventos (muerte, embolia o hemorragia severa) por grupo de tratamiento.

6.26, IC_{95%} 1.70-23.05, $p = 0.006$) y la edad (OR 1.09, IC_{95%} 1.01-1.18, $p = 0.04$), de eventos hemorrágicos.

DISCUSIÓN

El estudio realizado muestra que la población con FANV de nuestra consulta de Cardiología es diferente a la incluida en los ensayos clínicos. Comparada con el metaanálisis de *Atrial Fibrillation Investigators* (17) (Figura 2), observamos en la muestra estudiada una mayor frecuencia de hipertensión, edad avanzada, diabetes mellitus y evento cardioembólico previo, junto a un menor número de pacientes sin ningún FRCE, con insuficiencia cardíaca o con cardiopatía isquémica. Dicho metaanálisis recopila los datos de 5 ensayos clínicos de tratamiento anticoagulante en la FANV (6-10). Se trata de pacientes muy seleccionados: uno de los ensayos (10) sólo incluye a varones y, tras revisar 7982 pacientes, sólo 525 entran en el estudio. Otro estudio (8) rechazó más de 17000 pacientes para obtener una muestra final de 1330 sujetos. En el análisis conjunto de los datos, el 70% de los pacientes eran varones. Una de las causas de las diferencias observadas podría ser, por tanto, el alto grado de selección de los pacientes de los ensayos clínicos. Sin embargo, la población estudiada es bastante simi-

lar a la del proyecto CARDIOTENS (31), un trabajo en que se incluyeron todos los pacientes atendidos en un día concreto de 1999 en las consultas externas de 1159 médicos de toda España (21% cardiólogos y 79% de atención primaria) y se investigó la frecuencia de fibrilación auricular en la muestra y las características de los pacientes con dicha patología. En este trabajo se constata la mayor frecuencia de FANV en las mujeres, la avanzada edad de esta población (más del 40% tenía entre 70 y 79 años) y la elevada tasa

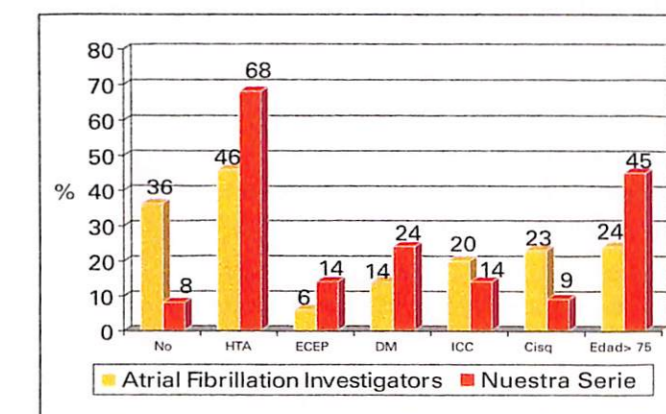


Figura 2. Factores de riesgo cardioembólicos en nuestra serie y en el metaanálisis de Atrial Fibrillation Investigators. Abreviaturas: Cisq: Cardiopatía isquémica. ECEP: Evento cardioembólico previo. DM: Diabetes mellitus. HTA: Hipertensión arterial. ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva.

de hipertensión (60%) en estos pacientes. Probablemente, el método de inclusión (un estudio transversal con selección sistemática de la muestra) nos da una idea más aproximada de las características de los pacientes con esta arritmia atendidos en las consultas médicas en nuestro país.

Respecto a las contraindicaciones, el EAFT (*European Atrial Fibrillation Trial*) (11) es uno de los estudios que las analizan detalladamente. El EAFT es un estudio de prevención secundaria en pacientes con embolia cerebral previa y FANV paroxística o crónica. El total de 1007 pacientes fue dividido según fueran elegibles ($n = 669$) o inelegibles ($n = 338$, un 34%) para ACO. A los primeros se les asignó aleatoriamente tratamiento con ACO, aspirina o placebo y a los segundos, aspirina o placebo. Sus criterios de falta de elegibilidad para ACO son similares a los de nuestra serie, aunque establece un límite de edad para indicar este tratamiento que fue dejado a la discreción del clínico responsable del paciente. Si lo comparamos con la población de estudio (Figura 3), llama la atención, en primer lugar, que en nuestro trabajo el porcentaje de contraindicación a la ACO es de un 20% frente a un 34% en este ensayo clínico. Una de las posibles razones es que en el EAFT, la contraindicación más frecuente fue la edad (55%), mientras que en nuestra serie no se ha contraindicado la anticoagulación exclusivamente por la edad a ningún paciente. En segundo lugar, es llamativo que la contraindicación más frecuente en la muestra estudiada sea el probable incumplimiento terapéutico (47%). La principal razón puede ser que esta población presenta un alto porcentaje de ancianos que viven solos, con déficits visuales,

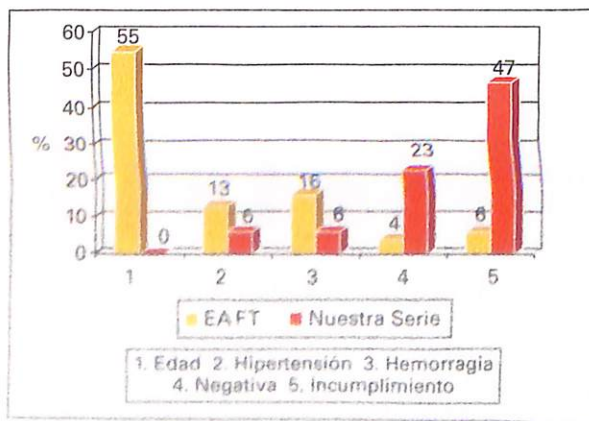


Figura 3. Contraindicaciones a anticoagulación en el estudio EAFT y en nuestra serie. Abreviaturas: EAFT: European Atrial Fibrillation Trial.

cognitivos, etc... que les provocan dificultades serias para llevar adecuadamente el régimen anticoagulante, así como personas de un entorno sociocultural deprimido. En estos casos, antes de desechar el tratamiento anticoagulante, se llevó a cabo una búsqueda de familiares o de soporte social o sanitario que pudiera ayudarles a llevar adecuadamente el tratamiento, decidiendo finalmente que no parecía prudente instaurarlo. No debemos olvidar que el mal cumplimiento terapéutico es uno de los factores predictores de excesiva anticoagulación en pacientes ambulatorios con cardiopatía, y que el riesgo hemorrágico aumenta en esta situación (43).

En cuanto al empleo de ACO en la FANV, estudios previos realizados en España (30-36) y en otros países (37-42) muestran una infrautilización de esta terapia, con tasas de anticoagulación del 12 al 39% en los estudios realizados en nuestro país (30-36) aunque se comienzan a observar cambios en dicha tendencia en nuestro medio (46). Las razones pueden ser varias: relativa novedad de las recomendaciones científicas (lo publicado en la literatura tarda en llegar a la práctica clínica diaria), reticencia a implantar una terapia a la que se atribuye un elevado riesgo de complicaciones y que impone ciertas limitaciones a los pacientes... Nuestro protocolo ha conseguido anticoagular hasta la actualidad al 68% de todos los pacientes incluidos y al 90% de los que tenían indicación según las GPC de la Sociedad Española de Cardiología.

Los resultados del seguimiento confirman que la anticoagulación oral es efectiva y segura en la FANV en la práctica clínica diaria. Aunque cuando los grupos de tratamiento no son homogéneos, el mayor riesgo embólico ocurre en los pacientes anticoagulados. A pesar de ello, la tasa anual de eventos embólicos es mucho menor en este grupo (0.82% versus 7.17%, $p < 0.001$), con una disminución del riesgo relativo del 89%. Estos datos son concordantes con los resultados de los ensayos clínicos, que arrojan una disminución del riesgo de evento cardioembólico del 62%, con una tasa anual de eventos (AIT, ACV o embolia periférica) en el grupo de ACO del 2.4% y del 6.3% en los que recibían placebo (6-10,17). También otros estudios observacionales recientemente publicados encuentran hallazgos similares, con reducciones relativas del riesgo del 48% (43) al 51% (44). La disminución de la tasa anual de mortalidad observada (1.98% versus 5.18%, $p = 0.007$), también ha sido

referida en otros estudios observacionales (44) y en ensayos clínicos (17) y probablemente está relacionada en nuestra muestra, en primer lugar, con la menor edad de los pacientes anticoagulados, pero también con el tratamiento anticoagulante y con la ausencia de embolismo previo. La tasa anual de hemorragias severas en pacientes anticoagulados (1.37%) es similar a la encontrada en ensayos clínicos (6-10,17) y no significativamente superior a la de los pacientes no anticoagulados (1.36%), que, en su mayoría, recibían aspirina. Otros estudios (23-24) han identificado predictores de complicaciones hemorrágicas en pacientes con tratamiento anticoagulante, siendo los más destacados la edad, la hipertensión arterial mal controlada y la anticoagulación excesiva. Nuestro estudio confirma la influencia de la edad, y apunta al sexo varón como otro posible predictor. Se detectaron cifras altas de INR en la mayoría de los pacientes con hemorragias, pero no se estudió la influencia de la hipertensión.

El estudio realizado presenta algunas limitaciones. En primer lugar, es imposible evitar cierta subjetividad a la hora de evaluar las contraindicaciones, sobre todo teniendo en cuenta que el mal cumplimiento terapéutico esperado, una circunstancia bien difícil de valorar, es la primera contraindicación en la población estudiada. Por otro lado, hay un porcentaje pequeño de pacientes, con indicación de anticoagulación y sin contraindicación absoluta, que no se han anticoagulado. Esto puede representar, en parte, lo que aún nos queda por mejorar para alcanzar una prescripción óptima de ACO en estos pacientes. Finalmente, los resultados del seguimiento han de mirarse como provenientes de un estudio observacional de cohortes, sujeto a posibles sesgos, aunque los datos que arroja son coherentes con la evidencia derivada de los ensayos clínicos y con otros estudios observacionales.

CONCLUSIONES

A pesar de las limitaciones, pensamos que este trabajo apoya la hipótesis de que un protocolo prospectivo en la consulta ambulatoria de cardiología hace posible la utilización de ACO en un alto porcentaje de pacientes con FANV en la práctica clínica diaria, en un entorno de trabajo no «ideal» (un centro periférico de especialida-

des con una importante presión asistencial). Por otro lado, nuestros resultados de seguimiento contribuyen a confirmar que la ACO es efectiva y segura en la prevención de complicaciones tromboembólicas en pacientes con FANV de la práctica clínica habitual y con los controles reales que un servicio de hematología de nuestro país puede ofrecer.

BIBLIOGRAFÍA

1. KANNEL W B, ABBOT R D, SAVAGE D D, MCNAMARA P M. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation; the Framingham study. *N Engl J Med.* 1982; 306: 1018-1022.
2. FLEGEL K M, SHIPLEY M J, ROSE G. Risk of stroke in nonrheumatic atrial fibrillation. *Lancet.* 1987; I: 526-529.
3. SHERMAN O G, HARR R G, EASTON J D. The secondary prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Arch Neurol.* 1986; 43: 68-70.
4. PETERSEN P, MADSEN E B, PEDERSEN F, GYLDENSYTED C, BOYSEN G. Silent cerebral infarction in atrial fibrillation. *Stroke.* 1987; 18: 1098-1100.
5. KEMPSTER P A, GERRATY R P, GATES P C. Asymptomatic cerebral infarction in patients with chronic atrial fibrillation. *Stroke.* 1988; 19: 955-957.
6. PETERSEN P, BOYSEN G, GODTFRESEN J, ANDERSEN D E, ANDERSEN B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK Study. *Lancet.* 1989; I: 175-179.
7. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 1990; 323: 1505-1511.
8. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation study. *Circulation.* 1991; 84: 527-539.
9. CONNOLLY S J, LAUPACIS A, GENT M, ROBERTS R S, CAIRNS J A, JOYNER C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 18: 349-355.
10. EZEKOWITZ M D, BRIDGERS S L, JAMES K E. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 1992; 327: 1451-1453.
11. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. *Lancet.* 1993; 342: 1255-1262.
12. Atrial Fibrillation Investigators. The efficiency of aspirin in patients with atrial fibrillation: analysis of pooled data from three randomized trials. *Arch Intern Med.* 1997; 157: 1237-1240.

13. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet*. 1994; 343: 687-691.
14. ALBERS GW. Atrial fibrillation and stroke. Three new studies, three remaining questions. *Arch Intern Med*. 1994; 154: 1443-1448.
15. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarine plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomized clinical trial. *Lancet*. 1996; 348: 633-638.
16. GULLOV A L, KOEFOED B G, PETERSEN P, PEDERSEN S, ANDERSEN E D, GODTFREDSSEN J, et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 1513-1521.
17. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficiency of antithrombotic therapy in atrial fibrillation, analysis of pooled later from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994; 154: 1449-1457.
18. STODDARD M F, DAWKINS P R, PRINCE C R, AM-MASH N M. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 25: 452-459.
19. MÜGGE A, KUHN H, NIKUTTA P. Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with non-rheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 23: 599-607.
20. SHIVELY B K, GELGAND E A, CRAWFORD M H. Regional left atrial stasis during atrial fibrillation and flutter. Determinants and relation to stroke. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 27: 1722-1727.
21. BRAND F N, ABBOTT R D, KANNEL W B, WOLF P A. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation: 30-years follow-up in the Framingham Study. *JAMA*. 1985; 254: 3449-3453.
22. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: I y II: clinical y echocardiographic features of patients at risk. *Ann Intern Med*. 1992; 116: 1-5.
23. HYLEK E M, SINGER D E. Risk factors for intracranial hemorrhage in patients taking warfarin. *Ann Intern Med*. 1994; 120: 897-902.
24. FIHN S D, CALLAHAN C M, MARTIN D C, MCDONNELL M B, HENIKOFF J G, WHITE R H. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. *Ann Intern Med*. 1996; 124: 970-979.
25. LAUPACIS A, ALBERS G, DALEN J, DUNN M, FEINBERG W, JACOBSEN A. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. 4 th ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest*. 1995; 108: 3528-3595.
26. FUSTER V, RYDÉN L E, ASINGER R W, CANNOM D S, CRIJNS H J, PRYSTOWSKY E N, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 1266i-1xx.
27. ALMENDRAL J, MARÍN E, MEDINA O, PEINADO R, PÉREZ L, RUIZ R, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en arritmias cardíacas. *Rev Esp Cardiol*. 2001; 54: 307-367.
28. HERAS M, FERNÁNDEZ A, GÓMEZ J A, IRIARTE J A Y LIDÓN R M. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Recomendaciones para el uso del tratamiento antitrombótico en cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 1999; 52: 801-820.
29. OLSSON S B. Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial. *Lancet*. 2003; 362: 1691-8.
30. VÁZQUEZ RUIZ DE CASTROVIEJO E, MARTÍN RUBIO A, POUSIBET SANFELIU H, LOZANO CABEZAS C, GUZMÁN HERRERA M, TARABINI CASTELLANI A, et al. Utilización del tratamiento anticoagulante en los pacientes con fibrilación auricular no reumática. *Rev Esp Cardiol*. 2000; 53: 200-204.
31. GONZÁLEZ JUANATEY J R, ALEGRÍA EZQUERRA E, LOZANO VIDAL J V, LLISTERRI CARO J L, GARCÍA ACUÑA J MY GONZÁLEZ MAQUEDA I. Impacto de la hipertensión en las cardiopatías en España. Estudio CARDIOTENS 1999. *Rev Esp Cardiol*. 2001; 54: 139-49.
32. FALCO FERRER V, LEN ABAD O, IGLESIAS SAEZ D, PEREZ VEGA C, REINA D, ROSELLO J, et al. Analisis de los factores asociados a la indicación de tratamiento anticoagulante en la fibrilación auricular crónica. Estudio prospectivo de 170 pacientes ingresados en un servicio de Medicina Interna. *Rev Clin Esp*. 2000; 200: 203-7.
33. BROTONS C, MORAL I, ANTON J J, COBOS M, CURULL E, GALLEGO C, et al. Tratamiento preventivo de la fibrilación auricular no reumática: de la eficacia de los ensayos clínicos a la efectividad en la práctica clínica. *Aten Primaria*. 1997; 20: 367-71.
34. FUENTES LOPEZ T, MARTIN AURIOL E, SALGADO ORDONEZ F, SANCHEZ SILVESTRE A, MARTOS CRESPO F, GONZALEZ CORREA J A. Valoración del tratamiento antitrombótico en pacientes con fibrilación auricular crónica no valvular. *Aten Primaria*. 1998; 22: 172-5.
35. CALLEJAS J L, ORTEGO N, DIAZ-CHAMORRO A, TRONCOSO E. Utilización de anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular crónica no valvular. *Med Clin (Barc)*. 1999; 113: 679.
36. ALOY-DUCH A, CUENCA-LUQUE R, ROLLÁN-SERRANO EY CASANOVA-SANDOVAL J M. Utilización de fármacos antitrombóticos en pacientes con fibrilación auricular crónica en un área sanitaria comarcal. *Med Clin (Barc)*. 1999; 112: 454-6.
37. FILIPPI A, BETTONCELLI G, ZANINELLI. Detected atrial fibrillation in north Italy: rates, calculated stroke risk and proportion of patients receiving thrombo-prophylaxis. *Fam Pract*. 2000; 17: 337-9.
38. COHEN N, ALMOZNINO-SARAFIAN D, ALON I, GORELIK O, KOOPFER M, CHACHASHVILY S, et al. Warfarin for stroke prevention still underused in atrial fibrillation: patterns of omission. *Stroke*. 2000; 31: 1217-22.
39. LECKEY R G, AGUILAR E, PHILLIPS S J. Atrial fibrillation and the use of warfarin in patients admitted to an acute stroke unit. *Can J Cardiol*. 2000; 16: 481-5.
40. GO AS, HYLEK E M, BOROWSKY L H, PHILLIPS K A, SELBY J V, SINGER D E. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med*. 1999; 131: 927-34.
41. MEAD G E, WARDLAW J M, LEWIS S C, MCDOWALL M, DENNIS M S. The influence of randomized trials on the use of anticoagulants for atrial fibrillation. *Age Ageing*. 1999; 28: 441-6.
42. DEPLANQUE D, COREA F, ARQUIZAN C, PARNETTI L, MAS JL, GALLAI V, et al. Stroke and atrial fibrillation: is stroke prevention treatment appropriate beforehand? SAFE I Study Investigators. *Heart*. 1999; 82: 563-9.
43. ARONOW S, AHN C, KRONZON I AND GUTSTEIN H. Effect of warfarin versus aspirin on the incidence of new thromboembolic stroke in older persons with chronic atrial fibrillation and abnormal and normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2000; 85: 1033-5.
44. GO AS, HYLEK E M, CHANG Y, PHILLIPS K A, HENAULT L E, CAPRA A M, JENSVOLD N G, SELBY J V, SINGER D E. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA*. 2003; 290: 2685-92.
45. FREIXA R, BLANCH P, IBERNÓN M, PADRÓ J, DELSO J, SOBREPORA J L, et al. Identificación de factores responsables de anticoagulación oral excesiva en pacientes ambulatorios con cardiopatía. *Rev Esp Cardiol*. 2003; 56: 65-72.
46. VÁZQUEZ RUIZ DE CASTROVIEJO E, MARTÍN BARRANCO M J, MARTÍN RUBIO A, FAJARDO PINEDA A, LOZANO CABEZAS C, GUZMÁN HERRERA M, et al. Cambios en el perfil clínico de los pacientes anticoagulados durante la década de los noventa. *Rev Esp Cardiol*. 2002; 55: 55-60.



XIX CURSO DE AVANCES EN NEUMOLOGÍA VALL D'HEBRON

Fecha

Del miércoles 9 al viernes 11 de marzo de 2005

Horario

Miércoles de 15.00 a 20.00 horas
Jueves de 09.00 a 20.00 horas
Viernes de 08.30 a 19.00 horas

Temario

Experiencias y actuación en los temas más relevantes de las enfermedades respiratorias

Miércoles mañana

Síndrome de las apneas del sueño, hipertensión arterial pulmonar, asma

Jueves mañana

Simposium sobre Bronquiectasias

Jueves tarde

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Viernes mañana y tarde

Simposium sobre Enfermedad pulmonar intersticial difusa

Lugar

Sala de actos del Pabellón Docente
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Barcelona

Director

Dr. Ferrán Morell

Coordinadores

Dr. Sergi Martí, Dr. Gabriel Sampol
y Dr. Leonardo Reyes

Información e inscripciones

Secretaría del Servicio de Neumología

Hospital General Vall d'Hebron
Passeig Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel.: 93 274 61 57
Fax: 93 274 60 83
E-mail: curneumo@vhebron.net
Horario: de 8.00 a 17.00 horas

Alteraciones neuropsicológicas en los infartos cerebrales de tipo lacunar

Neuropsychological dysfunction associated to lacunar stroke

¹ Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica
Universitat de Barcelona

² Unidad de Enfermedades Cerebrovasculares
Servicio de Neurología
Hospital del Sagrat Cor

³ Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)

Grau-Olivares M.^{1,2}

Arboix A.²

Bartrés-Faz D.^{1,3}

Junqué C.^{1,3}

RESUMEN

Introducción: Hasta el momento se han realizado múltiples trabajos sobre los infartos lacunares (ILs), su etiología y los factores de riesgo para padecerlos, pero se han realizado muy pocos sobre las secuelas neuropsicológicas que éstos pueden comportar.

Objetivo: Correlacionar la topografía de los infartos lacunares con diferentes perfiles de afectación cognitiva, relacionando la clínica neurológica con los parámetros de resonancia magnética (RM anatómica) y los hallazgos obtenidos mediante la administración de pruebas neuropsicológicas.

Material y método: Los pacientes que formaron parte del estudio fueron 20 pacientes consecutivos que ingresaron en el Servicio de Neurología del Hospital Sagrat Cor de Barcelona, presentando un síndrome lacunar según la clasificación de Miller Fisher: hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, hemiparesia-ataxia, disartria-mano torpe y síndrome sensitivo-motriz. De los sujetos seleccionados se obtuvieron imágenes de RM cerebral potenciadas en T1, FLAIR y en densidad protónica (DP) para distinguir entre los infartos lacunares agudos y los existentes con anterioridad al ingreso. Posteriormente, a todos los pacientes se les realizó una exploración neuropsicológica completa.

Resultados y conclusiones: Los resultados hallados son los siguientes: a) no hay ningún grupo sindrómico que se caracterice por presentar una mayor o menor representación de infartos únicos o múltiples. b) la diferencia entre la proporción de casos que presentaban o no leucoaraiosis no fue significativa para ninguno de los grupos clínicos. c) hallamos una diferencia significativa en el rendimiento en el *Test de orientación de líneas de Benton*, en la que los sujetos que presentaban un síndrome de Disartria-mano torpe puntuaban mejor que los que tenían un Sd.Sensitivo puro. d) el rendimiento neuropsicológico de los sujetos con un único o múltiples ILs difería en las pruebas de *fluencia fonética (PMR)* y *semántica (animales en 1 minuto)*, obteniendo mejores puntuaciones los sujetos con un único IL. e) los resultados hallados no mostraron diferencias significativas en cuanto al rendimiento neuropsicológico y la presencia/ausencia de leucoaraiosis.

Estos resultados indican que los infartos lacunares, clásicamente considerados desde una perspectiva neurológica «silente», se pueden asociar a una disfunción neuropsicológica significativa. En estudios posteriores se podría investigar si los pacientes que presentan una disfunción cognitiva causada por infartos lacunares, tienen un mayor riesgo de desarrollar demencia, particularmente de tipo vascular subcortical.

Palabras clave: Infarto lacunar, leucoaraiosis, resonancia magnética, neuropsicología

Grau-Olivares M, Arboix A, Bartrés-Faz, D, Junqué C
Alteraciones neuropsicológicas en los infartos cerebrales de tipo lacunar
Mapfre Medicina, 2004; 15: 244-250

ABSTRACT

Introduction: A number of investigations have been developed to date, to study the causes and risk factors leading to lacunar infarcts. However only few works were addressed to investigate the neuropsychological correlates of these cerebrovascular lesions.

Objective: To correlate lacunar infarct topography with distinct patterns of cognitive dysfunction relating clinic aspects with magnetic resonance parameters and neuropsychological assessment.

Methods: Twenty consecutive patients from the Neurology Service at the Sagrat Cor Hospital in Barcelona were included in the study. All patients were diagnosed as presenting a lacunar syndrome according to Miller's and Fisher's classification: pure motor hemiparesis, pure sensitive syndrome, ataxia-hemiparesia, disartria-clumsy hand and sensitive-motor syndrome. Structural magnetic resonance images were acquired from all cases using T1 weighted, FLAIR and proton density (PD) sequences to distinguish between acute and chronic lacunar infarcts. Finally, all patients were assessed by means of an exhaustive neuropsychological battery.

Results and conclusions: The following results were obtained: a) any syndrome group is characterized by presenting increased or reduced severity of lacunar infarcts, b) similarly, clinical groups did not differ in the amount of white matter damage as reflected by the presence of leuco-araiosis. c) Significant differences were found on the Benton's Line Orientation Test where patients with a disartria-clumsy hand syndrome exhibited better performance as compared to patients with pure sensitive syndrome. d) Significant differences were found in category and phonetic fluency tests between patients presenting with a single lacunar infarct and multiple infarct patients. e) Leuco-araiosis was not related to cognitive performance among patients.

Present results indicate that lacunar infarcts, classically considered as 'silent' from a neurological perspective, may associate with significant neuropsychological dysfunction. Future studies should investigate whether patients exhibiting cognitive impairment caused by lacunar infarcts are at increased risk for developing dementia, particularly of a subcortical vascular type.

Keywords: Lacunar stroke, leucoaraiosis, magnetic resonance, neuropsychology

Grau-Olivares M, Arboix A, Bartrés-Faz, D, Junqué C
Neuropsychological dysfunction associated to lacunar stroke
Mapfre Medicina, 2004; 15: 244-250

Fecha de recepción: 26 de enero de 2004

Este trabajo se ha realizado gracias a una Beca de la Fundación MAPFRE Medicina al proyecto titulado «Alteraciones neuropsicológicas a largo plazo de los infartos cerebrales de tipo lacunar».

INTRODUCCIÓN

A partir de los estudios de Miller Fisher, las **lagunas o infartos lacunares (IL)** se definen como un infarto isquémico de pequeño diámetro lesional (no mayor de 15 mm), producido en el territorio de distribución de las arterias perforantes (lenticuloestriada, tálamo-perforante o paramediana del tronco cerebral), que da lugar a uno de los cinco síndromes clínicos habituales: **hemiplejía motora pura** (ocasionada normalmente por una lesión en el brazo posterior de la cápsula interna o en la base protuberancial), **síndrome sensitivo puro** (producido generalmente por una lesión en el núcleo ventro-postero-lateral talámico), **hemiparesia-ataxia** (causada habitualmente por una lesión de la vía cortico-ponto-cerebelosa, dentato-rubro-tálamo-cortical o de la vía propioceptiva somestésica), **disartria-mano torpe** (producida generalmente por una lesión en el brazo anterior de la cápsula interna o en la protuberancia) y el **síndrome sensitivo-motriz** (1, 2).

Los IL suponen casi el 25% de los infartos cerebrales (3). Suelen afectar a sujetos con edades comprendidas entre los 55 y los 75 años, aumentando su incidencia con la edad. El principal factor etiológico de los IL es la **hipertensión arterial** (3, 4). Otras etiologías son la diabetes mellitus, y excepcionalmente, la cardiopatía isquémica, la arteritis infecciosa, la migraña complicada y el uso de anovulatorios (2). El pronóstico de los IL parece favorable para las disfunciones físicas y cognitivas en comparación con otros tipos de infarto (5), pero estudios recientes han podido objetivar una reducción en la calidad de vida de dichos pacientes (6, 7).

En la bibliografía se encuentran numerosos estudios que relacionan la **leucoaraiosis** (rarefacción de la sustancia blanca del cerebro) con los IL (8). También se ha asociado la presencia de **leucoaraiosis** con las alteraciones cognitivas (9), principalmente las que afectan el funcionamiento de los lóbulos frontales (medidas de velocidad de procesamiento, función visuomotora, funciones ejecutivas y fluidez verbal) (10). A pesar de ello, nunca se ha controlado qué proporción de la afectación cognitiva se puede atribuir a la presencia de IL más allá de la propia leucoaraiosis.

Hasta el momento se han realizado múltiples trabajos sobre los ILs, su etiología y los factores de riesgo para padecerlos, pero se han realizado muy pocos sobre las secuelas neuropsicológicas que éstos pueden comportar. La falta de investi-

gación sobre las consecuencias neuropsicológicas de los ILs se da especialmente en el caso de estudios longitudinales. Actualmente, sólo hay un trabajo que haya evaluado las secuelas cognitivas a largo plazo (6 meses) de pacientes que presentaban ILs iniciales (11). La literatura actual, indica que la presencia de patología cerebrovascular representa un factor de riesgo para la posterior manifestación de demencias vasculares (tipo multiinfarto), e incluso para la enfermedad de Alzheimer (12).

El objetivo principal del presente trabajo es correlacionar la topografía de los infartos lacunares con diferentes perfiles de afectación cognitiva, relacionando la clínica neurológica con los parámetros de resonancia magnética (RM anatómica) y los hallazgos obtenidos mediante la administración de pruebas neuropsicológicas. Un segundo objetivo es realizar un estudio longitudinal a 12 meses para seguir la evolución de los pacientes con IL único, tanto desde un punto de vista neuroradiológico como clínico y cognitivo.

Creemos que el hecho de conocer el perfil cognitivo de los pacientes con una topografía concreta de IL sería importante para objetivar una posible relación entre las afectaciones cognitivas que produce un único IL y el *état lacunaire* (estado o demencia lacunar) que se puede producir a partir de varios de ellos, así como el riesgo a desarrollar una demencia vascular (tipo subcortical) o mixta. Al mismo tiempo, también sería posible intervenir para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Sujetos

Los pacientes que formaron parte del estudio fueron 20 pacientes consecutivos que ingresaron en el Servicio de Neurología del Hospital Sagrat Cor de Barcelona, presentando un síndrome lacunar según la clasificación de Miller Fisher: hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, hemiparesia-ataxia, disartria-mano torpe y síndrome sensitivo-motriz. De los 20 casos, 18 presentaban factores de riesgo vascular (hipertensión, diabetes, dislipemia). La media de edad de los pacientes fue de 73,6 años (desviación típica 10,5 años) y un nivel medio de escolarización de 9,56 años (desviación típica 3,5 años). En un principio contábamos con 25 sujetos, pero 5 de ellos fueron excluidos del estudio

debido a que no cumplían alguno de los criterios de inclusión.

Criterios de exclusión de la muestra

Con el fin de obtener una mayor homogeneidad de la muestra de estudio, se excluyeron aquellos sujetos que:

a) Tenían un diagnóstico psiquiátrico de acuerdo con el DSM-IV de depresión, manía u otras enfermedades psiquiátricas que pueden interferir la función cognitiva.

b) Obtuvieron una puntuación superior a 18 en la Escala de Valoración Psiquiátrica de Hamilton para la Depresión.

c) Obtuvieron una puntuación en el MMSE (Mini-Mental State Examination de Folstein) inferior a 24/25.

d) No cumplían los criterios neuroradiológicos comentados anteriormente (presencia de lesiones diferentes a un infarto lacunar).

e) Presentaban enfermedades crónicas cardiovasculares, renales, respiratorias, hepáticas o neoplásicas evolucionadas.

f) Tenían antecedentes de infarto cerebral, hemorragia cerebral o ictus.

Resonancia magnética

Se obtuvieron imágenes de RM cerebral potenciadas en T1, FLAIR, densidad protónica y difusión para distinguir entre los infartos lacunares agudos y los existentes con anterioridad al ingreso. Características de la adquisición: 3D SPGR 300TR/min full TE/20 flipa/1 nex/1 mmslice.thick.recon;field of view 24 x 24 matrix 256 x 256.

Evaluación neuropsicológica

A todos los pacientes se les realizó una exploración neuropsicológica completa que incluía las siguientes pruebas:

- RAVLT (Test de Aprendizaje Auditivo-Verbal de Rey).
- Memoria Visual de la WMS-III.
- TMT A y B.
- Test de Stroop.
- Fluencia verbal con consigna fonética (PMR) y semántica (animales).
- Pruebas premotoras de Lúria (coordinación motora, alternancias motoras y gráficas).

- Test de denominación de Boston.
- Token Test (Test de comprensión del lenguaje).
- Dígitos WAIS-III (directos e inversos).
- Symbol Digit Modality (Clave de números).
- Cubos del WAIS-III.
- Test de Orientación de Líneas de Benton (Láminas impares).

RESULTADOS

Relación entre el diagnóstico sindrómico y los hallazgos neuroradiológicos

Se clasificaron los sujetos en 4 grupos según el diagnóstico sindrómico. En principio existen más tipos de síndrome lacunar pero agrupamos los sujetos en 4 categorías debido al tamaño de la muestra total que no permitía crear todos los grupos diagnósticos con número de pacientes suficiente para los análisis estadísticos. Los grupos sindrómicos fueron los siguientes:

1. Hemiparesia motora pura (n = 4).
2. Síndrome sensitivo puro (n = 5).
3. Disartria-mano torpe (n = 5).
4. Otras (incluye Sd. Sensitivomotriz, Hemiparesia-ataxia y Disartria aislada) (n = 6).

Se estudió si la frecuencia de casos que presentaban un único o múltiples infartos lacunares (ILs) difería entre los subgrupos sindrómicos (Tabla I). Para ello se utilizó el estadístico exacto de Fisher.

Los resultados indican que no hay ningún grupo sindrómico que se caracterice por presentar una mayor o menor representación de infartos únicos o múltiples (hemiparesia motora pura vs otras categorías diagnósticas: Fisher = 0,47; p < 0,619; Sd.sensitivo puro vs otras categorías diagnósticas: Fisher = 0,30; p < 0,34; disartria-mano torpe vs otras categorías diagnósticas: Fisher = 0,307; p < 0,603).

TABLA I. Distribución del número de pacientes que presentaron un único infarto lacunar o múltiples infartos en función del grupo diagnóstico

Diagnóstico sindrómico	IL único	Múltiples ILs
Hemiparesia motora	1	3
Síndrome sensitivo puro	3	2
Disartria-mano torpe	1	4
Otras	3	3

Posteriormente procedimos a estudiar la relación entre las diferentes categorías sindrómicas y la presencia/ausencia de leucoaraiosis, identificada como la presencia de señales hiperintensas en imágenes de RM potenciadas en T2 (Tabla II). El procedimiento seguido fue el mismo que el anterior (estadístico exacto de Fisher).

La diferencia entre la proporción de casos que presentaban o no leucoaraiosis no fue significativa para ninguno de los grupos clínicos (Hemiparesia motora pura vs otras categorías diagnósticas: Fisher = 0,4, p < 0,591; síndrome sensitivo puro vs otras categorías diagnósticas: Fisher = 0,604, p < 1,00; Disartria-mano torpe vs otras categorías diagnósticas: Fisher = 0,604, p < 1,00).

Relación entre el grupo sindrómico y el rendimiento neuropsicológico

Procedimos a comparar el rendimiento en las pruebas neuropsicológicas de cada uno de los grupos sindrómicos. Para ello realizamos un Análisis de la Varianza (ANOVA) con comparaciones post-hoc para establecer el sentido de las diferencias.

La única prueba cuya diferencia fue significativa entre las categorías diagnósticas fue el Test

TABLA II. Distribución del número de pacientes con presencia o ausencia de leucoaraiosis en función del grupo diagnóstico

Diagnóstico sindrómico	Leucoaraiosis	No leucoaraiosis
Hemiparesia motora pura	3	1
Síndrome sensitivo puro	3	2
Disartria-mano torpe	3	2
Otras	2	4

de orientación de líneas de Benton. Dicha diferencia era significativa entre las categorías Sd. Sensitivo puro (X = 15, DT = 0,7) y Disartria-mano torpe (X = 16,8; DT = 1,1), en la que los sujetos que presentaban un síndrome de Disartria-mano torpe puntuaban mejor que los que tenían un Sd.Sensitivo puro (significación de p < 0,046).

Relación entre los hallazgos neuroradiológicos y el perfil neuropsicológico, independientemente de los diagnósticos sindrómicos

Comparamos el rendimiento neuropsicológico general de los sujetos con un único IL res-

TABLA III. Función neuropsicológica de los pacientes con ILs en función de la presencia de un único IL o diversos ILs

Test neuropsicológico	Único IL	Múltiples ILs	t	p
MMSE	27,76 (2,1)	28,96 (1,4)	1,59	0,13
Hamilton	2,75 (1,83)	3,46 (2,72)	0,65	0,52
Dígitos (puntuación escalar)	13,75 (2)	11,61 (2,6)	-1,7	0,06
Boston Naming (impares)	24,62 (4,17)	24 (4,4)	-0,32	0,75
Token Test (puntuación corregida)	33,15 (1,53)	33,75 (0,94)	1,1	0,3
PMR	33,5 (14)	21,83 (10,83)	-2,1	0,05
Fluencia semántica (animales en 1 min)	17,62 (6)	11,75 (5,54)	-2,23	0,04
RAVLT inmediata (ensayo 1)	4,75 (2,37)	3,25 (1,42)	-1,8	0,093
RAVLT aprendizaje (ensayo 5-1)	5(3)	5,66 (2,46)	0,54	0,6
RAVLT diferida	5,62 (3,42)	5,58 (3,14)	-0,03	0,97
RAVLT reconocimiento	10,87 (2,85)	10,91 (3,23)	0,03	0,97
RAVLT aprendizaje total (suma ensayo 1 al 5)	38,37 (11,5)	31,81 (9,68)	-1,34	0,2
Cubos WAIS-III (puntuación escalar)	12,62 (2,2)	11,91 (3,1)	-0,6	0,6
Orientación de líneas (impares)	15 (0,8)	16,1 (1,13)	2,2	0,04
Reproducción Visual WMS-III inmediata	17 (19,5)	9,4 (3,43)	-1,21	0,24
Reproducción Visual WMS-III diferida	12,25 (4,56)	10,8 (4)	-0,71	0,5
Reproducción Visual WMS-III reconocimiento	37,25 (11,85)	38,5 (4)	0,31	0,76
TMT A (puntuación en segundos)	82,75 (78,75)	62 (21,45)	-0,81	0,43
TMT B (puntuación en segundos)	201,4 (136,39)	233,9 (129)	0,52	0,61
Stroop interferencia (puntuación típica)	42,7 (26,5)	50,6 (5,7)	0,92	0,37
Digit Symbol Substitution (puntuación total)	33,71 (14)	23,8 (9,65)	-1,74	0,10

pecto a los que presentaban **múltiples ILs**. Para ello realizamos **pruebas t para muestras independientes** (Tabla III).

Hallamos que el rendimiento neuropsicológico de los sujetos con un único o múltiples ILs difería en las pruebas de **fluencia fonética (PMR) y semántica (animales en 1 minuto)**, obteniendo mejores puntuaciones los sujetos con un único IL. Dicha relación era inversa respecto al rendimiento en el **Test de orientación de líneas de Benton**, donde los sujetos con múltiples ILs obtuvieron mejor puntuación. Los pacientes, en función de la presencia de uno o múltiples ILs, no presentaban diferencias significativas en términos de edad, años de escolaridad y puntuaciones en el MMSE (Mini Mental State Examination de Folstein).

Por último, estudiamos la relación entre el rendimiento neuropsicológico general de los sujetos y la **presencia/ausencia de leucoaraiosis** mediante las **pruebas t para muestras independientes** (Tabla IV).

Los resultados hallados no mostraron diferencias significativas en cuanto al rendimiento neuropsicológico y la presencia/ausencia de leucoaraiosis.

DISCUSIÓN

A pesar de los numerosos estudios que se han realizado sobre la clínica y la etiología de los IL, hasta el momento, se han llevado a cabo pocos trabajos que incidan concretamente sobre las alteraciones cognitivas que esta patología puede comportar, ya que se considera que el funcionamiento intelectual en dichos pacientes es normal, excepto algunas quejas subjetivas (cambios subclínicos) de «fatiga» o el hecho de «sentirse diferentes que antes del infarto cerebral» (13).

Hay algunos estudios en los que se describen casos individuales que presentan un déficit neuropsicológico focal notable, según la topografía de la lesión, tras un único IL. En esta línea está el trabajo de Tatemichi *et al.* (14), en el que objetivó una alteración en la fluidez y en la memoria verbales en un paciente que presentaba un IL situado en la rodilla de la cápsula interna del hemisferio izquierdo, y una alteración de la memoria visual cuando la lesión se situaba en la misma región pero del hemisferio derecho. Por el contrario, *Schnider et al.* (15) comunicaron un caso

de amnesia con confabulación en un sujeto con IL en la rodilla de la cápsula interna del hemisferio izquierdo, y Kooistra y Heilman (16) y Yamana *et al.* (17), relacionaron la existencia de ILs en dicha zona con alteraciones de la memoria verbal y una leve alteración de la memoria visual y abulia respectivamente. Estos últimos autores, también evidenciaron síntomas de abulia cuando la lesión afectaba a la rodilla de la cápsula interna del hemisferio derecho. Los ILs en la zona posterior de la cápsula interna izquierda se han relacionado con alteraciones de la escritura y leves alteraciones en la denominación (18).

Cuando la lesión se halla en el hemisferio derecho, se ha descrito la presencia de negligencia hemiespacial y una leve alteración en el reconocimiento de emociones faciales (19). Pulicino *et al.* (20) hallaron una relación entre un infarto lacunar en la zona posterior del putamen izquierdo y una leve alteración en la denominación de dibujos, la evocación de palabras y la presencia de micrografía.

Los últimos estudios realizados sobre dicha materia han sido los realizados por Van Zandvoort *et al.* (21, 22). En estos estudios se ha objetivado un funcionamiento cognitivo normal en la mayoría de las tareas, aunque obtenían un bajo rendimiento en pruebas que requerían de un esfuerzo mental importante (atención mantenida durante cierto tiempo) y en aquellas tareas que precisaban de una respuesta rápida (capacidad atencional bajo presión de tiempo). Los autores de dichos trabajos han concluido que estos pacientes presentan sutiles alteraciones neuropsicológicas, así como problemas emocionales subjetivos que tienen un impacto negativo en las actividades de la vida cotidiana.

A pesar de ello, la mayoría de estos trabajos sólo hacen referencia a estudios de casos únicos o a resultados obtenidos a partir de la evaluación de 2 casos. Tan solo en los trabajos de Van Zandvoort *et al.* (21, 22) se consideraron muestras lo suficientemente representativas en cuanto al número de pacientes. No obstante, estos investigadores se centraron más en evaluar los efectos de los ILs sobre las actividades de la vida cotidiana que sobre la función intelectual. Tampoco se estableció ninguna relación topográfica entre la distribución de los ILs y el perfil de afectación neuropsicológica de los pacientes.

Los datos obtenidos en nuestra muestra de 20 pacientes sugieren que no existe una relación entre el diagnóstico clínico (hemiparesia motora pura, sd. sensitivo puro, disartria-mano torpe) y

los hallazgos neuroradiológicos (la presencia de un único o múltiples infartos lacunares, y la presencia o la ausencia de leucoaraiosis).

La relación hallada entre el diagnóstico sintomático y el rendimiento neuropsicológico es marginal y difícil de interpretar, aunque podría interpretarse en términos de que los sujetos que padecen un síndrome de disartria-mano torpe presentan lesiones de menor tamaño lesional, lo que explicaría su mejor rendimiento en el Test de orientación de líneas de Benton.

Hemos hallado relación entre el perfil neuropsicológico de los sujetos y los hallazgos neuroradiológicos. En este sentido, los sujetos con múltiples infartos lacunares silentes clínicamente presentan un rendimiento más pobre en las pruebas que implican al lóbulo frontal (fluencia fonética: PMR, y fluencia categorial: animales en 1 minuto). Ello podría explicarse porque la presencia de múltiples infartos lacunares afecta a más circuitos cerebrales, preferentemente frontosubcorticales, alterando la ejecución de las pruebas frontales que requieren del correcto funcionamiento de éstos. En este sentido, nuestros datos indican que aunque sólo el infarto lacunar más reciente ha contribuido a las manifestaciones neurológicas de los pacientes, la presencia de los infartos lacunares antiguos silentes clínicamente se relaciona con una mayor alteración cognitiva.

Los resultados presentados hasta el momento son los que han resultado estadísticamente significativos, pero cabe comentar que se han hallado diferencias en el rendimiento neuropsicológico de la mayoría de las pruebas administradas entre los sujetos con un único y con múltiples infartos lacunares. Dichas diferencias señalan una tendencia a la significación estadística. Ello nos estimula a continuar dicho estudio, ya que los resultados preliminares apuntan a que los infartos lacunares que han sido clínicamente silentes, y que clásicamente se consideraba que carecían de importancia al no ocasionar ningún déficit neurológico, no se comportan de ese modo desde el punto de vista cognitivo, ya que pueden ocasionar una alteración neuropsicológica significativa que a largo plazo puede resultar en un deterioro cognitivo de tipo vascular, e incluso puede constituir el estadio inicial de una demencia vascular de tipo subcortical. En caso de corroborarse estas hipótesis, estudios de la índole del presente trabajo de investigación pueden ser importantes, ya que a partir de exploraciones neuropsicológicas nos sería posible

TABLA IV. Función neuropsicológica de los pacientes con ILs en función de la presencia o ausencia de leucoaraiosis en las imágenes de RM

Test neuropsicológico	Presencia leucoaraiosis	Ausencia leucoaraiosis	t	p
MMSE	28,7 (2)	28,7 (1,5)	0,3	0,8
Hamilton	3,45 (2,9)	2,7 (1,7)	0,7	0,5
Dígitos (puntuación escalar)	12,45 (2,4)	13,1 (1,9)	-0,7	0,51
Boston Naming (impares)	23,7 (4,64)	25,2 (3,83)	-0,8	0,45
Token Test (puntuación corregida)	33,4 (1,2)	33,7 (1,3)	-0,5	0,6
PMR	22,6 (11,2)	31,2 (14,6)	-1,5	0,15
Fluencia semántica (animales en 1 min)	11,8 (5,74)	16,9 (6,2)	-1,9	0,07
RAVLT inmediata (ensayo 1)	3,3 (1,5)	4,5 (2,3)	-1,5	0,15
RAVLT aprendizaje (ensayo 5-1)	5,72 (1,9)	5 (3,42)	0,6	0,55
RAVLT diferida	5,3 (3,1)	6 (3,4)	-0,5	0,6
RAVLT reconocimiento	10,72 (3,5)	11,1 (2,5)	-0,3	0,8
RAVLT aprendizaje total (suma ensayo 1 al 5)	32,3 (9)	37,1 (12,35)	-0,97	0,34
Cubos WAIS-III (puntuación escalar)	11,54 (3,1)	13 (2,12)	-1,2	0,24
Orientación de líneas (impares)	15,7 (1,25)	15,6 (1,1)	0,13	0,9
Reproducción Visual WMS-III inmediata	16,1 (18,2)	9,4 (4,7)	1,1	0,3
Reproducción Visual WMS-III diferida	11,7 (3,6)	11,2 (4,7)	0,21	0,83
Reprod. Visual WMS-III reconocimiento	38 (4,8)	37,9 (10,9)	0,03	0,97
TMT A (puntuación en segundos)	63,3 (21,9)	79 (74,62)	-0,6	0,55
TMT B (puntuación en segundos)	215,2 (128,3)	223,7 (138,13)	-0,13	0,9
Stroop interferencia (puntuación típica)	51,5 (5,8)	42,6 (24,3)	1,1	0,3
Digit Symbol Substitution (puntuación total)	24,7 (10,1)	31,5 (14,2)	-1,15	0,3

hacer un diagnóstico precoz de dicho deterioro cognitivo y permitiría adoptar medidas terapéuticas preventivas para evitar una demencia de tipo vascular, y las consecuencias que de ella se derivan, tanto a nivel personal y familiar como socioeconómico.

BIBLIOGRAFÍA

1. ARBOIX A, MARTÍ-VILALTA J L. Infartos lacunares. *Rev Clin Esp.* 1995; 195: 164-171.
2. ARBOIX A, MARTÍ-VILALTA J L, GARCÍA J H. Clinical study of 227 patients with lacunar infarcts. *Stroke.* 1990; 21: 842-847.
3. FISHER C M. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology.* 1982; 32: 871-876.
4. WOLF P H. Risk factors for stroke. *Stroke.* 1985; 16: 359-360.
5. CLAVIER I, HOMMEL M, BESSON G, et al. Long-term prognosis of symptomatic lacunar infarct. A hospital-based study. *Stroke.* 1994; 25: 2005-2009.
6. HAAN R J DE, LIMBURG M, VAN DER MAULEN J H P, et al. Quality of live after stroke: Impact of stroke type and lesion location. *Stroke.* 1995; 26: 402-408.
7. SHIN A Y, PORTER P J, WALLACE M C, et al. Quality of life of stroke in younger individuals. Utility assessment in patients with arteriovenous malformations. *Stroke.* 1997; 28: 2395-2399.
8. PANTONI L, GARCÍA J. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke.* 1997; 28: 652-659.
9. STEINGART A, HACHINSKI V C, LAU C, FOX A J, DÍAZ F, CAPE R, et al. Cognitive and neurologic findings in subjects with diffuse white matter lucencies on computed tomographic scan (leuko-araiosis). *Arch Neurol.* 1987; 44: 32-35.
10. BARTRÉS-FAZ D, CLEMENTE I C, JUNQUÉ C. Cambios en la sustancia blanca y rendimiento cognitivo en el envejecimiento. Revisión. *Rev Neurol.* 2001; 33: 347-353.

11. VAN ZANDVOORT M J, DE HAAN E H, KAPPELLE L J. Chronic cognitive disturbances after a single supratentorial lacunar infarct. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* 2001; 14: 98-102.
12. HACHINSKI V. Stroke: the next 30 years. *Stroke.* 2002; 33: 1-4
13. TATEMICHIT K, DESMOND DW, STERNY, et al. Cognitive impairment after stroke: frequency, patterns, and relationship to functional abilities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994; 57: 202-207.
14. TATEMICHIT K, DESMOND DW, PROHOVNIK I, et al. Confusion and memory loss from capsular genu infarction: a thalamo-cortical disconnection syndrome? *Neurology.* 1992; 42: 1966-1979.
15. SCHNIDER A, GUTBROD K, HESSW, et al. Memory without context : amnesia with confabulations after infarction of the right capsular genu. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996; 61: 186-193.
16. KOOISTRA C A, HEILMAN K M. Memory loss from a subcortical white matter infarct. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988; 51: 866-869.
17. YAMANAKA K, FUKUYAMA H, KIMURA J. Abulia from unilateral capsular genu infarction: report of two cases. *J Neurol Sci.* 1996; 143: 181-184.
18. TANRIDAG O, KIRSCHNER H S. Aphasia and agraphia in lesions of the posterior internal capsule and putamen. *Neurology.* 1985; 35: 1797-1801.
19. FERRO J M, KERTESZ A. Posterior internal capsule infarction associated with neglect. *Arch Neurol.* 1984; 41: 422-424.
20. PULLICINO P, LICHTER D, BENEDICT R. Micrographia with cognitive dysfunction: minimal sequela of a putaminal infarct. *Mov Disord.* 1994; 3: 371-373.
21. VAN ZANDVOORT M J, KAPPELLE L J, DE HAAN E H. Decreased capacity for mental effort after single supratentorial lacunar infarct may affect performance in everyday life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998; 65: 697-702.
22. VAN ZANDVOORT M J, ALEMAN A, KAPPELLE L J, DE HAAN E H. Cognitive functioning before and after a lacunar infarct. *Cerebrovascular Dis.* 2000; 10: 478-479.

Repercusiones psicológicas del trasplante hepático

Psychological repercussions of liver transplant

¹ Facultad de Psicología

Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológicos
Universidad de Sevilla

² Coordinación Sectorial de Trasplantes
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Sevilla

Pérez San Gregorio M. A.¹

Martín Rodríguez A.¹

Asián Chaves E.²

Pérez Bernal J.²

RESUMEN

Hemos analizado las repercusiones psicológicas del trasplante hepático teniendo en cuenta diversas variables: salud mental de los familiares, apoyo social que reciben éstos y lugar de hospitalización de los pacientes. Para ello, hemos seleccionado dos grupos de sujetos: 48 trasplantados hepáticos y los 48 familiares más allegados de estos pacientes. Hemos empleado una Encuesta Psicosocial y los siguientes instrumentos: «Escala de Ansiedad y Depresión en Hospital», «Escala de Ansiedad y Depresión de Leeds» y «Escala para la Evaluación del Apoyo Social». Los resultados mostraron que la salud mental de los trasplantados hepáticos se halla más afectada cuando el paciente está ingresado en la UCI y cuando sus familiares se hallan depresivos, lo cual suele ocurrir cuando éstos reciben un escaso apoyo social.

Palabras clave: Trasplante de Hígado, Ansiedad, Depresión, Apoyo Social, Unidad de Cuidados Intensivos, Pacientes, Familiares.

Pérez San Gregorio M A, Martín Rodríguez A, Asián Chaves E, Pérez Bernal J
Repercusiones psicológicas del trasplante hepático
Mapfre Medicina, 2004; 15: 251-257

Correspondencia:

M. A. Pérez San Gregorio
Facultad de Psicología
Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológicos
C/ Camilo José Cela, s/n
41018-Sevilla.
E-mail: anperez@us.es

ABSTRACT

We analysed the psychological repercussions of liver transplant, taking into account several variables: the mental health of relatives, social support received by them and the place of hospitalization of the patients. To do this we selected two subject groups: 48 liver transplant patients and 48 relatives closest to the patients. We applied a Psychosocial Questionnaire and the following tests: «The Hospital Anxiety and Depression Scale», «The Leeds Scales for the Self-Assessment of Anxiety and Depression», and «Social Support Scale». The results showed that the mental health of the liver transplant patients was found to be most affected when the patient is in ICU and when their relatives exhibit signs of depression, as a result of receiving little social support.

Key words: Liver Transplant, Anxiety, Depression, Social Support, Intensive Care Unit, Patients, Relatives.

Pérez San Gregorio M A, Martín Rodríguez A, Asián Chaves E, Pérez Bernal J
Psychological repercussions of liver transplant
Mapfre Medicina, 2004; 15: 251-257

Fecha de recepción: 28 de noviembre de 2003

Este trabajo ha sido financiado por la Fundación MAPFRE Medicina a través de la convocatoria de Becas de Investigación 2002-2003 en el Área Psicología Clínica y de la Rehabilitación.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, desde una perspectiva médica, el trasplante de hígado es una alternativa terapéutica totalmente consolidada. Sin embargo, desde una perspectiva psicológica, conlleva una serie de problemas a los que se les ha prestado muy poca atención. En este sentido, son dos los colectivos afectados: por un lado, los familiares de los trasplantados y, por otro lado, los propios pacientes.

Respecto a los familiares de los trasplantados, las pocas investigaciones existentes se centran en los cuidadores de los pacientes cardíacos y renales y, todas ellas, coinciden en afirmar que el proceso de integración psicosocial del órgano no es fácil, ni para el paciente, ni para los familiares. Por ejemplo, tras el trasplante, los familiares consideran que empeora la comunicación, la implicación afectiva y los valores y normas que rigen la relación (1). Además, un 47% de los cuidadores informan de un aumento de la carga familiar, por ejemplo, son necesarias muchas visitas médicas y el cuidador no puede volver a su estilo de vida anterior al trasplante. Igualmente, el riesgo de un rechazo siempre está presente, lo cual aumenta la ansiedad de los familiares, especialmente, si los trasplantados no siguen el tratamiento prescrito (2, 3). Todo esto repercute en la salud mental de los familiares, de tal forma que en una investigación realizada con 142 cuidadores de trasplantados se halló que el 7,7% cumplía los criterios del trastorno por estrés postraumático (4).

Por otro lado, el trasplante de órganos conlleva en los pacientes diversas repercusiones psicológicas: alteraciones del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, alteraciones de la imagen corporal, problemas de identificación con el donante y sus familiares, etc. (5, 6). Concretamente, algunas investigaciones han asociado el trasplante hepático a delirium, trastornos del estado de ánimo (fundamentalmente, depresión mayor y trastorno distímico), trastornos adaptativos, trastornos somatomorfos, trastornos de ansiedad (fundamentalmente, trastorno por estrés postraumático) y trastorno psicótico breve no asociado a toxicidad inmunosupresora (7-9).

Dada la relevancia de este tema, en la presente investigación nos planteamos los siguientes objetivos: 1) en primer lugar, analizar la influencia que ejerce la salud mental de los familiares más allegados de los trasplantados hepáticos sobre la salud mental de los pacientes, tanto en UCI (pa-

ciente recién implantado e ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos) como en post-UCI (paciente dado de alta de la UCI pero ingresado en planta), 2) en segundo lugar, analizar la influencia que en la salud mental de los familiares tiene el apoyo social que reciben, tanto en UCI como en post-UCI, 3) en tercer lugar, comparar la salud mental que presentan los trasplantados hepáticos en dos momentos diferentes: UCI y post-UCI, y 4) finalmente, en función de los resultados obtenidos, elaborar las pautas principales que debería contener un programa psicoterapéutico destinado a mejorar la calidad de vida de los trasplantados hepáticos y de sus familiares.

MATERIAL Y MÉTODOS

Sujetos

Fueron seleccionados dos grupos de sujetos: 48 trasplantados hepáticos y los 48 familiares más allegados de estos pacientes (sólo un familiar por cada paciente trasplantado).

El grupo de trasplantados estaba constituido por 34 hombres y 14 mujeres, con una edad media de 51,15 años. En lo que respecta a la etiología del trasplante hepático, había un predominio de casos etílicos (52,2%), seguidos de virásicos (34,8%), otros (8,7%) y colostásicos (4,3%). La duración de la hospitalización fue una media de 11,60 días en la UCI de Trasplantes y una media de 19,74 días en la Unidad de Trasplantes Hepáticos. Los 48 hígados implantados procedían de 27 hombres y 21 mujeres, los cuales fallecieron por las siguientes causas: accidentes cerebrovasculares (53,2%), traumatismos craneoencefálicos (42,6%) y otras (4,2%).

El grupo de familiares estaba constituido por 10 hombres y 37 mujeres, con una edad media de 45,45 años. El parentesco que tenían con los pacientes era: esposo/a (61,7%), hijo/a (21,3%), hermano/a (8,5%), padre/madre (6,4%) y otros (2,1%). Había un predominio de familiares que convivían con los pacientes (77,1%) y en la mayoría de los casos las relaciones con éstos eran buenas (93,8%).

Procedimiento

Los trasplantados hepáticos y sus familiares más allegados fueron evaluados en dos momentos diferentes: UCI (cuando el paciente esta-

ba recién trasplantado y se encontraba ingresado en la UCI) y post-UCI (cuando al paciente se le daba el alta de la UCI pero continuaba ingresado en el hospital, concretamente, en la Unidad de Trasplantes Hepáticos).

Tanto en la primera fase (UCI) como en la segunda fase (post-UCI), antes de proceder a la evaluación psicológica, dejábamos pasar unos días para que los sujetos se adaptaran a las condiciones y circunstancias de la hospitalización: 6,20 días (trasplantados) y 5,36 días (familiares) en la UCI y 8,60 días (trasplantados) y 8,83 días (familiares) en post-UCI.

Como características generales consideradas en la selección de los sujetos se requería que éstos no presentasen alteraciones en las aptitudes sensoriales o estado mental que les impidiese orientarse espacio-temporalmente o mantener una conversación congruente. En todos los casos, la selección de los sujetos se realizó según el orden en que los pacientes fueron trasplantados e ingresados en la UCI.

Instrumentos

Encuesta Psicosocial

Fue adaptada a las características de los dos grupos empleados en este estudio y hacía referencia a datos sociodemográficos (sexo, edad, nivel sociocultural y económico, etc.), médicos (etiología desencadenante del trasplante hepático, episodios de rechazo, etc.), psicológicos (expectativas hacia la enfermedad, vivencia de situaciones altamente estresantes acontecidas en su vida, etc.) y familiares (convivencia o no en el mismo hogar el familiar y el paciente trasplantado, tipo de relaciones entre ambos, etc.).

Escala de Ansiedad y Depresión en Hospital (10)

Consta de catorce ítems, siete referidos a la depresión y siete a la ansiedad, en los que se hace referencia a la forma en que el sujeto se ha sentido durante la última semana, debiendo elegir una de entre cuatro posibilidades de respuestas. La prueba proporciona dos valores, uno para la ansiedad y otro para la depresión, y en ambos casos las puntuaciones se clasifican en: normal (0-7 puntos), dudoso (8-10 puntos) y problema clínico (≥ 11 puntos). Esta escala fue aplicada a los trasplantados hepáticos.

Escalas de Ansiedad y Depresión de Leeds (11)

Consta de veintidós ítems con cuatro alternativas de respuestas de las que el sujeto ha de seleccionar una. La prueba, además de proporcionar una «puntuación total ansiedad-depresión», ofrece otros cinco valores: por un lado, «ansiedad específica», «depresión específica» y «puntuación diferencial». A partir de este último valor, obtenemos la siguiente clasificación: predominio de sintomatología ansiosa (puntuación < -4), predominio de sintomatología depresiva (puntuación $> +4$) o casos mixtos, es decir, con sintomatología ansiosa y depresiva (puntuaciones entre -4 y $+4$). Y por otro lado, «ansiedad general» que se clasifica como presencia (puntuación ≥ 7) o ausencia (puntuación < 7) de ansiedad clínica, y «depresión general», que se clasifica como presencia (puntuación ≥ 6) o ausencia (puntuación < 6) de depresión clínica. Esta escala fue aplicada a los familiares más allegados de los trasplantados hepáticos.

Escala para la Evaluación del Apoyo Social (12):

Consta de seis ítems con cuatro alternativas de respuestas de las que el sujeto ha de seleccionar una. La prueba proporciona una puntuación total que puede clasificarse como apoyo social bajo (< 15 puntos), apoyo social moderado (entre 15 y 29 puntos) y apoyo social alto (> 30 puntos). Esta escala fue aplicada a los familiares más allegados de los trasplantados hepáticos.

RESULTADOS

Influencia de la salud mental de los familiares más allegados de los trasplantados hepáticos sobre la salud mental de los pacientes, tanto en UCI como en post-UCI

Todas las variables referentes a los familiares («puntuación total ansiedad-depresión», «ansiedad específica», «depresión específica», «puntuación diferencial», «ansiedad general» y «depresión general») de las fases UCI y post-UCI, fueron divididas en dos subgrupos (puntuación baja y puntuación alta), con la finalidad de comparar entre ambos las variables referentes a los pacientes («puntuación total ansiedad» y «puntuación total depresión») de las fases UCI y post-UCI. Sólo resultó significativa la influencia de la variable «depresión general post-UCI» del familiar. El procedimiento que seguimos fue el siguiente: realizamos

dos subgrupos de familiares en función de las puntuaciones totales obtenidas en dicha variable, por un lado, familiares con puntuaciones iguales o inferiores al 47,2%, es decir, una puntuación total de 4 puntos o menos, constituyendo un subgrupo de 17 sujetos (depresión general baja) y, por otro lado, familiares con puntuaciones superiores al 47,2%, es decir, una puntuación total superior a 4 puntos, constituyendo un subgrupo de 19 sujetos (depresión general alta). Para comparar las diferencias existentes entre ambos subgrupos de familiares en la sintomatología ansiosa y depresiva que experimentan los trasplantados hepáticos en la fase post-UCI, aplicamos la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney y hallamos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) en la variable «puntuación total ansiedad post-UCI» de los trasplantados, puntuando más alto los pacientes cuyos familiares presentan «depresión general alta» (7,00) que los pacientes cuyos familiares presentan «depresión general baja» (3,76) (Tabla I). Con la finalidad de discriminar aquellos ítems que tenían más peso en estas diferencias, llevamos a cabo con la misma prueba estadística un análisis de ítems sobre la variable «puntuación total ansiedad post-UCI» de los trasplantados (Tabla I).

Influencia que ejerce el apoyo social que reciben los familiares sobre su salud mental, tanto en UCI como en post-UCI

El grupo de familiares fue dividido en dos subgrupos en función de las puntuaciones totales obtenidas en la «Escala de Apoyo Social»: por un lado, familiares con puntuaciones iguales o

inferiores al 52,2%, es decir, una puntuación total de 25 puntos o menos, constituyendo un subgrupo de 24 sujetos (apoyo social bajo) y, por otro lado, familiares con puntuaciones superiores al 52,2%, es decir, una puntuación total superior a 25 puntos, constituyendo un subgrupo de 22 sujetos (apoyo social alto). La sintomatología ansiosa y depresiva de ambos subgrupos (apoyo social bajo y apoyo social alto) de familiares, fue comparada mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Resultaron significativas ($p \leq 0,05$) las siguientes variables de los familiares en las que puntuaron significativamente más alto los familiares con apoyo social bajo que los familiares con apoyo social alto: «puntuación total ansiedad-depresión UCI» (25,02 y 18,52), «ansiedad general UCI» (7,85 y 5,05), «puntuación total ansiedad-depresión post-UCI» (24,05 y 14,86) y «depresión general post-UCI» (5,65 y 3,67). También resultó significativa la variable «puntuación diferencial UCI», en la que puntuaron significativamente más bajo los familiares con apoyo social bajo (-1,55) que los familiares con apoyo social alto (0,90) (Tabla II). Sobre estas variables que resultaron significativas llevamos a cabo un análisis de ítems mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney, con la finalidad de detectar los ítems que tenían mayor peso (Tabla III).

Comparación de la salud mental que presentan los trasplantados hepáticos entre las fases UCI y post-UCI

Aplicamos la prueba paramétrica T de Student-Fisher para muestras relacionadas y sólo resultó significativa ($p < 0,01$) la variable «puntuación total depresión» de los pacientes, los cuales puntuaron más alto en UCI (4,53) que en post-UCI (3,11) (Tabla IV). Sobre esta variable, llevamos a cabo un análisis de ítems para detectar cuáles eran aquellos que tenían más peso (Tabla IV).

TABLA I. Influencia de la «depresión general post-UCI» de los familiares más allegados de los trasplantados hepáticos sobre la sintomatología ansiosa y depresiva de los pacientes en post-UCI

Trasplantados hepáticos	Familiares más allegados de los trasplantados hepáticos		Significación
	Depresión general post-UCI alta	Depresión general post-UCI baja	
Puntuación total ansiedad post-UCI:	7,00	3,76	0,009**
—Me siento tenso o molesto	1,58	0,82	0,030*
—Tengo una sensación de miedo, como si algo terrible me fuera a suceder	0,84	0,18	0,042*
Puntuación total depresión post-UCI	3,37	3,00	0,219

Nota: A más puntuación más se identifica el sujeto con la variable o frase. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

TABLA II. Comparación de la sintomatología ansiosa y depresiva en los familiares más allegados de los trasplantados hepáticos en función del apoyo social que reciben

Familiares más allegados de los trasplantados hepáticos	Apoyo social		Significación
	Bajo	Alto	
Puntuación total ansiedad-depresión UCI	25,05	18,52	0,049 *
Ansiedad específica UCI	7,05	4,38	0,056
Depresión específica UCI	5,80	5,38	0,385
Puntuación diferencial UCI	-1,55	0,90	0,021 *
Ansiedad general UCI	7,85	5,05	0,037 *
Depresión general UCI	5,50	5,00	0,519
Puntuación total ansiedad-depresión post-UCI	24,05	14,86	0,043 *
Ansiedad específica post-UCI	5,75	4,60	0,400
Depresión específica post-UCI	5,90	3,73	0,055
Puntuación diferencial post-UCI	-0,55	-0,87	0,831
Ansiedad general post-UCI	6,10	4,73	0,382
Depresión general post-UCI	5,65	3,67	0,050 *

Nota: A más puntuación más se identifica el sujeto con la variable, * $p \leq 0,05$

TABLA III. Comparación de la sintomatología ansiosa y depresiva en los familiares más allegados de los trasplantados hepáticos en función del apoyo social que reciben. Análisis de ítems

	Apoyo social		Significación
	Bajo	Alto	
Sintomatología ansiosa y depresiva familiares (UCI)			
Me siento ansioso cuando salgo de casa sin compañía	1,20	0,33	0,004 **
Me canso sin razón	1,30	0,48	0,004 **
Tengo palpitaciones, sensación de tensión en el estómago o de opresión en el pecho	1,75	0,95	0,021 *
A menudo pienso que no he hecho nada	0,95	0,43	0,042 *
Sintomatología ansiosa y depresiva familiares (post-UCI)			
Todavía me divierto con cosas que solían divertirme •	1,25	0,27	0,009 **
Tengo fuertes dolores de cabeza	1,50	0,40	0,002 **

Nota: A más puntuación más se identifica el sujeto con la frase, excepto en • (a más puntuación se está más en desacuerdo con la frase). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

DISCUSIÓN

Esta investigación parte de la necesidad de analizar la influencia de las siguientes variables sobre las repercusiones psicológicas del trasplante hepático:

Sintomatología ansiosa y depresiva de los familiares: en la fase post-UCI resultó significativa la influencia de la variable «depresión general», es decir, los trasplantados presentan más ansiedad (por ejemplo, «se sienten tensos o molestos» y «tienen una sensación de miedo, como si algo terrible les fuera a suceder») cuando sus cuidadores se hallan depresivos. Ello podría deberse a que los pacientes no reciben el apoyo que necesitan de sus familiares porque éstos tienen un estado de ánimo (tristeza, apatía, expectativas negativas, etc.) que les incapacita para proveer apo-

TABLA IV. Comparación de la sintomatología ansiosa y depresiva que presentan los trasplantados hepáticos entre las fases UCI y post-UCI

Trasplantados hepáticos	Hospitalización		Significación
	UCI	post-UCI	
Puntuación total ansiedad	7,08	5,64	0,097
Puntuación total depresión:	4,53	3,11	0,005 **
Todavía disfruto con lo que antes me gustaba •	0,94	0,47	0,011 *
Puedo reírme y ver el lado divertido de las cosas •	0,44	0,17	0,039 *
He perdido el interés por mi aspecto físico	0,78	0,44	0,026 *

Nota: A más puntuación más se identifica el sujeto con la variable o frase, excepto en • (a más puntuación se está más en desacuerdo con la frase). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

yo físico y psicológico, lo cual deteriora la calidad de vida de los pacientes y les crea un estado de incertidumbre y de ansiedad (13). Además, esta falta de apoyo por parte de los familiares hacia los pacientes debido a su estado anímico podría tener serias implicaciones, ya que la ausencia de apoyo es uno de los predictores con más peso en el abandono del tratamiento médico (14).

Apoyo social: esta variable ejerció una influencia importante en los familiares de los trasplantados, ya que los que percibían un apoyo social bajo, presentaban más sintomatología ansiosa y depresiva, tanto en la fase UCI (por ejemplo, «se sentían ansiosos cuando salían de casa sin compañía», «se cansaban sin razón», «tenían palpitaciones, sensación de tensión en el estómago o de opresión en el pecho» y «a menudo pensaban que no habían hecho nada») como en la fase post-UCI (por ejemplo, «no se divertían con cosas que solían divertirles» y «tenían fuertes dolores de cabeza»). El empeoramiento de la salud mental en estos cuidadores podría deberse, entre otras razones, al hecho de no contar con el apoyo de otros para hacer frente a una serie de estresores que suelen aparecer tras el trasplante: miedo a que el paciente muera, sentimiento de que nadie se preocupa por él o por su salud, preocupaciones financieras y preocupación por si funciona o no el nuevo órgano (2).

Lugar de hospitalización: durante el intervalo temporal que los trasplantados hepáticos estuvieron hospitalizados, se encontraron peor psicológicamente cuando estuvieron ingresados en la UCI. Ello podría deberse, entre otras razones, a que la situación de la UCI posee una serie de características específicas que dan lugar a que pueda considerarse como una situación estresante: espacialidad (hay máquinas que invaden el espa-

cio del paciente, luz artificial, ruidos monótonos, etc.), temporalidad (se pierden los ritmos naturales del día y la noche, la percepción de la muerte pasa a un primer plano debido al fallecimiento de otros pacientes, etc.) y despersonalización (el personal sanitario no establece una relación personal con los pacientes debido a la urgencia que requiere la intervención terapéutica, a que la duración de la estancia del paciente es corta, a la mediatización interpersonal por las máquinas, etc.) (15). Estas características unidas a que en dicha fase el paciente se halla peor físicamente, hacen que la UCI sea para los trasplantados un suceso vital estresante que repercute negativamente en su salud mental, por ejemplo, aumenta la sintomatología depresiva de estos pacientes que se manifiesta en que «no disfrutaban con las cosas que antes les gustaban», «no pueden reírse y ver el lado divertido de las cosas» y «pierden el interés por su aspecto físico».

A pesar de la influencia de las variables anteriores en las repercusiones psicológicas del trasplante hepático, hay que tener en cuenta que tras el implante de hígado mejora la calidad de vida de los pacientes y disminuye la sintomatología ansiosa y depresiva que presentan los trasplantados y sus familiares en comparación con la fase pre-trasplante debido, fundamentalmente, a que finaliza la ansiedad por la espera de un órgano y por el temor a la operación (16, 17).

Ante estos hechos, consideramos que las técnicas principales que debería contener un programa psicoterapéutico destinado a mejorar la calidad de vida de los trasplantados hepáticos y de sus familiares serían las siguientes: técnicas de reestructuración cognitiva (para eliminar las creencias irracionales relacionadas, fundamentalmente, con el futuro funcionamiento del órgano), técnicas de búsqueda de apoyo social (para

disminuir las conductas evitativas de contacto social), técnicas de relajación (para disminuir la ansiedad y el exceso de activación fisiológica) y técnicas de solución de problemas (para enseñarles las estrategias básicas para hacer frente a todos los problemas generados a raíz del trasplante). Además, serían necesarias una serie de medidas profilácticas en la UCI (por ejemplo, evitar que el paciente pierda la orientación temporal procurando que conserve el reloj o un calendario cercano u objetos personales, mantener los monitores alejados de la vista del paciente y prevenir la aparición de falsas alarmas que puedan asustarle, evitar comentarios médicos delante de la cama del paciente que pueden ser malinterpretados, etc.) para prevenir en los pacientes la aparición de trastornos psicológicos (18).

BIBLIOGRAFÍA

- BUNZEL B, LAEDERACH-HOFMANN K, SCHUBERT MT. Patients benefit-partners suffer?. The impact of heart transplantation on the partner relationship. *Transpl. Int.* 1999; 12: 33-41.
- COLLINS E G, WHITE-WILLIAMS C, JALOWIEC A. Spouse quality of life before and 1 year after heart transplantation. *Nurs. Clin. North Am.* 2000; 12: 103-110.
- WICKS M N, MILSTEAD E J, HATHAWAY D K, CETINGOK M. Family caregivers' burden, quality of life, and health following patients' renal transplantation. *J. Transpl. Coord.* 1998; 8: 170-176.
- STUKAS A A, DEW M A, SWITZER G E, DIMARTINI A, KORMOS R L, GRIFFITH B P. PTSD in heart transplant recipients and their primary family caregivers. *Psychosomatics.* 1999; 40: 212-221.
- PÉREZ M A, MARTÍN A. Variables psicológicas relacionadas con la percepción de la imagen corporal en los pacientes trasplantados. *Revista de Psicología General y Aplicada.* 2002; 55: 439-453.
- PÉREZ M A, MARTÍN A, GALLEGO A, SANTAMARÍA J L. Influencia de algunas variables médicas y psi-

- cosociales en la recuperación psicológica de los trasplantados. Futuras líneas de intervención psicológica. *Revista de Psicopatología y Psicología Clínica.* 2000; 5: 71-87.
- DEW M A, SWITZER G E, DIMARTINI A F, MATUKAITIS J, FITZGERALD M G, KORMOS R L. Psychological assessment and outcomes in organ transplantation. *Prog. in Transpl.* 2000; 10: 239-261.
- FUKUNISHI I, SUGAWARAY, TAKAYAMAT, MAKUUCHI M, KAWARASAKI H, SURMAN O S. Psychiatric disorders before and after living-related transplantation. *Psychosomatics.* 2001; 42: 337-343.
- PANTIGA C, RODRIGO L R, CUESTA M, LÓPEZ L, ARIAS J L. Cognitive deficits in patients with hepatic cirrhosis and in liver transplant recipients. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2003; 15: 84-89.
- ZIGMOND A S, SNAITH R P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983; 67: 361-370.
- SNAITH R P, BRIDGE G W, HAMILTON M. The Leeds scales for the self-assessment of anxiety and depression. *Br. J. Psychiatry.* 1976; 128: 156-165.
- CONDE V, FRANCH J I. *Escalas de evaluación comportamental para la cuantificación de la sintomatología psicopatológica en los trastornos angustiosos y depresivos.* Madrid: Upjohn; 1984.
- CHRISTENSEN A J, RAICHLE K, EHLERS S L, BERTOLATUS J A. Effect of family environment and donor source on patient quality of life following renal transplantation. *Health Psychol.* 2002; 21: 468-476.
- KILEY D J, LAM C S, POLLAK R. A study of treatment compliance following kidney transplantation. *Transplantation.* 1993; 55: 51-56.
- DÖRR-ZEGER O. Espacio y tiempo en la unidad de cuidado intensivo. *Actas Luso Españolas de Neurología y Psiquiatría.* 1988; 4: 246-254.
- MOORE K A, BURROWS G D, HARDY K J. Anxiety in chronic liver disease: changes post transplantation. *Stress Medicine.* 1997; 13: 49-57.
- SHIH F J, HU R H, HO M C, LIN H Y, LIN M H, LEE P H. Changes in health-related quality of life and working competence before and after liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2000; 32: 2144-2148.
- GÓMEZ E, LÓPEZ M A, CIRERA E. El paciente en cuidados intensivos. En: Rojo JE, Cirera E, dirs. *Interconsulta psiquiátrica.* Barcelona: Masson, S.A; 1997. p. 469-477.

Administración precoz de dexametasona tras una lesión traumática de la médula espinal: Efectos sobre la recuperación funcional y la expresión local de factores de permeabilidad vascular

Early administration of dexamethasone after spinal cord injury: Effects on the functional recovery and local expression of vascular permeability factors

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

Vaquero J.
Zurita M.
Aguayo C.

RESUMEN

Introducción: Existen evidencias experimentales a favor de la expresión de factores de angiogénesis y de permeabilidad vascular en la médula espinal tras una lesión traumática.

Objetivo: Verificar la hipótesis de que el efecto neuroprotector de la dexametasona tras una lesión medular traumática puede ser debido a su influencia sobre la expresión tisular del Factor de Permeabilidad Vascular, identificado actualmente con el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular de 165 aminoácidos (FPV/FCEV).

Material y métodos: Se ha realizado un estudio inmunohistoquímico, de RT-PCR y Western Blot de la expresión de FPV/FCEV tras una lesión traumática de la médula espinal en ratas Wistar adultas. Se ha valorado la expresión tisular de este factor, según que los animales recibieran o no dexametasona, a la dosis de 1 mg/kg y día tras el traumatismo, así como la diferente recuperación funcional entre animales tratados y no tratados cuando el traumatismo no es de suficiente magnitud como para provocar una paraplejía irreversible.

Resultados: Aunque la administración precoz de dexametasona tiene un efecto beneficioso sobre la recuperación motora de los animales, a las dosis empleadas en el presente estudio no modifica la expresión tisular de FPV/FCEV en el tejido medular traumatizado. Este hallazgo sugiere que el efecto neuroprotector de la dexametasona tras una lesión medular severa no está mediado por su influencia sobre la expresión tisular de factores de permeabilidad vascular.

Palabras clave: Traumatismo medular, dexametasona, factor de permeabilidad vascular, factores de angiogénesis.

Vaquero J, Zurita M, Aguayo C

Administración precoz de dexametasona tras una lesión traumática de la médula espinal: Efectos sobre la recuperación funcional y la expresión local de factores de permeabilidad vascular
Mapfre Medicina, 2004; 15: 258-265

Correspondencia:

J. Vaquero
Unidad Investigación Neurociencias
Hospital Universitario Puerta de Hierro
San Martín de Porres, 4
28035 Madrid

ABSTRACT

Introduction: Recently, experimental evidences show expression of angiogenesis and vascular permeability factors in the spinal cord after a traumatic lesion.

Objective: To verify the hypothesis that the neuroprotective effect of dexamethasone after spinal cord injury can be due to its influence on the tissue expression of the Vascular Permeability Factor, at present identified with the Vascular Endothelial Growth Factor of 165 aa (VPF/VEGF).

Material and methods: An immunohistochemical study of the tissue expression of VPF/VEGF after spinal cord injury in adult Wistar rats has been carried out, being also detected the presence of VPF/VEGF by means of RT-PCR and Western Blot. The tissue expression of this factor has been compared according to that the animals received or non dexamethasone, at the dose of 1 mg/kg and day after the lesion, as well as the different functional recovery between treated and non treated animals when the lesion is not of enough magnitude to cause an irreversible paraplegia.

Results: Although the early administration of dexamethasone has a beneficial effect on the functional recovery of the animals, with the doses used in the present study it doesn't modify the tissue expression of VPF/VEGF in the injured spinal cord tissue. This finding suggests that the neuroprotective effect of the dexamethasone after experimental spinal cord injury is not mediated by its influence on the tissue expression of vascular permeability factors.

Key words: Spinal cord injury, dexamethasone, vascular permeability factor, angiogenesis factors.

Vaquero J, Zurita M, Aguayo C

Early administration of dexamethasone after spinal cord injury: Effects on the functional recovery and local expression of vascular permeability factors
Mapfre Medicina, 2004; 15: 258-265

Fecha de recepción: 10 de diciembre 2003

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

INTRODUCCIÓN

Actualmente se acepta que diversas células del Sistema Nervioso pueden liberar factores de permeabilidad vascular ante diferentes situaciones patológicas (1-12). Entre estos factores, uno de los más estudiados es el llamado Factor de permeabilidad vascular, o FPV, que se considera idéntico al Factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV), una familia de proteínas que favorecen la angiogénesis y entre las cuales, la más característica tiene 165 aminoácidos. Como consecuencia de la identidad entre ambos factores, generalmente el Factor de permeabilidad vascular se conoce también con las siglas FPV/FCEV.

Por otra parte, se ha señalado que después de una lesión traumática severa de la médula espinal se desarrollan diversos acontecimientos fisiopatológicos, entre los que ocupa un lugar destacado la formación de edema vasogénico, el cual ha sido relacionado con fenómenos de desmielinización axonal (13). La observación, en estudios previos realizados en nuestro laboratorio, de que la administración precoz de dexametasona tras una lesión traumática de la médula espinal facilita la recuperación motora de los animales y disminuye el edema vasogénico permite sospechar, en el estado actual de nuestros conocimientos, una relación entre expresión local de FPV/FCEV y desarrollo de edema vasogénico, así como un efecto inhibitorio de los glucocorticoides sobre la expresión tisular de FPV/FCEV en la médula espinal traumatizada. Para confirmar esta hipótesis se diseñó el presente estudio experimental.

MATERIAL Y MÉTODO

En una primera fase del estudio, al objeto de conocer el patrón de expresión tisular de FPV/FCEV tras una lesión traumática de la médula espinal, se utilizaron 12 ratas Wistar adultas. Tras anestesia intraperitoneal con diazepam (0,1 cc/100 g) y ketamina (0,15 cc/100 g) se realizó en estos animales una laminectomía dorsal a nivel D6-D8. En 9 de los animales se hizo una lesión traumática sobre la superficie expuesta de la médula espinal, por medio de un impacto causado al dejar caer una barra cilíndrica, con sección de 12 mm² y 25 g de peso, desde una altura de 10 cm. Según la experiencia obtenida en trabajos experimentales previos, este impacto

traumático causa en la rata Wistar adulta una lesión necrótica centromedular y desde el punto de vista funcional una paraplejía irreversible.

En todos los casos se apreció una paraplejía completa en los animales traumatizados. El grupo de animales control estuvo integrado por 3 animales, a los que se practicó una laminectomía, pero sin producir ninguna lesión sobre la médula. En estos animales no se objetivó ningún déficit tras la cirugía.

Con intervalos de 8 horas, 7 y 14 días, se sacrificaron los animales, en grupos compuestos por 3 animales parapléjicos y 1 control, tras nueva anestesia intraperitoneal. Se obtuvieron muestras de la médula espinal del área de la lesión, en los animales previamente traumatizados, así como de zonas similares de los animales control, para su estudio con técnicas histológicas convencionales y técnicas inmunohistoquímicas, que fueron fijadas en formol al 10 %. Para la detección inmunohistoquímica de FPV/FCEV, los cortes se desparafinizaron en xilol, durante 15 minutos. Posteriormente se rehidrataron en alcoholes de gradación creciente y se lavaron en buffer fosfato (PBS, pH 7,5). Se inactivó la peroxidasa endógena con peróxido de hidrógeno al 3% en metanol y después los cortes se lavaron de nuevo en PBS durante 15 minutos. El anticuerpo primario anti FPV/FCEV -165 aa (Sigma Chemical Co. St. Louis, MO, dilución 1:100) se añadió, a 37° C, durante 60 minutos. Los cortes se lavaron de nuevo en PBS durante 15 minutos. Se procedió luego a la incubación con el anticuerpo secundario biotinilado y se lavaron de nuevo en PBS. Una nueva incubación (30 minutos) con el complejo avidina-biotina peroxidasa fue seguida de otro baño en PBS y se trataron con una solución sustrato de peroxidasa. Tras un nuevo baño en PBS, los cortes se contrastaron con hematoxilina y se montaron para observación microscópica. En los cortes de control de la técnica se usó como anticuerpo primario suero de conejo. En cada uno de los grupos experimentales y en cada momento de estudio se contaron más de 100 microvasos y el porcentaje de vasos expresando FPV/FCEV fue recogido utilizando un sistema de morfometría. Además, al menos fueron estudiados 5 cortes de cada grupo y momento de estudio, para identificar un mínimo de 1.000 astrocitos. El porcentaje de células astrocitarias expresando FPV/FCEV fue recogido igualmente para cada grupo de estudio.

En una segunda fase, se estandarizó la lesión traumática para causar un déficit funcional rever-

sible, para lo que se dejó caer la barra de acero sobre la superficie medular desde una altura de 4 cm. En este segundo estudio se utilizaron 30 ratas Wistar adultas, 15 de las cuales recibieron, a los 10 minutos de la lesión traumática, una dosis intraperitoneal de dexametasona (1 mg/kg) diaria, hasta el momento de su sacrificio, y los 15 animales restantes (grupo control) recibieron una inyección de suero fisiológico en el mismo volumen y con las mismas pautas de administración. Los animales fueron sacrificados en grupos de 10 (5 tratados y 5 controles) a las 8 horas, 7 y 14 días de evolución. En el tejido medular traumatizado y zonas adyacentes se estudió, en estos tiempos, con técnicas de inmunohistoquímica, la expresión de FPV/FCEV, así como la angiogénesis, cuantificada por el número de capilares observados al microscopio (sobre aumentos determinados y campos elegidos al azar) en material teñido con tricómico de Masson. Los resultados de ambos grupos experimentales fueron comparados tanto en lo que respecta a la expresión de FPV/FCEV y/o desarrollo del lecho capilar, como en lo que respecta a diferencias de recuperación funcional motora y sensitiva.

Para los estudios histológicos, las piezas correspondientes a la zona de lesión, tras ser fijadas en paraformaldehído al 4% tamponado (pH: 7,1) fueron incluidas en parafina y sometidas a cortes seriados de 5 micras para su posterior estudio histológico con hematoxilina-eosina. Paralelamente, sobre estos cortes histológicos se estudió mediante técnicas de inmunohistoquímica la expresión de FPV/FCEV en la zona de lesión (anticuerpos monoclonales específicos contra el FPV/FCEV de 165 aa) analizando un mínimo de 5 cortes histológicos por cada animal. Para los estudios inmunohistoquímicos en cortes de parafina el anticuerpo primario fue utilizado a una dilución 1:250 tras desenmascaramiento antigénico durante 10 minutos en microondas en buffer citrato. El anticuerpo secundario biotinilado fue añadido, durante 30 minutos, a una dilución 1:500, seguido de la incubación de los cortes con estreptoavidina y finalmente revelado con diaminobenzidina. Las muestras procesadas para inmunohistoquímica, tras confirmar la reacción para VPF/VEGF fueron analizadas por morfometría de imagen para valorar si existía alguna variación entre animales control y animales tratados con dexametasona.

Paralelamente a los estudios de inmunohistoquímica para detectar la presencia de VPF/VEGF en el tejido se realizaron estudios de Western

Blot y de RT-PCR sobre homogeneizados de tejido medular correspondientes a la zona de lesión. Para los estudios de Western Blot, tras pesar el tejido y trocearlo con una cuchilla, se añadieron 3 ml de buffer RIPA frío por gramo de tejido y los inhibidores de proteasas. Posteriormente el tejido fue homogeneizado e incubado 30 minutos, en hielo. Tras centrifugar 20 minutos a 4 °C y 12.000 g se recogió el sobrenadante y se midió la concentración de proteína por colorimetría. Se hicieron dos geles de acrilamida al 10% y la electroforesis se realizó en cámara fría a 80-100 voltios. La transferencia se realizó a una membrana en cámara fría a 300 mA. La inmunohistoquímica de la membrana se realizó con un anticuerpo primario anti- FPV/FCEV a una dilución 1:400, incubándose durante 2 horas a temperatura ambiente en agitación. Tras finalizar la inmunohistoquímica, la membrana se reveló por autoradiografía.

Los estudios de RT-PCR fueron realizados a partir de muestras de RNA total del tejido medular traumatizado. El RNA fue aislado por el método combinado del fenol y del isotiocianato de guanidina en una solución monofásica. Para ello, entre 50-100 mg de tejido medular correspondiente a la zona de lesión fueron utilizados para la extracción del RNA total. El tejido medular fue lisado utilizando Tri-Reagent (Molecular Research Center Inc.) y el homogeneizado fue separado en una fase acuosa y una fase orgánica, mediante la adición de cloroformo y posterior centrifugación. El RNA quedó mantenido en la fase acuosa y fue precipitado por la adición de isopropanol. Posteriormente fue lavado con etanol para finalmente ser solubilizado en agua libre de RN-asas. Entre 2-5 microgramos de RNA total fue transcrito mediante el kit de transcriptasa Inversa (Master Diagnóstica) utilizando la transcriptasa inversa del virus de la leucemia murina «Moloney» (MMLV) para llevar a cabo la reacción de síntesis de cADN. A continuación, para llevar a cabo la PCR, el «primer» 5' para detectar el Factor de crecimiento vascular endotelial humano fue 5' CAGGCTTCTCTGGCTTTCTGG-3' y el «primer» 3' fue 5'-TGGTGAGGGTTGAGTTTGT-3'. Tras 30 ciclos de amplificación (94°C, 1 minuto; 56 °C 1 minuto, 72 °C, 1 minuto) en un termociclador, el producto de la reacción de PCR fue visualizado tras su tinción con bromuro de etidio en un gel de agarosa al 1,8%. Tras la electroforesis se pueden visualizar tres bandas de 444pb, 516 pb y 567pb que son observadas con luz UV, correspondientes al FPV/FCEV de 206, 189 y 165 ami-

noácidos. El «primer» control positivo corresponde a un fragmento de ADN de 340 pb y como gen constitutivo se ha utilizado un oligonucleótido para la enzima gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa, que amplifica un fragmento de 550 pb de este gen.

En uno de los animales del grupo tratado y otro control, a las 8 horas de la lesión, se procedió a la inyección intaarterial de 3 ml de azul Evans al 1%, antes de su sacrificio, para valorar, mediante el microscopio de fluorescencia, la permeabilidad vascular capilar.

Para el estudio de diferencias en la función motora de patas posteriores, en los dos grupos experimentales tras la lesión medular, se utilizó la escala de Tator y Deecke (14) realizándose una valoración estadística de los valores medios de cada grupo, en los diferentes momentos evolutivos y aplicando el test de Wilcoxon del programa estadístico Prism (GraphPad) dando valor de significación estadística a un valor de $p < 0,05$. Este estudio estadístico comparativo fue aplicado igualmente para la valoración del número de microvasos presentes en la zona de contusión medular, comparándose el número de vasos identificados en el mismo número de campos histológicos, al mismo aumento y tomados al azar, de ambos grupos experimentales.

RESULTADOS

En la fase preliminar del estudio, en los animales que no recibieron traumatismo medular, la expresión de FPV/FCEV se observó únicamente a nivel de algunas células endimarias y en células musculares aisladas de la pared de la arteria espinal anterior. Sin embargo, en los animales traumatizados se apreció una marcada positividad tisular a FPV/FCEV, estando presente dicha positividad en la pared de los vasos piales e intramedulares, en células endimarias, en los astrocitos, sobre todo en la sustancia blanca y en el citoplasma de macrófagos, evidentes en gran número en la zona de contusión traumática medular. A las 8 horas del impacto traumático se observó la positividad al FPV/FCEV en los vasos piales y en los vasos intramedulares. A los 7 días de la lesión, disminuyó el número de microvasos de la sustancia blanca mostrando positividad a FPV/FCEV, pero no se observó diferencia significativa en el número de microvasos marcados en la sustancia

gris o en la zona pial. En este momento, se detectó una gran cantidad de macrófagos positivos a FPV/FCEV en la zona de necrosis centro-medular traumática. En el día 14, la positividad a FPV/FCEV había disminuido importantemente, sin que apenas se observaran microvasos marcados.

Respecto del marcaje de astrocitos con FPV/FCEV, casi todos los astrocitos de la sustancia blanca mostraron fuerte positividad a las 8 horas tras la lesión y este patrón no se modificó a los 7 días tras el impacto traumático, observándose astrocitos con fuerte positividad entre fibras nerviosas alteradas y en el seno de un importante edema tisular (Figura 1). Sin embargo, a los 14 días tras la lesión, solo el 45% aproximadamente de los astrocitos de la sustancia blanca mostraron positividad a FPV/FCEV.

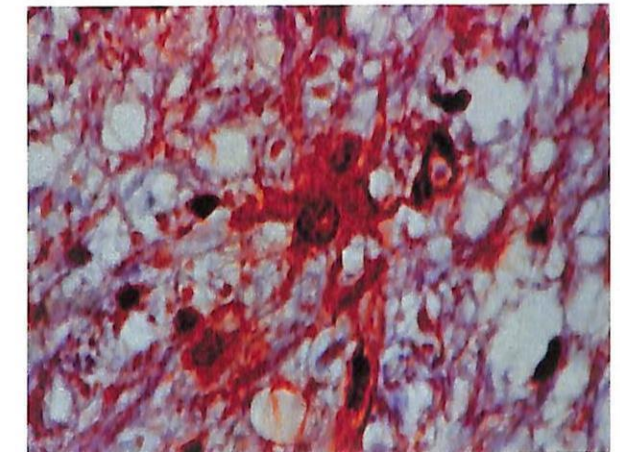


Figura 1. Imagen inmunohistoquímica, mostrando un astrocito de la sustancia blanca medular, con intensa expresión de FPV/FCEV, tras una semana de evolución, después de una lesión traumática causante de paraplejía irreversible.

En la segunda fase del estudio, realizada sobre animales que recibieron una contusión medular de menor magnitud y causante de paraplejía reversible, en el grupo de animales sacrificados a las 8 horas, se confirmó una intensa expresión del FPV/FCEV, tanto en animales tratados como en animales control, a nivel de vasos, astrocitos y en el estroma intercelular. Estos resultados, que fueron muy evidentes en los estudios inmunohistoquímicos sobre cortes en parafina, fueron confirmados con la presencia de proteína para FPV/FCEV en el Western Blot (Figura 2), así como por la presencia

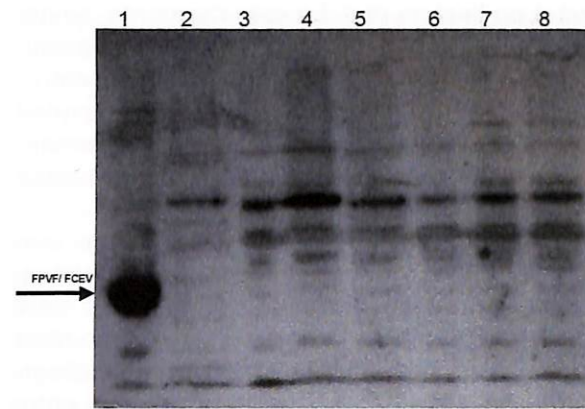


Figura 2. Estudio de Western-Blot. 1: control positivo (glioma humano). 2: control negativo de la técnica. 3 y 4: animales control, a las 8 horas tras el traumatismo. 5,6,7 y 8: Animales tratados, a las 8 horas. No existen diferencias entre animales tratados y no tratados, respecto a la identificación de FPV/FCEV.

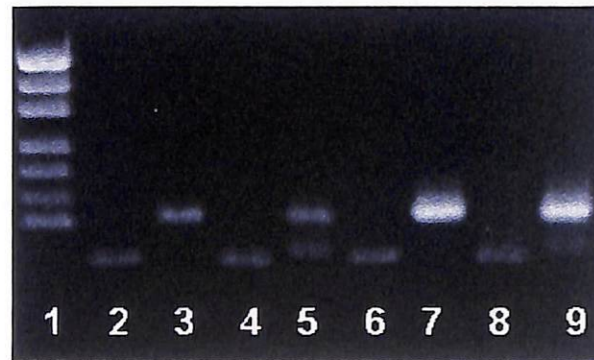


Figura 3. Estudio de RT-PCR. Imagen de un gel de agarosa al 1,8% donde se observan los resultados de los estudios de RT-PCR en los dos grupos experimentales. 1: marcadores de peso molecular. 2: positividad GADPH como control interno. 3: FPV/FCEV positivo en animales tratados, una semana tras la lesión traumática. 4: positividad GADPH. 5: FPV/FCEV positivo en controles, a la semana de la lesión traumática. 6: positividad GADPH. 7: FPV/FCEV positivo en controles, a las 8 horas de la lesión traumática. 8: positividad GADPH. 9: FPV/FCEV positivo en tratados, a las 8 horas de la lesión traumática.

de RNA mensajero para esta proteína en los estudios de RT-PCR (Figura 3). Por otra parte, no se observaron diferencias entre los grupos experimentales, en cuanto al número de microvasos identificados en el tejido medular traumatizado.

La expresión del VPF/VEGF a la semana de la lesión mostró el mismo patrón que a las 8 horas, aunque parecía ser menos intensa en el estroma intercelular y esta disminución se observó tanto

en animales tratados como en animales control. En lo que respecta al número de vasos marcados se observó un aumento estadísticamente significativo con respecto al grupo de 8 horas, tanto en tratados como en controles ($p < 0,05$).

A las 2 semanas del traumatismo, la expresión del FPV/FCEV era muy débil en el estroma, localizándose fundamentalmente en vasos y en comparación con el grupo de las 8 horas. Sin embargo, en este caso tampoco se observaron diferencias entre la expresión del FPV/FCEV entre animales tratados y controles.

En lo que respecta al número de vasos con marcaje de FPV/FCEV e identificados en la zona de lesión, fueron 20 vasos (valor medio) a las ocho horas en animales tratados y de 18 en controles ($p > 0,05$). A la semana y 2 semanas de la lesión, el número de vasos marcados aumentó considerablemente, pero sin diferencias aparentes entre animales tratados y no tratados, siendo de 112,5 (valor medio) el número de vasos marcados identificados en animales tratados con dexametasona y de 103 (valor medio) en animales control ($p > 0,05$).

Los estudios estadísticos tampoco mostraron diferencias significativas entre tratados y controles, en cuanto al número de microvasos cuantificados por morfometría, sobre cortes teñidos con en tricrómico de Masson, a las 8 horas, 1 semana y 2 semanas.

Desde el punto de vista de permeabilidad vascular, observada por el patrón de extravasación del azul Evans mediante el estudio con microscopio de fluorescencia, en los dos únicos animales en que se inyectó este colorante vital antes de su sacrificio, se observó una marcada disminución de la extravasación en el animal tratado, en comparación con el control, a las 8 horas de la lesión (Figura 4).

Los resultados funcionales mostraron que a las 8 horas no existían diferencias entre animales tratados y no tratados, presentando todos los animales de ambos grupos experimentales una paraplejía completa y total ausencia de respuesta a estímulos sensoriales en patas traseras. A la semana, en los animales control no se observó ningún tipo de recuperación funcional, mientras que los animales tratados con dexametasona mostraron comparativamente una mayor recuperación funcional ($p: 0,0086$). A las 2 semanas se apreciaba, igualmente, una clara diferencia entre animales tratados y control, con mayor recuperación en los que recibieron dexametasona ($p: 0,0046$).

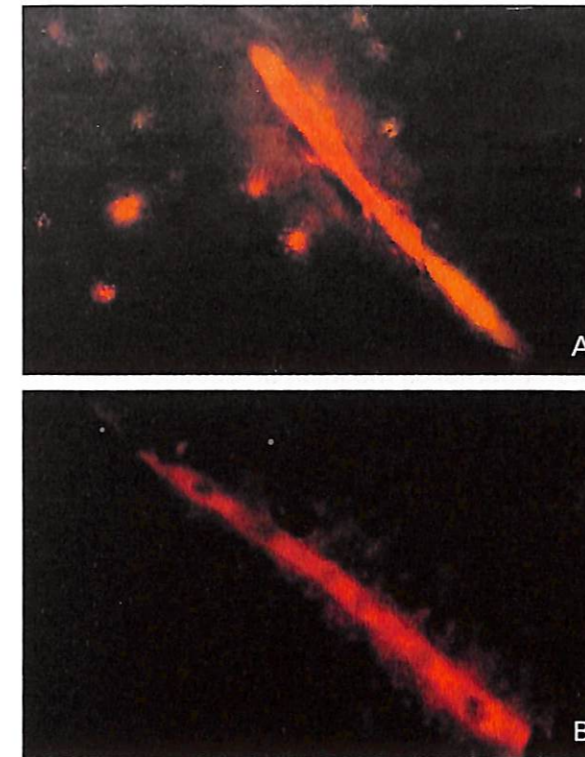


Figura 4. Estudio con el microscopio de fluorescencia. Imágenes demostrativas de extravasación del colorante vital en un animal sin tratar (A) y un animal tratado (B) a las 8 horas tras la lesión traumática. Las imágenes sugieren una disminución de la permeabilidad vascular tras el tratamiento con dexametasona.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en la primera fase del estudio muestran una importante positividad a FPV/FCEV en el tejido medular traumatizado, sobre todo en las paredes de los vasos piales e intramedulares. Esta positividad al FPV/FCEV se mantiene a lo largo de la primera semana tras el trauma y disminuye en el curso de la segunda semana. Además se observan células astrogliales positivas, principalmente en la sustancia blanca, sobre todo en el curso de la primera semana tras la lesión medular traumática.

Recientemente se ha señalado una relación entre expresión de FPV/FCEV y edema tisular en diferentes procesos patológicos del cerebro (1-12) y en el modelo experimental que hemos utilizado para provocar una lesión traumática severa de la médula espinal, causante de paraplejía irreversible, hemos observado marcada expresión tisular de FPV/FCEV a las 8 horas tras la lesión, manteniéndose en el curso de la primera

semana, para disminuir luego de forma progresiva, una evolución análoga a lo que acontece con el desarrollo de edema vasogénico tras la lesión traumática medular (13) lo que sugiere que una de las causas de edema postraumático podría ser la reacción astrogliar y consecuente expresión de FPV/FCEV por los astrocitos reactivos y otras células presentes en el tejido nervioso traumatizado (4-8). Esta posibilidad se ve apoyada por recientes estudios que muestran cómo las células astrogliarias son capaces de sintetizar FPV/FCEV tras una lesión traumática del Sistema Nervioso (15). Por otra parte, hemos detectado FPV/FCEV en los macrófagos presentes en la zona de lesión traumática, lo que apoya el posible papel que juegan estas células en el desarrollo de edema vasogénico en el Sistema Nervioso (10, 11).

En cualquier caso, estas observaciones sugieren una relación entre edema y expresión de FPV/FCEV en las zonas de lesión medular traumática, lo que nos llevó a plantear una segunda fase del estudio, teniendo en cuenta el papel de los corticoides reduciendo el edema vasogénico. Si existiera una relación entre edema medular y expresión de FPV/FCEV, parecería lógico encontrar una disminución de la expresión de FPV/FCEV tras la administración de glucocorticoides en las fases precoces tras la lesión traumática medular, lo que apoyaría la hipótesis de que el efecto neuroprotector de los corticoides podría estar mediado, al menos en parte, por su posible efecto inhibitorio sobre la expresión de FPV/FCEV. De forma paralela, nos planteamos en el desarrollo del presente estudio, comprobar si la recuperación motora asociada a la administración de precoz dexametasona en nuestro modelo experimental de lesión, se relaciona con una disminución en la expresión tisular de FPV/FCEV.

Nuestros resultados parecen indicar que la administración de dexametasona de forma precoz tras una lesión medular no influye sobre la expresión tisular de factores de angiogénesis y de permeabilidad vascular (al menos sobre la expresión de FPV/FCEV) en las primeras 8 horas que siguen a la lesión traumática medular. Esta misma observación se mantiene sin cambios aparentes a la semana y a las 2 semanas tras la lesión. Sin embargo, observaciones previas de nuestro laboratorio apoyan que la administración precoz de dexametasona se asocia a una clara disminución de permeabilidad vascular y edema postraumático, lo que parece confirmarse

en nuestro presente estudio tras la administración intravascular de azul Evans, a pesar de que esta apreciación es más bien cualitativa y requeriría un estudio sobre un mayor número de animales. En cualquier caso, esta observación sugiere que el desarrollo de edema postraumático y el aumento de permeabilidad vascular en la médula traumatizada puede ser influida por la administración de glucocorticoides, pero es independiente de la expresión tisular de FPV/FCEV.

Por otra parte, los animales tratados muestran unos mejores índices de recuperación neurológica, con diferencias estadísticamente significativas, frente a los animales no tratados. Esta diferencia funcional puede ser atribuida al conocido efecto neuroprotector de los corticoides en las fases precoces de la agresión traumática sobre el Sistema Nervioso, efecto que posiblemente tenga lugar a diferentes niveles y en este sentido, recientemente hemos obtenido evidencias a favor de que la administración de dexametasona tras una lesión traumática medular influye significativamente disminuyendo los fenómenos de apoptosis en el tejido lesionado (16).

Nuestro presente estudio no ha permitido obtener indicios a favor de la hipótesis de que los corticoides disminuyan la expresión de FPV/FCEV en el tejido medular traumatizado o influya en los fenómenos de permeabilidad vascular o angiogénesis. Además, los resultados del marcaje inmunohistoquímico de FPV/FCEV han sido confirmados por medio de técnicas adicionales más objetivas, tales como PCR y Western Blot, por lo que parece válido señalar que la administración precoz de dexametasona no modifica la expresión de FPV/FCEV en el tejido traumatizado. El hecho de que la expresión de FPV/FCEV en la pared de los vasos intramedulares no se modifique significativamente tras la administración de dexametasona sugiere, igualmente, que tampoco los corticoides ejercen un efecto de bloqueo de receptores endoteliales para esta citoquina,

Es obvio que resulta difícil establecer, en el estado actual de nuestros conocimientos, los principales mecanismos a través de los cuales los corticoides parecen ejercer un efecto neuroprotector en lesiones traumáticas incompletas experimentales de la médula espinal. En nuestro presente estudio se confirma este efecto neuroprotector por la mayor y significativa recuperación motora que se observa en los animales tratados, lo que podría relacionarse con el efecto antiapoptótico de la dexametasona anterior-

mente señalado. No obstante, no se pueden excluir los efectos beneficiosos de los glucocorticoides relacionados con una posible disminución de edema y de permeabilidad vascular, a pesar de la difícil cuantificación de estos parámetros en el tejido nervioso traumatizado y que de existir, parecen ser independientes de la mayor o menor expresión tisular de FPV/FCEV. En cualquier caso, parece estar claro, a la vista de nuestros presentes resultados, que el efecto neuroprotector de los glucocorticoides tras una lesión traumática medular, no obedece a una hipotética acción de los corticoides sobre la expresión tisular de FPV/FCEV.

CONCLUSIONES

Las principales conclusiones obtenidas tras la realización del presente trabajo pueden ser resumidas de la siguiente forma: 1) Tras una lesión traumática severa de la médula espinal, se observa una marcada expresión tisular de FPV/FCEV, ya detectada a las 8 horas tras la lesión y que disminuye progresivamente después de la primera semana. 2) Esta expresión tisular de FPV/FCEV no se modifica tras la administración de dexametasona, al menos a las dosis utilizadas en el presente estudio experimental. 3) El efecto neuroprotector de la administración de dexametasona, confirmado en el presente estudio por su efecto beneficioso sobre la recuperación funcional de los animales tratados, no debe relacionarse con una hipotética acción de la dexametasona sobre la expresión tisular de FPV/FCEV.

BIBLIOGRAFÍA

1. BREIER G, ALBRECHT U, STERRER S, RISAU W: Expression of vascular endothelial growth-factor during embryonic angiogenesis and endothelial-cell differentiation. *Development*. 1992; 114: 521-532.
2. DVORAK H F, DETMAR M, CLAFFEY K P, NAGY J A, VAN DE WATER L, SENGGER D R: Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: An important mediator of angiogenesis in malignancy and inflammation. *Int Arch Allergy Immunol*. 1995; 107: 233-235.
3. SHWEIKI D, ITIN A, SOFFER D, KESHET E: Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature*. 1992; 359: 843-845.

4. GOLDMAN C K, BHARARA S, PALMER C A, VITEK J, TSAI J, WEISS H L, GILLESPIE G Y: Brain edema in meningiomas is associated with increased vascular endothelial growth factor expression. *Neurosurgery*. 1997; 40:1269-1277.
5. KALKANIS S N, CARROLL R S, ZHANG J, ZAMANI A A, BLACK P M: Correlation of vascular endothelial growth factor messenger RNA expression with peritumoral vasogenic cerebral edema in meningiomas. *J Neurosurg*. 1996; 85: 1095-1101.
6. PROVIAS J, CLAFFEY K, DEL AGUILA L, LAU N, FELDKAMP M, GUHA A: Meningiomas: Role of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in angiogenesis and peritumoral edema. *Neurosurgery*. 1997; 40: 1016-1026.
7. STRUGAR J G, CRISCUOLO G R, ROTHBART D, HARRINGTON W N: Vascular endothelial growth/permeability factor expression in human glioma specimens: correlation with vasogenic brain edema and tumor-associated cysts. *J Neurosurg*. 1995; 83: 682-689.
8. STRUGAR J G, ROTHBART D, HARRINGTON W, CRISCUOLO G R: Vascular permeability factor in brain metastases: correlation with vasogenic brain edema and tumor angiogenesis. *J Neurosurg*. 1994; 81: 560-566.
9. KALARIA R N, COHEN D L, AL-MUDALLAL A S, LUST W D, PREMKUMAR D R D: VEGF/PVF expression in ischemic brain injury and human degenerative disorders. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1995; 15: S 599.
10. KOVÁCS Z, IKEZAKI K, SAMOTO K, INAMURAT, FUKUI M: VEGF and flt. Expression time kinetics in rat brain infarct. *Stroke*. 1996; 27: 1865-1873.
11. NAG S, TAKAHASHI J L, KILTY D W: Role of vascular endothelial growth factor in blood-brain barrier breakdown and angiogenesis in brain trauma. *J Neuro-pathol Exp Neurol*. 1997; 56: 912-921.
12. VAQUERO J, ZURITA M, OYA, S. Expression of vascular permeability factor in reactive astrocytes surrounding malignant gliomas. *Neuropath Appl Neuro*. 2002; 28: 339-341.
13. VAQUERO J, OYA S, RAMIRO M J: Experimental traumatic effects about myelinated fibers in the spinal cord. *Invest Clin (Maracaibo)*. 1976; 17: 115-121.
14. TATOR C H, DEECKE L. Value of normothermic perfusion, hypothermic perfusion, and durotomy in the treatment of experimental acute spinal cord trauma. *J Neurosurg*. 1973; 39:52-64.
15. MURATA T, NAKAGAWA K, KHALIL A, ISHIBASHI T, INOMATA H, SUEISHI K: The relation between expression of vascular endothelial growth factor and breakdown of the blood-retinal barrier in diabetic rat retinas. *Lab Invest*. 1996; 74: 819-825.
16. ZURITA M, VAQUERO J, OYA S, MORALES C. Effects of dexamethasone on apoptosis-related cell death after spinal cord injury. *J. Neurosurg. (Spine 1)*. 2002; 96: 83-89.

Diagnóstico del síndrome metabólico a través de la vigilancia de la salud

Diagnosis of metabolic syndrome in health work

¹ Servicio de Prevención y Salud Laboral
Diputación Provincial de Cádiz

² Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario de Puerto Real
Cádiz

Ares Camerino A.¹
Sainz Vera B.²
Marchena Aparicio J. C.¹
Soto Pino M. L.¹
Suárez Collantes M.¹

RESUMEN

Introducción: El síndrome metabólico (SM) se caracteriza por la intolerancia a la glucosa, dislipemia, obesidad e hipertensión arterial. Su importancia radica en que las personas que lo padecen tienen un mayor riesgo de eventos coronarios a 10 años vista. En determinadas poblaciones presenta una alta prevalencia, que llega hasta casi el 20%.

Objetivos: Conocer la prevalencia del SM entre los trabajadores de una empresa de Administración Local.

Metodología: Con una población de 1500 trabajadores, se analizaron los resultados de 276 reconocimientos realizados en el segundo semestre de 2002 (139 mujeres y 137 hombres). Se estudiaron las siguientes variables: glucemia, triglicéridos, colesterol HDL, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), tensión arterial sistólica (TAS) y tensión arterial diastólica (TAD). Se utilizó el algoritmo propuesto por el Grupo Latino Americano de la Oficina Internacional de Información de Lípidos (ILIB-LA). Los cálculos estadísticos se realizaron con el programa Stagraphics Plus.

Resultados: La prevalencia del SM fue del 10,14%, existiendo un claro predominio en el sexo masculino, 16,87% en hombres y 3,59% en mujeres. La media de glucemia fue de 86,05 mg/dl (DS 17,03), los triglicéridos 109,24 mg/dl (DS 83,67), el colesterol HDL 56,70 mg/dl (DS 15,33), el IMC 26,38 Kg/m², TAS 120,50 mm Hg y la TAD 79,09 mm Hg. Existía una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de glucemia y el colesterol, y entre los niveles de triglicéridos y el colesterol HDL.

Conclusiones: Alta prevalencia del SM entre la población masculina estudiada.

Palabras clave: Síndrome Metabólico.

Ares Camerino A, Sainz Vera B, Marchena Aparicio J C,
Soto Pino M L, Suárez Collantes M
Diagnóstico del síndrome metabólico a través de la
vigilancia de la salud
Mapfre Medicina, 2004; 15: 266-272

Correspondencia:

A. Ares Camerino
Servicio de Prevención y Salud Laboral
Diputación de Cádiz
Plaza de España, s/n
11006 Cádiz
E-mail: aares@dipucadiz.es

ABSTRACT

Introduction: The metabolic syndrome (SM) characterizes for the intolerance to the glucose, dislipemia, obesity and arterial hypertension. His importance takes root in that the persons who endure it have a major risk of coronary events to 10 years dress. In certain populations he/she presents a discharge prevalence, that bequeaths up to almost 20%.

Objective: To know the prevalence of the SM among the workers of a company of Local Administration.

Methodology: With a population of 1500 workers, there were analysed the results of 276 recognitions realized in the second semester of 2002 (139 women and 137 men). The following variables were studied: glucose, triglycerides, cholesterol HDL, weight, height, index of corporal mass (IMC), arterial tension systolic (TAS) and arterial tension diastolic (TAD). There was in use the algorithm proposed by the Latin American Group of the International Office of Lipidos's Information (ILIB - LA). The statistical calculations fulfilled with the program Stagraphics Plus.

Results: The prevalence of the SM was 10,14%, existing a clear predominance in the male, 16,87% in men and 3,59% in women. The average of glucose was of 86,05 mg/dl (DS 17,03), the triglycerides 109,24 mg/dl (DS 83,67), the cholesterol HDL 56,70 mg/dl (DS 15,33), the IMC 26,38 Kg/m², TAS 120,50 mm Hg and TAD 79,09 mm Hg. A statistically significant correlation existed among the levels of glucose and the cholesterol, and among the levels of triglycerides and the cholesterol HDL.

Conclusions: Discharge prevalence of the SM among the masculine population.

Key words: Metabolic syndrome.

Ares Camerino A, Sainz Vera B, Marchena Aparicio J C,
Soto Pino M L, Suárez Collantes M
Diagnosis of metabolic syndrome
in health work
Mapfre Medicina, 2004; 15: 266-272

Fecha de recepción: 26 de enero de 2004

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM) fue descrito inicialmente como síndrome X por Reaven hace 15 años (1), aunque antes varios autores venían advirtiendo sobre el riesgo cardiovascular que implicaba tener dislipemia, obesidad, hipertensión arterial e intolerancia a la glucosa, por lo que llegó a llamarse el «cuarteto de la muerte». Sin embargo fue el grupo de Reaven el que confirmó la asociación de estas alteraciones metabólicas con la resistencia a la insulina, inclusive en personas aparentemente sanas y delgadas (2).

El SM se identifica por la presencia en un mismo paciente de varios de los problemas relacionados con un estado de resistencia a la insulina de origen genético que, probablemente, es la principal causa del problema.

Hace unos años la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó los criterios necesarios para poder hacer el diagnóstico de SM (3). Tabla I.

La importancia del SM se fundamenta en que las personas que lo padecen tienen un riesgo,

TABLA I. Parámetros propuestos por la OMS para el diagnóstico de Síndrome Metabólico. Se considera el diagnóstico si existe al menos uno de los principales y al menos dos de los demás

Parámetros principales	Definición
Alteración de la glucemia	Glucemia en ayunas superior a 110 mg/dl y/o dos horas de postcarga > 140 mg/dl
Resistencia a la insulina	Captación de glucosa por debajo del percentil 25 en clamp euglicémico-hiperinsulinémico
Otros parámetros	
Hipertensión arterial	TA > 140/90 mm Hg
Dislipemia	Triglicéridos > 150 mg/dl y/o colesterol HDL < 35/39 mg/dl en Hombre/Mujer
Obesidad	Índice de cintura/cadera > 0,9/0,85 en Hombre/Mujer y/o IMC > 30 kg/m ²
Microalbuminuria	Excreción en primera orina 20 mg/g creatinina

que puede oscilar entre un 10% y un 20% de desarrollar un proceso coronario agudo en un período de 10 años (4, 5). El SM, como tal, ha sido considerado como una entidad independiente, mas allá de los factores de riesgo que lo componen (hipertrigliceridemia, obesidad, colesterol HDL, intolerancia a la glucosa e hipertensión arterial) por el National Cholesterol Education Program (NCEP) en su tercera revisión (6). Tabla II.

El Grupo Latino Americano de la Oficina Internacional de Información de Lípidos (ILIB-LA)

TABLA II. Parámetros propuestos por National Cholesterol Education Program (NCEP) para el diagnóstico de Síndrome Metabólico. Se considera el diagnóstico se existe al menos tres de los siguientes criterios

Criterios	Definición
Alteración de la glucemia	Glucemia en ayunas > 110 mg/dl
Obesidad abdominal	Perímetro de la cintura > 102 cm
Dislipemia	Triglicéridos > 150 mg/dl Colesterol HDL < 40 mg/dl
Hipertensión arterial	TA > 130/85 mm Hg o Tratamiento antihipertensivo

ha incluido en sus guías para el diagnóstico y manejo de las dislipemias la propuesta de que toda persona con SM deba ser considerada en la categoría de riesgo moderado, y por lo tanto deba mantener sus niveles de lípidos acordes con las propuestas realizadas para dicha categoría. Tabla III.

El estudio Kuopio Herat Disease Risk Factors Study realizado entre varones finlandeses, de 40 a 60 años, sin enfermedad cardiovascular conocida, y que fueron seguidos durante 14 años, demuestra que los varones con SM tenían un riesgo entre 3 y 4 veces mayor de una muerte coronaria que los pacientes sin dicho síndrome, después de aplicar factores de corrección. En general el riesgo de muerte cardiovascular se incrementa entre 2,6 y 3 veces (7).

Expertos del Quebec Heart Institute (Canada) sugieren que el riesgo de patología cardíaca isquémica asociado con bajos niveles de colesterol HDL se vincula, por lo menos parcialmente,

TABLA III. Parámetros propuestos por el Grupo Latino Americano de la Oficina Internacional de Información de Lípidos (ILIB-LA) para el diagnóstico de Síndrome Metabólico. Se considera el diagnóstico cuando existe la suma de tres o mas puntos

Criterio	Definición	Puntos
Alteración de la glucemia	Glucemia en ayunas > 110 mg/dl ó dos horas postcarga de glucosa > 140 mg/dl	2
Hipertensión arterial	Tensión arterial > 130/85 mm Hg	1
Hipertrigliceridemia	Triglicéridos > 150 mg/dl	1
Colesterol HDL bajo	Colesterol HDL < 40 mg/dl en hombres o colesterol HDL < 50 mg/dl en mujeres	1
Obesidad de predominio abdominal	Relación cintura/cadera > 0,9 en hombres ó 0,85 en mujeres ó IMC > 30 kg/m ²	1

con el número de elementos del SM presentes en un individuo dado (8).

Estos estudios, y otro realizado por la Universidad de Texas coinciden en conferir a la obesidad/sobrepeso un incremento sustancial de problemas coronarios en pacientes afectados de síndrome metabólico (9).

Recientemente, las autoridades sanitarias de Estados Unidos, a través de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) han alertado de que el exceso de peso era el segundo problema de salud pública de ese país. Se calcula que el 22% de la población estadounidense podría estar afectada del SM, los más afectados serían las personas mayores, 60-69 años (prevalencia del SM del 43,5%).

Sattar y cols, aplicando los criterios del SM del NCEP, usaron los datos del estudio WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) en el que participaron 6595 varones, y donde se encontró una prevalencia de dicho SM en el 26,2% de la población estudiada (10).

En la actualidad los estudios más importantes de prevención primaria de la cardiopatía is-

quémica son cinco: el Lipids Reserach Clinics Coronary Prevention Trial (LRC-CPPT, 1984) (11), el Helsinki Herat Study (HHS, 1987) (12), el West Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS, 1995) (13), el Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS, 1998) (14) y el Herat Protection Study (HPS, 2002) (15), este último incluye a pacientes con y sin enfermedad coronaria.

Sin embargo, los criterios de inclusión de los diferentes estudios, con frecuencia, no se adaptan a la población general, y se circunscriben normalmente a los pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular (16).

Con estos antecedentes desde los Servicios de Salud Laboral se puede realizar una importante labor preventiva en el diagnóstico del Síndrome Metabólico, ya que para ello no se precisan de costosos ni sofisticados medios diagnósticos. Igualmente entre nuestros trabajadores podemos realizar campañas de prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares, tan importantes entre las causas de mortalidad en nuestro país. La cardiopatía isquémica en España constituyó en el año 1998 la primera causa de muerte en los varones y la tercera en las mujeres (17).

Aunque recientemente autores de prestigio están planteando dudas sobre la utilidad de la prevención primaria en la población general (18).

Con estos antecedentes el Servicio de Prevención y Salud Laboral de la Diputación de Cádiz se plantea conocer la Prevalencia del Síndrome Metabólico entre los trabajadores de esta Corporación Local.

MATERIAL Y MÉTODO

El presente es un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal de prevalencia de enfermedad. La población diana objeto del estudio fueron los trabajadores de la Diputación Provincial de Cádiz que se realizaron vigilancia periódica de la salud durante el segundo semestre del año 2002.

Del total de los trabajadores de la Diputación Provincial de Cádiz, alrededor de 1500 distribuidos por los diferentes centros de trabajo dependientes de esta Corporación por toda la provincia, participaron en el estudio un total de 276 (139 hombres y 137 mujeres) con una distribu-

ción por sexos similar al universo del estudio.

De los datos disponibles de la Vigilancia de la Salud se recogieron los siguientes datos: socio-demográficos (edad, sexo), clínicos (cifras de glucemia basal, colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos), peso, talla, índice de masa corporal (IMC) en Kg/m², tensión arterial sistólica (TAS) y tensión arterial diastólica (TAD).

Para el diagnóstico de Síndrome Metabólico se utilizaron los criterios establecidos por Grupo Latino Americano de la Oficina Internacional de Información de Lípidos (ILIB-LA) Tabla III.

El análisis estadístico se realizó utilizando el Programa Stagraphics Plus.

RESULTADOS

Se revisaron las 276 historias de los trabajadores que se habían realizado la vigilancia periódica de la salud durante el segundo semestre del año 2002. Su distribución por sexos fue prácticamente del 50%.

Los valores medios de las variables estudiadas se exponen en la TABLA IV. El valor medio de glucemia fue de 86,05 mg/dl y el de los triglicéridos fue de 109,24 mg/dl. El valor medio de colesterol HDL fue de 56,70 mg/dl. La media de la Tensión Arterial Sistólica fue de 120,50 mm Hg y de la Tensión Arterial Diastólica de 79,07 mm Hg. La media del Índice de Masa Corporal fue de 26,38 Kg/m².

La distribución de las variables que conforman el diagnóstico de Síndrome Metabólico por sexos se exponen en la TABLA V. Caben destacar los siguientes datos: La prevalencia de la Obesidad (IMC > 30) fue del 17,03%, con un discreto predominio en sexo masculino,

19,70% frente al 14,39% en el femenino. Con respecto a las cifras de glucemia basal elevada (> 110 mg/dl) la prevalencia fue del 5,80%, con un claro predominio en los hombres 8,03%, frente al 3,59% en las mujeres, en este caso si existía significación estadística (chi cuadrado p < 0,05). En cuanto a las cifras de triglicéridos elevadas (> 150 mg/dl) la prevalencia fue del 16,30%, existiendo un claro predominio masculino, 24,82% en hombres frente al 7,91% en mujeres, en este caso existía una clara significación estadística (chi cuadrado p < 0,01). En relación con las cifras de colesterol HDL (< 40 mg/dl en hombres y 50 mg/dl en mujeres) la prevalencia fue del 11,23%. De todas las variables estudiadas en esta es donde existía la mas clara diferencia por sexo, 21,17% en hombres, frente al 1,44% en mujeres (chi cuadrado p < 0,001). En cuanto al diagnóstico de hipertensión arterial (Tensión arterial sistólica > 130 mm Hg y/o Tensión arterial diastólica 85 mm Hg) la prevalencia en la población estudiada fue del 28,26%, existiendo un predominio por el sexo masculino, 38,69% en varones frente al 17,98% en mujeres (chi cuadrado p < 0,05).

En cuanto al diagnóstico de global de Síndrome Metabólico su prevalencia en la población laboral estudiada fue de 10,14%, existiendo un claro predominio por el sexo masculino, 16,87%, frente al 3,59% en el sexo femenino (chi cuadrado p < 0,01)

Intentando correlacionar las distintas variables que conforman el Síndrome Metabólico entre sí mediante rectas de regresión se hallaron significación estadísticas entre las siguientes: Glucemia y Colesterol HDL con 95% de confianza (a mayor cifra de glucemia menor valor de colesterol HDL); Glucemia y Triglicéridos con 95 % de confianza (a mayor cifra de glucemia mayor cifra de triglicéridos); Triglicéridos y Colesterol

TABLA IV. Valores medios de las variables estudiadas. Síndrome Metabólico. Media, desviación estandar, Percentil 25, 50, 75

Variable	Media	DS	P25	P50	P75
Glucemia	86,05 mg/dl	17,03	79	86	66
Triglicéridos	109,24 mg/dl	83,67	62	85	126
Colesterol HDL	56,70 mg/dl	15,33	45	54	66
IMC	26,38 Kg/m ²	4,25	23,19	26,33	28,59
TAS	120,50 mm Hg	14,55	110	120	130
TAD	79,07 mm Hg	11,40	70	80	90

TABLA V. Prevalencia de las variables estudiadas por sexos. Síndrome Metabólico. Significación estadística chi-cuadrado

Variable	Hombre	Mujer	Global	Chi Cuadrado
Obesidad IMC > 30	19,70%	14,39%	17,03%	
Glucemia > 110 mg/dl	8,03%	3,59%	5,80%	P < 0,05
Triglicéridos > 150 mg/dl	24,82%	7,91%	16,30%	P < 0,01
Colesterol HDL < 40 Hombres y < 50 Mujeres	21,17%	1,44%	11,23%	P < 0,001
TA > 130/85 mm Hg	38,69%	17,98%	28,26%	P < 0,05

HDL con 95 % de confianza (a mayor cifra de triglicéridos menor cifra de Colesterol HDL).

DISCUSIÓN

El síndrome metabólico afecta en mayor medida a las mujeres en la mayor parte de los estudios realizados. Algunos autores lo han querido definir como prediabetes, pero la Organización Mundial de la Salud considera en esta categoría a los que han desarrollado la enfermedad, siempre que la causa sea la resistencia insulínica (3).

Los datos de nuestro estudio coinciden con otros realizados en cuanto al porcentaje de prevalencia, si bien en el nuestro es claro el predominio en el sexo masculino.

Todos los expertos coinciden en la importancia del Síndrome Metabólico en cuanto al desarrollo de la enfermedad cardiovascular y de la diabetes tipo 2. El sobrepeso y el sedentarismo son los responsables de que el SM sea cada vez más frecuente. Su identificación precoz y tratamiento adecuado, así como su prevención son de gran importancia para el médico y para el gestor sanitario (7).

Estudios recientes aportan datos que hacen valorar cada vez con más consistencia la base genética del Síndrome Metabólico (19). En nuestro país se publicó hace unos años un estudio que destacaba que los familiares de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 presentaban un predominio más elevado de síndrome metabólico (20).

Recientemente se ha venido a incluir un nuevo factor de riesgo de enfermedad coronaria en los pacientes que padecen síndrome metabólico, me refiero a los niveles sanguíneos de pro-

teína C reactiva PCR (factor inespecífico de inflamación). Estudios relacionan los niveles elevado de PCR con el doble de riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con síndrome metabólico (10, 21). El Comité de Expertos de la Asociación Americana del Corazón y del Centro de Control y Prevención de Enfermedades han señalado que los niveles de PCR en sangre pueden ser un marcador de riesgo independiente, aunque reconocen que no existe la suficiente evidencia, por ello, recomienda llevar a cabo ensayos clínicos que evalúen realmente el papel de la PCR.

Un estudio, similar al nuestro, realizado en Andalucía, en una población general, concluía que por encima de los 45 años solamente estaban libres de factores relacionados con el síndrome metabólico el 10% de la población (22).

Los Servicios de Salud Laboral deben realizar, no sólo la vigilancia de la salud para los factores de riesgo inherentes al trabajo, sino también vigilar y controlar los factores cardiovasculares. Sin necesidad de disponer de importantes recursos económicos podemos realizar una importante labor preventiva. Es nuestra obligación realizar una valoración del riesgo coronario de los trabajadores.

Recientemente se han publicado las tablas de Framingham calibradas para la población española basándose en los datos de prevalencia de los factores de riesgo y las tasas de acontecimientos coronarios de la población de Gerona (población de referencia). Estas tablas calculan el riesgo coronario total, que es globalmente, 2,3 veces inferior a las de Framingham (23). Esto mismo ocurre con un estudio sobre muerte coronaria y cerebrovascular realizado en 12 países europeos, con baja y alta incidencia de cardiopatía isquémica (24).

La Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFyC), a través de sus grupos de expertos del PAPPs (Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud) recomienda, con carácter prioritario, realizar actividades preventivas cardiovasculares en atención primaria, y en otros ámbitos de actuación, como podría ser la Unidades de Salud Laboral (25).

En la valoración del riesgo cardiovascular podemos recomendar actuaciones concretas, referidas a modificación de estilos de vida (obesidad, sedentarismo, consumo de tabaco, etc) o incluso recomendar el inicio de algún tratamiento (antihipertensivo, hipolipemiante, antiagregante, etc). El Consenso Europeo recomienda iniciar tratamiento farmacológico cuando el riesgo cardiovascular a los 10 años supere el 20% (26).

A modo de conclusión recomendamos la detección precoz del Síndrome Metabólico entre nuestros trabajadores, así como del resto de factores de riesgo que intervienen en la génesis de la enfermedad cardiovascular y que se pueden prevenir de manera sencilla.

BIBLIOGRAFÍA

- REAVEN G M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595-1607.
- ZAVARONI I, BONORA E, PAGLIARA M, et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med*. 1989; 320: 702-706.
- WHO consultation: definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, WHO/NCD(NCS/99, 2: 31-33.
- HAFFAER S M. Epidemiology of insulin resistance and its relation to coronary artery disease. *Am. J. Cardiol*. 1999; 84: 11-14.
- LEMPIAINEN P, MYKKANEN L, PYORALA K, LAAKSO M, KUUSISTO J. Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly non diabetic men. *Circulation*. 1999, 100:123-128.
- Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2486-97.
- LAKKA HM, LAAKSONEN DE, LAKKA TA et al. The Metabolic Syndrome and total and cardiovascular disease mortality. *JAMA*. 2002; 288: 2709-2716.
- EASD 2002; 38th EASD. Annual Meetings. Budapest (Hungria) 1-5 septiembre 2002.
- GRUNDY S M. Obesity, Metabolic Syndrome and Atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105: 2696-2698.
- SATTAR N, GAW A, SCHERBAKOVA O, et al. Metabolic Syndrome with and without C-reactive protein as a predictor coronary disease and diabetes in The West Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation online*. <http://circ.ahajournals.com>.
- Lipids Reserach Clinics Program. The Lipids Reserach Clinics Coronary Prevention Trial results. (I) Reduction in incidence of coronay heart disease. *JAMA*. 1984; 251: 351-64.
- FRICK M H, ELO O, et al. Helsinki Heart Study : Primary Prevention Trial with Gemfibrozil in Middle-Aged Men with Dislipemia. *N. Engl J Med*. 1987; 317: 1237-45.
- SHEPERD J, COBBE S M, FORD I, et al. For the Wets Scotland Coronary Prevention Study: Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hipercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1301-7.
- DOWNS J R, CLEARFIELD M, WEIS S, et al. Primary Prevention of Acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA*. 1998;279:1615-22.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 7-22.
- HERVAS ANGULO A, LACOSTA RAMÍREZ U, BRUGAROLAS BRUFAU C Y DÍEZ ESPINO J. Aplicabilidad en una comunidad (validez externa) de los estudios de prevención primaria de hipercolesterolemia. *Atención Primaria*. 2003; 32(9): 505-8.
- LLACER A, FERNÁNDEZ CUENCA R, MATÍNEZ ARAGÓN M V. Mortalidad en España en 1998. Evolución en la década 1989-1998 (1). Principales causas de muerte y de años potenciales de vida perdidos. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 2001; 9:242-8.
- Primary prevention of Coronary Herat Disease. Where do we go from here? (editorial) *Arch Intern Med*. 2001; 161: 922-4.
- <http://www.americanheart.org>.
- CAMPS I, BIARNES J, FERNÁNDEZ-REAL M, SOLER J, FERNÁNDEZ M, IUSA R. Resistencia a la insulina y síndrome metabólico en familiares de primer grado de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Medicina Clínica*. 1999. vol 112 (8): 281-284.
- RICKER P M. *Circulation online*. <http://www.circ.aha-journals.org>.
- ROJO G, ESTÉVEZ A, et al. Prevalencia de obesidad y síndrome metabólico en la población del Bajo Guadalorce (Suroeste de Andalucía). *IV Congreso Nacional de la SEEDO*, 2002.
- MARRUGAT J, SOLANAS R, D'AGOSTINO R, SULLIVAN L, ORDOVAS J, CORDÓN F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la Ecuación de Framingham calibrada. *Revista Española de Cardiología*. 2003; 56:253-261.
- PYÖRÄLÄ K, FITZGERALD A P, SANS S, MENOTI A, DE BACKER G, et al. estimation of ten-years risks of

fatal cardiovascular disease in Europe: The Score Project. *Eur Heart J.* 2003; 24: 987-1003.

25. VILLAR ÁLVAREZ F, et al. Actividades Preventivas Cardiovasculares en Atención Primaria. *Atención Primaria.* 2003 (vol 32 suplemento 2): 15-29.
26. MAIQUES GALÁN A, VILLAR ÁLVAREZ F, LLOR VILA C, TORCAL LAGUNA J. El riesgo coronario en Espa-

ña y el tratamiento con fármacos hipolipemiantes. *Atención Primaria.* 2003; 2 (7): 420-422.

27. HERVAS ANGULO A, et al. Aplicabilidad en una comunidad (validez externa) de los estudios de prevención primaria de hipercolesterolemia. *Atención Primaria.* 2003; 32 (9): 505-508.

IV
SYMPOSIUM
INTERNACIONAL

Madrid
3, 4, 5 febrero
2005

**Dermatitis de Contacto,
Dermatosis Profesionales,
Medio Ambiente y Látex**

Palacio de Congresos de Madrid

P.º de la Castellana, 99

El Symposium está dirigido a dermatólogos, médicos de empresa o del trabajo, alergólogos, higienistas, prevenciónistas, personal de mutuas, así como los médicos evaluadores de las enfermedades profesionales.

El Dr. D. Luís Conde-Salazar Gómez será su director, estando además avalado por la AEDV, y cuya Secretaría Técnica la podemos encontrar en www.grupoaulamedica.com, que es la dirección del Grupo Aula Médica, prestigiosa editorial que cuenta con una experiencia de más de treinta años en el sector.

Entre las Conferencias Magistrales destacarán las relacionadas con el Ambiente laboral y dermatología, las de epidemiología de las dermatosis profesionales, las dermatosis profesionales en manipuladores de alimentos, las afecciones cutáneas por baja humedad, los nuevos conocimientos sobre la irritación cutánea y su efecto en el mundo del trabajo, etc.

Así mismo durante el desarrollo del Symposium también se hará una puesta al día de 26 temas relacionados con la dermatología y el trabajo.

La clausura tendrá lugar el 5 de febrero a las 13:30 horas. Este día se dedicará en exclusiva a tratar un interesante tema: el Látex, tanto a través de ponencias como mesas redondas.

Organización y Secretaría Técnica



Paseo del Pintor Rosales, 26 • 28008 MADRID
Tel.: 91 542 09 55 • Fax: 91 559 51 72
www.grupoaulamedica.com
congresos@grupoaulamedica.com

Factores implicados en la ausencia de regeneración axonal en el sistema nervioso central adulto: la conexión entorrino-hipocámpica como modelo experimental

Factors involved in the failure of axonal regeneration in the central nervous system: the entorhino-hippocampal pathway as a model

Departamento de Biología Celular
Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona
Universidad de Barcelona

Solé M.
Martínez A.
Soriano E.
Del Río J. A.*

RESUMEN

El sistema nervioso central (CNS) muestra una ausencia completa de regeneración axonal después de una lesión en contraste al sistema nervioso periférico (PNS). Muchos estudios han indicado que la pérdida de regeneración en el CNS se debe a la creación de un ambiente hostil al crecimiento axonal más que a una incapacidad intrínseca de la neurona lesionada a recrear su axón después del trauma. No obstante, cuando se provee a las neuronas lesionadas del CNS con factores apropiados o modificamos el ambiente inhibitorio que las rodea, pueden recrear sus axones y establecer contactos sinápticos funcionales con las células diana. Algunos estudios han indicado que algunas conexiones del CNS no muestran esta potencialidad regenerativa, como por ejemplo la conexión entorrino-hipocámpica (EHC). En el presente estudio hemos analizado el uso potencial de las células presentes en el hipocampo responsables del desarrollo de la EHC como promotores de regeneración axonal en el adulto. Para llevar a término este estudio hemos empleado cultivos organotípicos entorrino-hipocámpicos y un modelo de lesión por axotomía *in vitro*. Este tipo de cultivo muestra un crecimiento organizado y una diferenciación histológica y citológica importante debido al mantenimiento de un número elevado de relaciones intercelulares intrínsecas. Nuestros resultados demuestran que las neuronas pioneras de la conexión EHC: las células de Cajal-Retzius, presentes durante el desarrollo perinatal en la zona de terminación de los axones entorrinales, tienen la capacidad de recrear los axones lesionados del córtex entorrinal.

Palabras clave: Regeneración axonal, axotomía experimental, conexión entorrino-hipocámpica, microscopía electrónica.

Solé M, Martínez A, Soriano E, Del Río J A
Factores implicados en la ausencia de regeneración axonal en el sistema nervioso central adulto: la conexión entorrino-hipocámpica como modelo experimental
Mapfre Medicina, 2004; 15: 273-284

Correspondencia:

José A. del Río
Desarrollo y Regeneración del Sistema Nervioso
Departamento de Biología Celular
Parque Científico de Barcelona-I.R.B.B.
Universidad de Barcelona
Josep Samitier, 1-5
08028 BARCELONA
E-mail: jario@pcb.ub.es

ABSTRACT

It is well known from the early anatomical studies, that the Central Nervous System (CNS) shows a virtual absence of axonal regeneration in contrast to the peripheral nervous system (PNS). Many studies have suggested that the regeneration failure in the CNS is most likely due to an inhospitable environment rather than to an intrinsic incapability of neurites to regrow after axotomy. Thus, when provided with appropriate trophic factors or a suitable environment, injured CNS neurons can regrow their axons and establish functional synaptic contacts with cells in the target area. Nevertheless, several studies illustrated that other CNS projection pathways do not display this potential of regeneration after lesion as for example the entorhino-hippocampal connection (EHC). In the present study we address the potential of factors residing in the developing hippocampus as promoters of axonal regeneration by using organotypic slice culture approaches. This culture method displays an organized growth, with progressive histological and cytological differentiation, due to the maintenance of significant intercellular relationships. Our results demonstrate that pioneer neurons of the EHC: the Cajal-Retzius cells, which reside in the termination field of the entorhino-hippocampal fibers could restore the damaged EHC in the adult.

Key words: Axonal regeneration, experimental axotomy, entorhino-hippocampal pathway, electron microscopy.

Solé M, Martínez A, Soriano E, Del Río J A
Factors involved in the failure of axonal regeneration in the central nervous system: the entorhino-hippocampal pathway as a model
Mapfre Medicina, 2004; 15: 273-284

Fecha de recepción: 2 de julio de 2003

Trabajo realizado con una Beca de Investigación de la Fundación MAPFRE MEDICINA

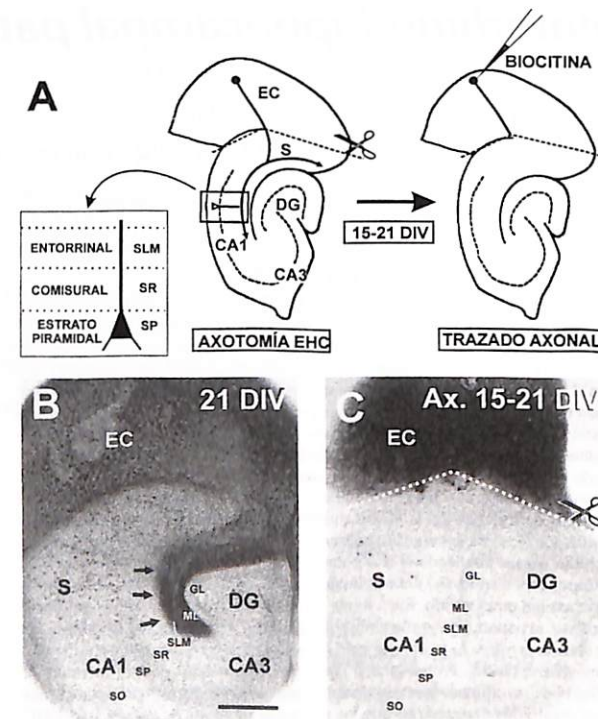
INTRODUCCIÓN

El desarrollo de las conexiones neuronales es un proceso complejo que requiere los efectos coordinados de numerosas señales de guía axonal (quimioattractivos y repulsivos) que actúan en fases concretas del desarrollo neural. Durante los últimos años se han descrito un gran número de estas señales en el sistema nervioso central (CNS) y periférico (PNS) (25). Por ejemplo, el factor quimioattractivo Netrina I interviene activamente en el desarrollo de las conexiones comisurales de la médula espinal (10). Por el contrario, la semaforina IIIA induce una respuesta quimiorepulsiva sobre grupos concretos de axones durante el desarrollo prenatal (14). Muchos de estos factores se generan en poblaciones neuronales transitorias que se localizan en la zona diana de la conexión (por ejemplo, las células de la placa del suelo *floor plate* se localizan en la porción ventral de la médula espinal y secretan Netrina 1, en el lugar de tránsito de las conexiones comisurales (10, 25).

Durante el desarrollo de la arcuocorteza, los axones del córtex entorrinal y las fibras comisurales/asociacionales contactan de forma específica en segmentos dendríticos diferentes de las neuronas principales del hipocampo propio y el giro dentado (células piramidales y granulares respectivamente, Figura 1A). Estos aferentes muestran esta elevada especificidad postsináptica desde etapas muy tempranas de su desarrollo ya que alcanzan su estrato diana desde las primeras fases del mismo (24). Este desarrollo orquestado sugiere la presencia de factores celulares y/o moleculares que regulen y guíen estos axones hasta su destino. En este sentido, estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que una población neuronal transitoria localizada en la zona marginal/estrato lacunoso molecular (zm/slm) del hipocampo (las células de Cajal-Retzius) es esencial para el correcto desarrollo de la conexión entorrino-hipocámpica (EHC) (1, 4, 24). Además, se ha demostrado recientemente que su eliminación selectiva *in vitro* con neurotoxinas (p.e., hidroxidopamina, OHDA) conduce a la ausencia de un desarrollo normal de la EHC ya que en estas condiciones los axones del córtex entorrinal no pueden entrar en el hipocampo (4).

Desde una perspectiva clínica, el CNS muestra una ausencia virtual de regeneración y plasticidad axonal tras una lesión en el adulto. Muchos estudios han sugerido que el fracaso de la

regeneración en el CNS es debido a la creación de un ambiente inhóspito al crecimiento axonal más que a una incapacidad intrínseca de la neurona lesionada para recrecer su axón después de la axotomía (7). No obstante, algunos estudios han propuesto que para la EHC, el estado de maduración del axón lesionado es el responsable de la ausencia de recrecimiento axonal (11). Así pues, las neuronas de la corteza entorrinal lesionadas solamente son capaces de recrecer su axón hacia su diana natural si la lesión se



produce en el animal joven (durante la primera semana de vida), no así en el adulto (11, 15, 26).

En los últimos años se han realizado esfuerzos importantes con el fin de desarrollar terapias reparadoras en el SNC lesionado. Por ejemplo, el trasplante de nervio periférico o células de Schwann (2, 12, 16, 20) o células de «glía envolvente» de bulbo olfativo (13, 17, 18, 19) promueven la reparación y regeneración nerviosa dependiendo del área adulta lesionada. Además, su uso combinado con la aplicación de anticuerpos bloqueantes (p.e., de derivados de mielina), factores de crecimiento neuronal o inhibidores de matriz extracelular (p.e., quelantes de hierro, 22) potencian el recrecimiento axonal y la sinaptogénesis (7).

En el presente estudio hemos abordado la aplicabilidad de una nueva estrategia de reparación neuronal. Hemos analizado el uso potencial de las células de la zm/slm del hipocampo (células de Cajal-Retzius) como promotores de la regeneración axonal de la EHC. Esta estrategia implica la utilización de las células responsables del desarrollo de una conexión para intentar repararla tras lesión en el adulto. Como modelo experimental de estudio empleamos cultivos organotípicos entorrino-hipocámpicos confeccionados a partir de rebanadas de tejido perinatal de ratón. Nuestros datos indican que este tipo de cultivo muestra un desarrollo organizado, con una progresiva diferenciación histológica y citológica que le convierte en un modelo idóneo. Además hemos podido comprobar que sufre alteraciones celulares y moleculares tras lesión similares a los modelos de lesión *in vivo*. De los resultados obtenidos podemos concluir que factores no identificados expresados por las células de Cajal-Retzius tienen la capacidad de inducir una recapitulación del programa de desarrollo en las neuronas lesionadas de la corteza entorrinal provocando el recrecimiento axonal y la sinaptogénesis.

MATERIALES Y MÉTODOS

Animales

Para la preparación de los cultivos organotípicos se emplearon un total de 500 ratones perinatales (P0-P1; P0 día de nacimiento) de la cepa OF-1 (CRIFFA, Lyon, Francia). Todas las manipulaciones de los animales de experimentación se

realizaron siguiendo los procedimientos experimentales aprobados por el Comité Ético de Experimentación Animal de la Universidad de Barcelona (CEEA) siguiendo la normativa Europea. Además, todo el personal de investigación que ha intervenido en el presente trabajo tiene la pertinente acreditación como personal investigador o experimentador de la Generalitat de Catalunya.

Cultivos organotípicos entorrino-hipocámpicos

Las crías de ratón fueron anestesiadas por hipotermia en hielo y decapitadas. Se practicó un corte a lo largo del eje rostrocaudal de la cabeza del animal separando el cráneo y exponiendo el cerebro. Con posterioridad, el cerebro se retiró de la cavidad craneal y se sumergió en una placa de Petri que contenía medio de disección (50% Medio mínimo esencial de Eagle (MEM), 25 mM HEPES, 2mM glutamina, pH 7,3). Se diseccionó el hipocampo con la corteza entorrinal adyacente y se cortaron en rebanadas de 325 mm de grosor en un seccionador de tejido fresco (McIlwain, Mickle Laboratory Eng, UK). Las rebanadas se recogieron en medio de disección fresco donde se separaron del resto de las meninges.

Las rebanadas se depositaron sobre la membrana de cestillos de cultivo Millicell (Millipore, con 0,4 mm de diámetro de poro (Millipore, Bedford, Massachusetts, USA) y se traspasaron a una placa de cultivo de 6 pocillos (Nunc, Roskilde, Dinamarca). El medio de cultivo consistió en 25% MEM, 25 mM HEPES, 25% solución salina de Hank's (HBBS), 25% suero de caballo, 2 mM glutamina y 0,044% NaHCO₃ (GIBCO Life Technologies, Merelbeke, Bélgica). El medio de cultivo se renovó cada 48 horas. En estas condiciones de incubación, el medio de cultivo envuelve ligeramente el cultivo organotípico en una fina interfase líquida que favorece el intercambio gaseoso (23). Un total de 178 cultivos organotípicos se elaboraron en el presente estudio.

Axotomía de la EHC *in vitro*

Después de 7, 15 o 21 días *in vitro* (DIV), la EHC se axotomizó con la ayuda de una aguja de tungsteno seccionando el cultivo a nivel de la sustancia blanca separando la corteza entorrinal del hipocampo (15, Figura 1A). Durante las 12

horas siguientes a la axotomía, se practicaron varios cambios de medio de cultivo para eliminar posibles restos celulares y mantener las condiciones del medio de cultivo lo más estables posibles. Los cultivos lesionados se dividieron en tres grupos: 1) análisis de la proliferación celular, 2) estudio de la reactividad glial y 3) evaluación de la regeneración axonal de la EHC con trazado anterógrado de biocitina.

Estudio de la proliferación celular *in vitro* tras axotomía de la EHC

Para determinar la proliferación celular en los cultivos organotípicos después de lesionar la EHC, los cultivos se incubaron con el análogo de la Timidina, 5'-Bromodeoxiuridina (BrdU, 3). Se realizó un único pulso de una hora con el análogo (1 mM disuelto en el medio de cultivo) durante el primer y el cuarto día post-lesión. Después de la incubación se renovó varias veces el medio de cultivo por medio fresco. Tres días después de la incubación con BrdU, los cultivos se fijaron con paraformaldehído tamponado (PFA) durante 15 minutos, y se procesaron para la detección inmunocitoquímica de la BrdU en cultivos organotípicos (3).

Detección de antígenos neuronales, gliales y derivados de la mielina en los cultivos organotípicos

En la Tabla I se describen los anticuerpos primarios empleados en este trabajo. Los cultivos destinados a la detección inmunocitoquímica se fijaron durante 1 hora con PFA al 1%. Después de varios lavados con PBS 0,1 M; pH 7,3, las secciones de 50 mm de grosor obtenidas por vibratomo fueron incubadas 48 horas a 4° C con uno de los anticuerpos primarios. Con posterioridad,

las secciones se incubaron con sus correspondientes anticuerpos secundarios biotinilados (cabra-anti-conejo o caballo-anti-ratón; dilución 1:200, 2 horas; Vector Labs) y después con streptavidina-peroxidasa (dilución 1:400, 2 horas; Amersham Biosciences, Buckinghamshire, UK). Todos los anticuerpos se diluyeron en PBS 0,1; gelatina 0,2 % conteniendo un 5 % de suero bovino fetal. La actividad peroxidasa se reveló con DAB 0,03% y agua oxigenada al 0,01%. Tras el revelado, los cortes se montaron sobre portaobjetos gelatinizados, se deshidrataron y montaron con Eukitt (Merck, Darmstadt, Alemania). Algunos cultivos se procesaron para el revelado histoquímico de la nucleótido difosfatasa (NDPasa; marcador microglial).

Experimentos de trasplante de tejido perinatal

Tras la axotomía de la EHC, los co-cultivos organotípicos destinados a trazado axonal se subdividieron en cuatro grupos experimentales. **Un primer grupo** de cultivos axotomizados a 7, 15 y 21 DIV se destinó al análisis del potencial intrínseco de regeneración de la EHP tras axotomía (n = 64). **Un segundo grupo** lesionado a 15 y 21 DIV se trasplantó en la zona de la lesión el mismo día del experimento con pequeños fragmentos de zml/slm microdisecionados a partir de hipocampos de animales recién nacidos (n = 36). **A un tercer grupo** lesionado a los 15 o 21 DIV se les retiró el hipocampo «maduro» de la membrana por aspiración y se restituyó con una rebanada de hipocampo «joven» (P0-P1) (n = 81). Finalmente a **un cuarto grupo** se retiró el hipocampo «maduro» por aspiración y se trasplantó con un hipocampo joven carente de zml/slm (n = 34). Después de la manipulación, los co-cultivos se mantuvieron *in vitro* durante 15 días y se analizó el estado de la EHC.

TABLA I

Anticuerpo	Antígeno reconocido	Dilución de uso	Casa comercial
BrdU	5'-Bromodeoxiuridina	1/100	Dakopatts, Glostrup, Dinamarca
CALR	Calretinina	1/2000	Swant Antibodies, Belinzona, Suiza
GFAP	Proteína ácida fibrilar Glial	1/2000	Dakopatts, Glostrup, Dinamarca
MAG	Glucoproteína asociada a la mielina	1/3000	Chemicon, Temecula, USA
NG2	Proteoglicano inhibidor oligodendroglial	1/2000	Chemicon, Temecula, USA

Listado de los anticuerpos empleados en el estudio. En cada caso se indica su origen comercial y su dilución de uso.

Análisis de la regeneración de la EHC con trazado axonal anterógrado con biocitina

Con tal de analizar el estado de la EHC en cada uno de los grupos experimentales, se depositó un cristal de biocitina sobre la corteza entorrinal del cultivo con la ayuda de una micropipeta de vidrio. Tras 12-24 horas *in vitro*, los co-cultivos se fijaron con Paraformaldehído (PFA) al 4 % en tampón fosfato 0,1 M (pH 7,3) durante 4 horas a 4 °C. Tras la fijación, los cultivos se desengancharon de la membrana, se englobaron en albúmina/gelatina al 1% y se cortaron con la ayuda de un vibratomo en secciones horizontales de 50 mm de grosor.

Las secciones obtenidas se lavaron brevemente con PBS 0,1 M y se permeabilizaron con dimetilsulfóxido (DMSO) al 40% en tampón fosfato 0,1 M (pH 7,3) durante 40 minutos. Tras la permeabilización, las secciones se incubaron por flotación con el complejo avidina-biotina-peroxidasa (ABC-elite complex) a la dilución indicada por el fabricante (Vector Labs). Después de la incubación, las secciones se revelaron con diaminobenzidina (DAB) al 0,03% y Agua Oxigenada al 0,01 %. En ocasiones, el revelado de la DAB se intensificó con Cloruro de Cobalto al 1% y Sulfato Amónico de Níquel al 1%. Con posterioridad, los cortes se montaron en portaobjetos gelatinizados, se deshidrataron, contrastaron con violeta de cresilo y se montaron finalmente con Eukitt (Merck). Algunos cultivos se procesaron para la detección inmunocitoquímica de la calretinina (CALR) un marcador de las células de Cajal-Retzius. Para los estudios de microscopía electrónica, las secciones trazadas con biocitina y reveladas con DAB se contrastaron con tetraóxido de osmio y se incluyeron en Araldita. Con posterioridad se obtuvieron secciones ultrafinas que se procesaron para su observación en los servicios científico técnicos de la Universidad de Barcelona.

RESULTADOS

Desarrollo de la conexión entorrino-hipocámpica *in vitro*

El desarrollo y maduración de la EHC en cultivos organotípicos y las funciones que juegan las células de Cajal-Retzius durante su desarrollo han sido analizados en estudios previos del grupo (4). Brevemente, el marcaje anterógrado con

biocitina mostró que tras 5-7 DIV, los axones de la corteza entorrinal inervan de forma específica el slm del hipocampo propio y la porción más externa del ml del giro dentado (Figura 1A-B). Esta distribución de los axones entorrinales se solapa plenamente con la localización de las células de Cajal-Retzius (identificadas con anticuerpos anti-CALR) en el hipocampo (no mostrado, ver (4) para detalles). Además, el estudio en microscopía electrónica en los cultivos doblemente marcados reveló la existencia de contactos sinápticos entre las neuronas de Cajal-Retzius y los axones de la corteza entorrinal *in vitro* (no mostrado).

Potencial regenerante de la EHC después de la axotomía experimental *in vitro*

Después de la sección de la EHC a los 15-21 DIV, solo 7 de un total de 24 cultivos mostraron la presencia de algún axón marcado con biocitina (n < 10) en el hipocampo 15 días después de la axotomía (Figura 1C, Tabla II). No obstante, ninguno de los axones inervó el slm/ml del hipocampo. Por el contrario, células del subiculum en número variable se marcaron en todos los cultivos lesionados del grupo 1. No se determinó la presencia de cavitación en la zona de la lesión y además como resultado de la misma se pudo constatar la presencia de engrosamientos terminales en los axones lesionados típicos de este tipo de lesiones (no mostrado). Por el contrario, si lesiones similares se realizan durante la primera

TABLA II

Experimento	N.º de cultivos	Regeneración positiva	Regeneración negativa
Axotomía 15-21 DIV sin trasplante	31	7 (22 %)	24 (76 %) **
Trasplante slm/ml	36	29 (80 %) **	7 (20 %)
Trasplante Hipocampo joven	81	56 (69 %) **	25 (31 %)
Trasplante hipocampo jovensin slm/ml	34	9 (26 %)	25 (74%) **

Resultados cuantitativos del estudio. La presencia de la slm/ml joven (en *graft* o en hipocampo completo) induce el crecimiento axonal de los axones del córtex entorrinal lesionados. La presencia de significación estadística se indica con dos asteriscos (**) ($p < 0,05$, ANOVA test)

semana *in vitro* (5-7 DIV), se obtiene un elevado porcentaje de regeneración de la EHC (85 %) con un patrón de distribución similar al control no lesionado. Esto nos indica que los factores responsables de la regeneración de la EHC están ausentes en el cultivo organotípico después de dos semanas *in vitro*.

Proliferación celular tras la axotomía de la EHC

Diversos estudios han demostrado que la lesión de la EHC *in vivo* induce proliferación celular en dos áreas: una zona de respuesta rápida (12-24 horas) se localiza en la propia lesión y conduce a la formación de la denominada cicatriz glial (6, 7). Una segunda zona proliferativa de aparición posterior (3-4 días) se localiza en la zona denervada del hipocampo y giro dentado, cuya función es la de fagocitar restos de los axones lesionados (9). En ambos casos, las células proliferantes corresponden a células gliales y meníngeas. La aplicación de la BrdU en los cultivos lesionados demostró que ambas zonas de proliferación se generaban en nuestro modelo de lesión (Figura 2). Así pues, 3 días después de la aplicación de la BrdU durante el primer día post-lesión se observó un número muy elevado de células BrdU-positivas en la zona de la sección mecánica (Figura 2B). La mayoría de las células BrdU-positivas se encontraban en la trayectoria de la lesión, para después disminuir en número radialmente hacia la corteza entorrinal y el hipocampo propio (Figura 2B). El marcaje con BrdU 4 días después de la lesión demostró una disminución importante en el número de células inmunoreactivas en la zona de la lesión y zonas adyacentes (Figura 2C); así como un incremento considerable en la zona denervada del hipocampo propio (no mostrado). Estos datos concuerdan plenamente con los resultados aportados en la literatura *in vivo* e indican que los factores inductores y moduladores de proliferación celular después de la lesión se mantienen *in vitro* en nuestro modelo experimental.

Inmunolocalización de células gliales y proteínas asociadas a la mielina tras la lesión de la EHC *in vitro*

La presencia de una cicatriz glial, con elevado contenido en células gliales (astroglía fundamentalmente) y derivados de la mielina y/o matriz extracelular, constituye una barrera física para el re-

crecimiento axonal en lesiones del SNC (6). Del conjunto de componentes derivados de la mielina, la glucoproteína asociada a la mielina o MAG ha sido propuesta, conjuntamente con el antígeno NI-250 (Nogo-A), como uno de los componentes con mayor poder inhibitorio (7, 8). Debido a que nuestro modelo de cultivo deriva de un animal recién nacido al que se lesiona y que por lo tanto puede presentar un grado de reactividad basal elevado, nos interesó determinar la distribución y morfología de las células gliales en cultivos control en las fechas a las que se axotomizará la EHC, para con posterioridad analizar sus posibles modificaciones tras la lesión (Figura 2).

Las células astrogliales (identificadas con la GFAP; Figura 2A), microgliales (no mostrado) y precursoras de oligodendroglía (NG2-positivas; no mostrado) cubren la práctica totalidad del cultivo control a los 15-21 DIV. No se observaron diferencias significativas en el número y la morfología de las poblaciones gliales *in vivo* e *in vitro* (Figura 2A), a excepción de un porcentaje reducido de células microgliales (10-15%) con morfología ameboide (no mostrado). 5 días después de la axotomía de la EHC a los 15-21 DIV, se observó un incremento importante en el número de células GFAP-positivas en la zona de la lesión (Figura 2D). Las células inmunoreactivas mostraron una hipertrofia celular acompañada de una mayor inmunoreactividad para la proteína del citoesqueleto (Figura 2D). De la misma forma pudimos comprobar que las células microgliales próximas a la lesión, identificada con la técnica de la NDPasa, mostraban una hipertrofia de su citoplasma con características ameboides, típicas de células reactivas (Figura 2E). Resultados similares se obtuvieron con el antígeno NG2 (no mostrado). Además se observó un incremento de células gliales en la zona denervada del slm y ml. No obstante, 15 días después de la axotomía no se observó la formación de una cicatriz glial (astroglia/microglía) como la que se observa en el animal *in situ* tras lesión (6).

En la Figura 2F podemos ver el resultado de la inmunodetección de la MAG *in vitro* en cultivos control de 21 DIV. El marcaje define claramente la conexión entre el córtex entorrinal medial y el hipocampo propio y giro dentado. Este patrón de marcaje es muy parecido al mostrado *in vivo* (9). 5 días después de la axotomía de la EHC, se produce una pérdida de global de inmunoreactividad para la MAG en el hipocampo propio y giro dentado (Figura 2G). Además, y de forma paralela, se incrementa notablemente el

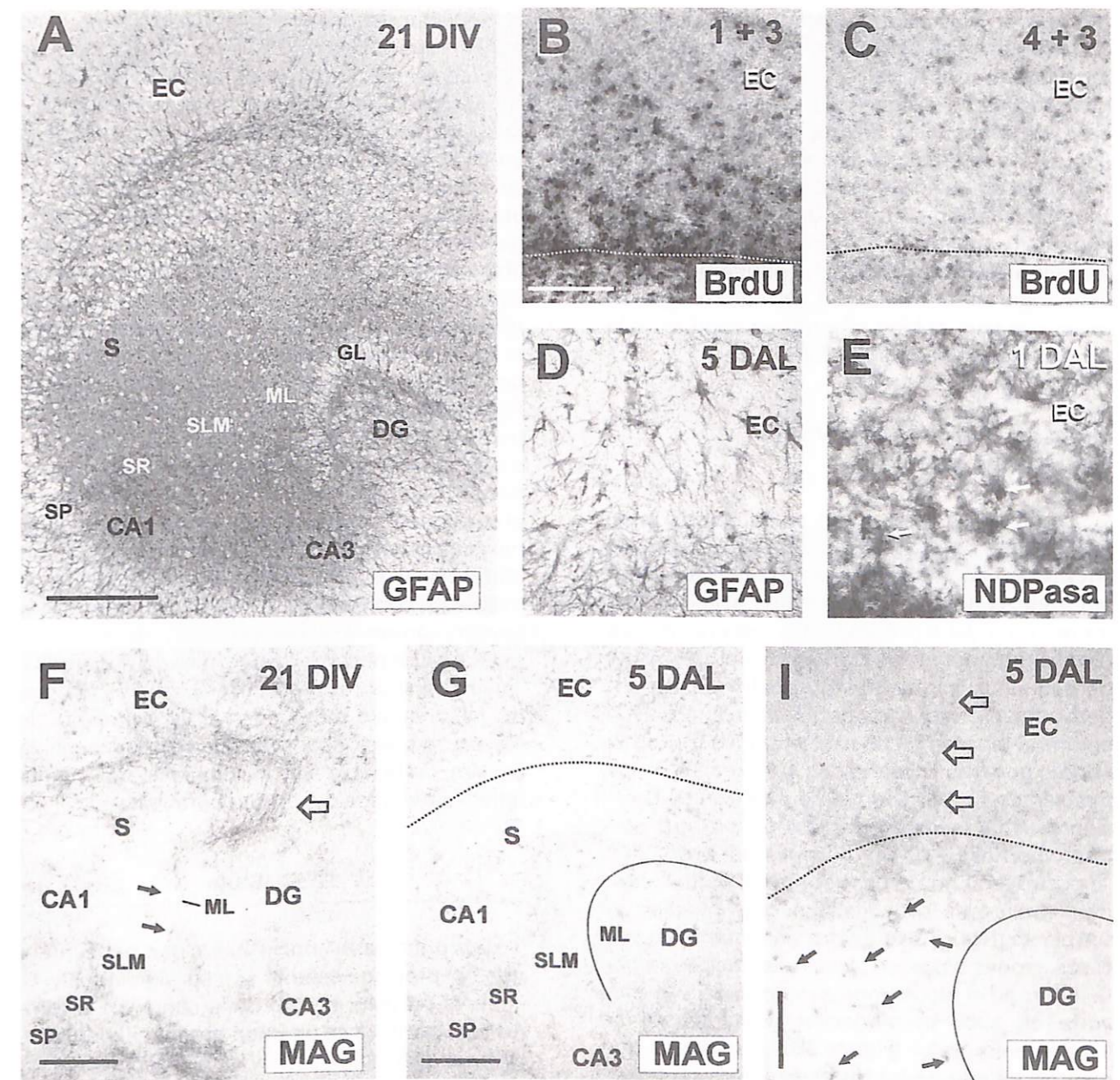


Figura 2. Reacción celular después de la axotomía *in vitro* de la EHC

A) Visión panorámica de una sección de cultivo organotípico de 21 DIV después de la detección inmunocitoquímica de la GFAP. Nótese que los astrocitos se localizan en la práctica totalidad del cultivo y adoptan una disposición perpendicular al estrato piramidal (SP) y al estrato granular del giro dentado (GL).

B-C) Ejemplo de los procesos proliferativos en la zona de la lesión analizados mediante la técnica inmunocitoquímica de la BrdU después de la lesión de la EHC a los 15-21 DIV. El primer dígito de la imagen indica el día postlesión en que se incubó el cultivo lesionado con la BrdU y el segundo dígito el tiempo de supervivencia post-incubación. Ver resultados para detalles.

D-E) Ejemplos de la morfología glial reactiva en el córtex entorrinal, 5 días (**D**) y 1 día (**E**) después de la lesión de la EHC. Las células GFAP positivas (**D**) muestran una hipertrofia celular y un elevado contenido de la proteína del citoesqueleto. Las flechas en **E**, señalan células microgliales con morfología ameboide identificadas con la técnica de la NDPasa.

F) Visión panorámica de los tractos de mielina, identificados con la inmunocitoquímica contra la MAG, en un cultivo organotípico después de 21 DIV. Los axones mielinizados del córtex entorrinal entran en el hipocampo por el denominado haz angular (flecha hueca) e inervan el SLM y el ML del hipocampo (flechas).

G-I) Ejemplo de las alteraciones en la detección de la MAG que tienen lugar 5 días post-lesión como resultado de la axotomía de la EHC. Nótese en **I** la ausencia de las prolongaciones de los axones mielínicos del córtex entorrinal (flechas huecas) y la presencia de células ameboides (microglía fagocítica) con contenido inmunopositivo granulado/disperso en su interior. **Abreviaturas:** como en la Figura 1. Barras de calibración: **A:** 200 micras; **B-E:** 100 micras; **F-G:** 200 micras; **I:** 75 micras.

marcaje en células con morfología ameboidea en las áreas denervadas (Figura 2I). Estas características morfológicas corresponden a microglía reactiva con morfología ameboide en proceso de fagocitosis de los restos de mielina (Figura 2I). Además, se observó una notable inmunoreactividad en el espacio extracelular de la zona de la lesión en forma de restos de mielina (Figura 2I). Los resultados obtenidos indican que los fenómenos de activación y proliferación glial tiene lugar en el modelo *in vitro* de manera similar a *in vivo*, si bien no parecen conducir a la formación de una cicatriz glial.

Efecto del trasplante de zm/slm o hipocampo joven

Como se ha comentado en la introducción, las células de Cajal-Retzius presentes en la zm/slm son las responsables de guiar los axones entorrinales durante su desarrollo hasta sus estratos diana del hipocampo. Por esta razón, nos propusimos determinar el efecto del trasplante de pequeños fragmentos o «grafts» de zm/slm derivados de hipocampos jóvenes en cultivos entorrino-hipocámpicos axotomizados (grupo 2). Como podemos observar en la Figura 3A-B, los trasplantes se realizaron en la interfase de la lesión delante de los axones lesionados de la corteza entorrinal. 7-10 DIV después del trasplante, se observaron numerosas fibras del córtex entorrinal marcadas con biocitina que invadían el trasplante (Figura 3A-C). Sorprendentemente, escasos axones cruzaban la zona del trasplante para entrar en el hipocampo axotomizado y la mayoría de ellos permanecían retenidos en el interior del «graft» (Figura 3B). A mayores aumentos, se comprobó que los axones recorrían con mayor frecuencia las zonas del trasplante donde las células de Cajal-Retzius eran más numerosas (Figura 3C). Esta inervación no fue observada cuando se trasplantaron otras áreas del hipocampo perinatal como el estrato radiado o el estrato piramidal (no mostrado). Estos resultados nos indican que la zm/slm presenta factores locales que inducen el crecimiento de los axones lesionados del córtex entorrinal y que estos pueden estar asociados a las células de Cajal-Retzius.

Para determinar en que manera los axones entorrinales lesionados retenían la capacidad de inervar de forma específica las neuronas diana del hipocampo, se desarrollaron experimentos de cultivo de trasplante heterocrónico en los que

el hipocampo maduro axotomizado era repuesto por un hipocampo joven (grupo 3). Después de 15 días del trasplante, el grado de regeneración fue evaluado por trazado anterogrado con biocitina. Los resultados obtenidos mostraron que en un 69 % de los casos se obtuvo un grado de regeneración similar a los controles (Figura 3D, Tabla II). Por el contrario en un 31% el grado de regeneración fue nulo o solo se observó alguna fibra regenerante dispersa en el hipocampo trasplantado. Aunque la conexión se establecía correctamente, se observó un ligero estrechamiento de la zona de proyección sobre el tejido diana en los casos con regeneración positiva (compare Figuras 3D y 1B) Además, las observaciones en microscopía electrónica demostraron la presencia de contactos sinápticos entre axones regenerantes marcados con biocitina tras inyección en el corteza entorrinal y las dendritas de las neuronas piramidales en el slm del hipocampo (Figura 3E-F). Por el contrario, en los experimentos de trasplante con hipocampos reseccionados sin la zm/slm (grupo 4), solo un 26% mostró algún axón en el hipocampo reseccionado (Figura 3G, Tabla II). Estos resultados refuerzan la idea que los factores que promueven el recrecimiento de los axones lesionados están localizados en la zm/slm. En la Tabla II se incluye los datos cuantitativos obtenidos del presente trabajo.

DISCUSIÓN

Los principales conclusiones que se desprenden del presente estudio son las siguientes:

1. El modelo *in vitro* de la conexión entorrino-hipocámpica es un buen modelo experimental para desarrollar estudios de regeneración.
2. Las células de Cajal-Retzius tienen la capacidad de promover el recrecimiento axonal de neuronas axotomizadas del córtex entorrinal.
3. Los axones regenerantes del córtex entorrinal son capaces de reconocer el estrato natural de la proyección en el hipocampo perinatal y de reestablecer contactos sinápticos con las células diana.

Proliferación celular y reactividad glial en cultivos control y después de la axotomía de la EHC

Los resultados obtenidos del marcaje con la BrdU nos indican que las células gliales presen-

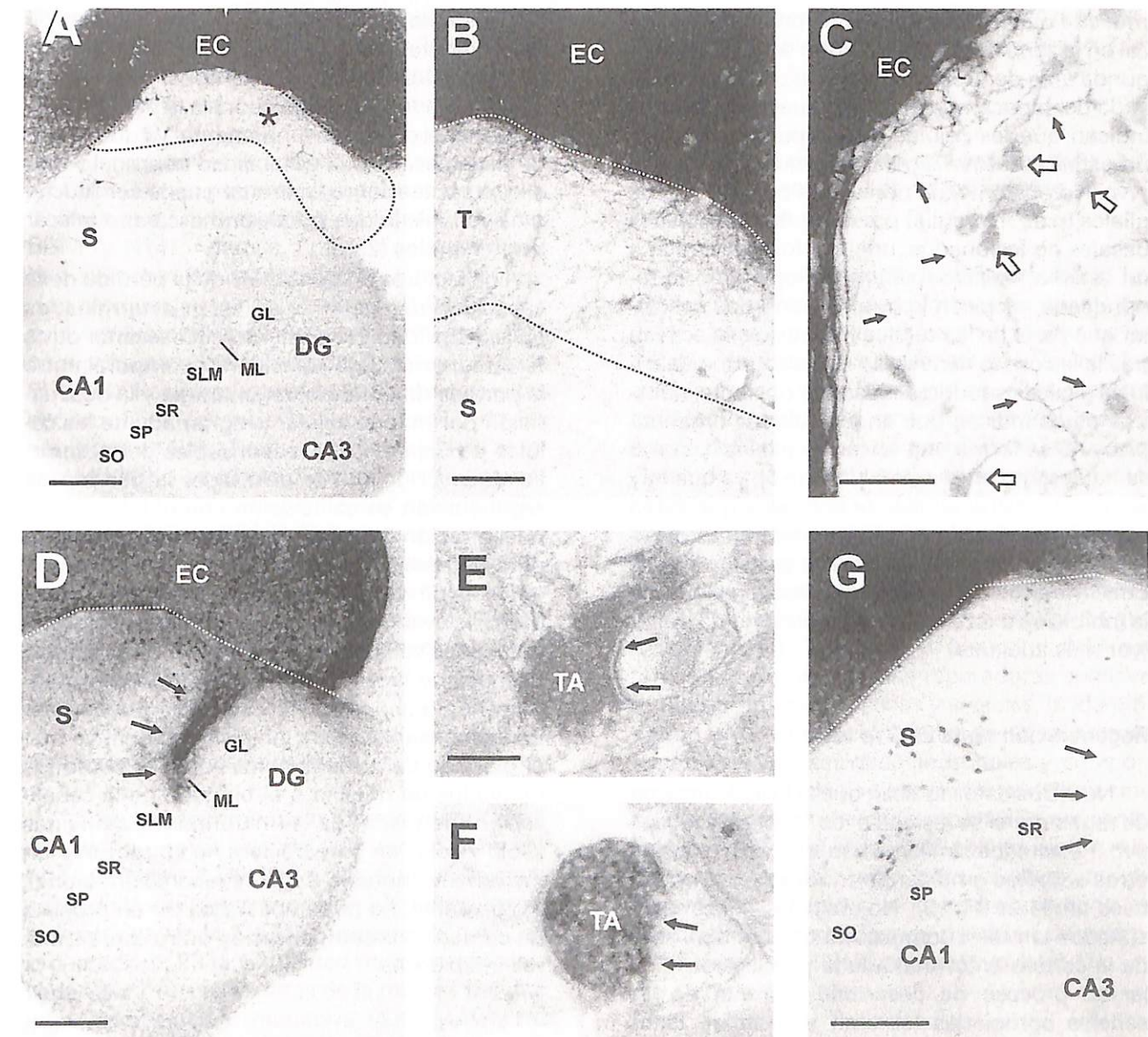


Figura 3. Experimentos de trasplante *in vitro*.

A-C) Ejemplos de los trasplantes de fragmentos de slm/ml en cultivos organotípicos axotomizados a los 15 DIV. Los cultivos han sido procesados para revelado del trazado axonal con biocitina y la identificación de las células de Cajal-Retzius con anticuerpos anti-CALR. El trasplante se indica en **A** con un asterisco y el límite del mismo se indica con la línea de puntos. Nótese en **A-C** la ausencia de axones regenerantes en el hipocampo. Los axones (flechas en **C**) inervan el trasplante y tienden a localizarse sobre las células de Cajal-Retzius (flechas huecas), pero nunca sobrepasan el límite del mismo (**A-B**). **D)** Ejemplo de regeneración positiva después del trasplante de un hipocampo joven (grupo 3). Los axones regenerantes inervan sus estratos diana naturales del hipocampo. Compárese esta microfotografía con la Figura 1B (control) y la Figura 1C (en la que no se había realizado ningún trasplante). **E-F)** Ejemplos de contactos sinápticos (TA) de los axones regenerantes sobre elementos no identificados del hipocampo trasplantado. El elemento postsináptico se indica con flechas. **G)** Ejemplo de la ausencia de regeneración (flechas) en los experimentos del grupo 4, en los que se trasplanta un hipocampo carente de la ml/slm. Nótese la presencia de células retrógradamente marcadas del subiculum. **Abreviaturas:** como en Figura 1. Barras de calibración: **A:** 200 micras; **B:** 100 micras; **C:** 50 micras; **D:** 200 micras; **E-F:** 0,5 micras; **G:** 200 micras.

tes en el cultivo son capaces de reaccionar y seguir con un patrón de reactividad similar a *in vivo*. Recientemente se ha demostrado la existen-

cia de procesos de proliferación microglial en zonas concretas de cultivos organotípicos corticales tras una lesión focal (5). Nuestro trabajo de-

muestra que no solo existe una proliferación local en la zona de lesión, sino que se genera la segunda área de proliferación en la zona de denervada del hipocampo. Además nuestros estudios indican que las células gliales pueden adquirir un estado reactivo similar a lo que acontece *in vivo*. No obstante, un porcentaje bajo de células gliales (p.e., microglia) presenta, en condiciones basales no lesionados, una morfología similar a un estadio reactivo (p.e., morfología amorfa redondeada, etc), con lo que no podemos descartar que parte de las células gliales que se activan tras la lesión no deriven de este subgrupo de células gliales pseudoreactivas. No obstante, nuestros datos indican que en los cultivos organotípicos no se forma una «cicatriz» glial tal y como se ha descrito en el animal *in situ* (6), ya que hay elementos estructurales de la cicatriz que están ausentes *in vitro*. (p.e., células meníngeas o elementos séricos). Por esta razón pensamos que otras moléculas pueden ser las responsables de la inhibición axonal en nuestro modelo de lesión (ver más adelante)

Regeneración de la EHC *in vitro*

Nuestros datos indican que la EHC es incapaz de regenerar si se lesiona a los 15-21 días en cultivo. Resultados similares han sido aportados en otros estudios empleando modelos experimentales similares (11, 15). No obstante, nuestros resultados también demuestran que las neuronas de la corteza entorrinal adulta pueden recapitular su proceso de desarrollo frente de las señales apropiadas (slm/ml) y recrecer. Estos resultados están en clara discrepancia con estudios anteriores que soportaban la hipótesis contraria e indicaban que el estado de la maduración neuronal/axonal es el responsable de la ausencia de regeneración de la EHC (11). En este sentido, es importante reseñar que los casos en los que se ha obtenido regeneración axonal positiva, p.e., en médula espinal; siempre ha sido gracias al aporte de factores exógenos a las neuronas axotomizadas: p.e., inhibiendo el desarrollo de una cicatriz glial (22), aportando neurotrofinas y bloqueantes de moléculas inhibitorias de mielina (21) o bien mediante el uso de células promotoras de crecimiento axonal (17, 18, 19). Además, las únicas diferencias entre nuestro trabajo y el de Li y colaboradores residen en que nuestro trabajo permite la maduración de la EHC *in vitro*, mientras que Li y colaboradores realizan

cultivos heterocrónicos a partir de rebanadas de cerebro obtenidas de animales de diferente edades (11). Desde el punto de supervivencia del cultivo, la edad del tejido neural a la hora de confeccionar el cultivo es fundamental ya que el grado de supervivencia y viabilidad neuronal y, por ello, su potencial regenerante puede ser mucho más variable lo que puede enmascarar o falsear los resultados (23).

Los factores responsables de la pérdida de la capacidad regenerativa no están determinados en la actualidad. No obstante, sin descartar otros factores, existe una coincidencia temporal entre la pérdida de potencial regenerante y la desaparición por muerte celular programada de las células de Cajal-Retzius responsables del desarrollo de la EHC (4). Por otro lado, la pérdida de regeneración es coincidente con el inicio de la mielinización de la EHC *in vivo* e *in vitro* (ver (11) para detalles). No obstante, estudios del grupo en fase de publicación demuestran un incremento elevado de moléculas inhibitorias (proteoglicanos sulfatados) en el cultivo organotípico después de la lesión a los 15 DIV. Estos proteoglicanos (p.e., condroitin sulfatos) pueden ser los responsables de la inhibición axonal ya que el bloqueo de otros factores solubles como los derivados de mielina o el bloqueo de la señalización derivada de semaforinas/neuropilinas (Solé y cols., en preparación) no conducen a un incremento notable de la regeneración axonal. No obstante, no podemos descartar un proceso de sumación o compensación entre estos factores inhibitorios.

Factores celulares y/o moleculares implicados en la regeneración de la EHC *in vitro*

Células de Cajal-Retzius

Con los datos mostrados en este trabajo, todo parece indicar que la ausencia de factores moleculares expresados por las células de Cajal-Retzius juega un papel importante en el fracaso de regeneración de la EHC, ya que el aporte exógeno de células de Cajal-Retzius mediante trasplante potencia el recrecimiento axonal. En la actualidad, desconocemos cual puede ser el factor/factores potenciadores de este crecimiento axonal. Desconocemos también si el efecto de ese «factor» se puede circunscribir específicamente a estimular el recrecimiento axonal o bien afectar favorablemente la supervivencia de la

neurona axotomizada, o si es una mezcla de ambos. No obstante, nuestros estudios indican que las células de Cajal-Retzius son fuente de factores implicados en la regulación del crecimiento axonal (1, 4).

Diversos estudios indican que las neuronas de Cajal-Retzius presentan receptores de neurotrofinas (p.e., trkB receptor de la neurotrofinas BDNF y NT4). Además, Prang y colaboradores han demostrado recientemente que la aplicación crónica de las neurotrofinas NT4 o GDNF a cultivos axotomizados durante la primera semana *in vitro* potencia el recrecimiento axonal de la EHC (15). Posiblemente el tratamiento con estas neurotrofinas potencie la supervivencia de las neuronas de Cajal-Retzius en el cultivo (vía el receptor trkB) o se afecte directamente las neuronas de la corteza entorrinal o sus axones lesionados (vía NT4 o GDNF). De cualquier modo, en el estado actual de los datos no podemos descartar ninguna posibilidad, ni siquiera un efecto potenciador indirecto mediante la inhibición de moléculas inhibitorias del crecimiento axonal o la proliferación glial reactiva.

Glía y derivados de la mielina

Como se ha comentado anteriormente estudios del grupo en fase de publicación demuestran que Nogo-A (NI-250) no es el único responsable de la inhibición axonal *in vitro* después de la axotomía de la EHC (Mingorance y cols., en preparación). En la actualidad no podemos descartar que otros elementos de la mielina puedan jugar esta función inhibitoria (p.e., MAG). No obstante, el papel de la MAG en procesos de inhibición del crecimiento axonal está en debate en la actualidad. Diversos estudios han demostrado que los derivados de la mielina y, concretamente, la MAG inhibe el crecimiento de los axones de la formación hipocámpica (7). Por el contrario, otros estudios han demostrado que animales deficientes para la MAG o Nogo-A no muestran un incremento notable en la regeneración axonal (7, 8). Muy probablemente el hipocampo joven trasplantado afecte la presencia de MAG de manera indirecta al afectar la proliferación celular de oligodendrocitos que tiene lugar tras lesión de la EHC. Es interesante constatar, que desde antiguo se conoce que el tejido neural joven contiene factores que pueden inhibir la proliferación glial (6) lo que globalmente puede favorecer al recrecimiento axonal. No obstante,

se requieren experimentos adicionales que clarifiquen el posible papel funcional de la MAG en la lesión de la EHC.

Uso potencial de factores reguladores del desarrollo de conexiones en las terapias reparadoras en el SNC

En el presente estudio hemos empleado las células responsables de la formación de una conexión para reparar la misma en el adulto. La hipótesis de trabajo se basa en que las células trasplantadas van a producir aquellos factores capaces de inducir la recapitulación del programa de desarrollo de la neurona adulta lesionada. Creemos que este abordaje es novedoso e interesante ya que, hasta la fecha, la mayoría de estrategias reparadoras se basan en la aplicación de poblaciones celulares facilitadoras del crecimiento axonal no involucradas en su desarrollo inicial, pe., células de Schwann o células de glía envolvente (11, 17, 18, 19). Si bien el uso de material perinatal en terapias reparadoras conlleva múltiples problemas éticos y sociales, la identificación y caracterización de los factores presentes en estas poblaciones neuronales y su aportación a la zona lesionada podrá constituir una nueva aproximación en la reparación neuronal. En este sentido, el empleo de células madre modificadas genéticamente para la secreción de factores neurotróficos ya se está empleando en la actualidad para algunos modelos de neurodegeneración del SNC con relativo éxito (7).

BIBLIOGRAFÍA

1. BORRELL V, DEL RÍO J A, ALCANTARA S, DERER M, MARTINEZ A, D'ARCANGELO G. Reelin regulates the development and synaptogenesis of the layer-specific entorhino-hippocampal connections. *J Neurosci*. 1999; 19(4): 1345-58.
2. DAVID S, AGUAYO A J. Axonal elongation in peripheral nervous system bridges after central nervous system injury in adult rats. *Science*. 1981; 214: 391-393.
3. DEL RIO J A, HEIMRICH B, SORIANO E, SCHWELGER H, FROTSCHER M. Proliferation and differentiation of glial fibrillary acidic protein-immunoreactive glial cells in organotypic slice cultures of rat hippocampus. *Neuroscience*. 1991; 43(2-3):335-47
4. DEL RÍO J A, HEIMRICH B, BORRELL V, FORSTER E, DRAKEW A, ALCANTRARA S, NAKAJIMA K, MIYATA T, OGAWA M, MIKOSHIBA K, DERER P, FROTS-

- CHER M, SORIANO E. A role for Cajal-Retzius cells and reelin in the development of hippocampal connections. *Nature*. 1997; 385: 70-74.
5. ELIASON D A, COHEN S A, BARATTA J, YU J, ROBERTSON RT. Local proliferation of microglia cells in response to neocortical injury in vitro. *Brain Res Dev Brain Res*. 2002; 37(1): 75-79
 6. FAWCETT J W, ASHER R A. The glial scar and central nervous system repair. *Brain Res Bull*. 1999; 49(6): 377-91.
 7. HORNER P J, GAGE F H. Regenerating the damaged central nervous system. *Nature*. 2000; 407: 963-970.
 8. HUNT D, COFFIN R S, ANDERSON P N. The Nogo receptor, its ligands and axonal regeneration in the spinal cord; A review. *J Neurocytol*. 2003; 31(2):93-120.
 9. JENSEN M B, POULSEN F R, FINSEN B. Axonal sprouting regulates myelin basic protein gene expression in denervated mouse hippocampus. *Int J Dev Neurosci*. 2000; 18(2-3): 221-35.
 10. KENNEDY T E, SERAFINI T, DE LA TORRE J, TESSIER-LAVINGE M. Netrins are diffusible hemotropic factors for commissural axons in the embryonic spinal cord. *Cell*. 1994; 78: 425-435.
 11. LI D, FIELD P M, RAISMAN G. Failure of axons regeneration in postnatal rat entorhino-hippocampal slice coculture due to maturation of the axon, not that of the pathway target. *Eur J Neurosci*. 1995; 7(6): 1164-71.
 12. LIY, RAISMAN G. Schwann cells induce sprouting in motor and sensory axons in the adult rat spinal cord. *J Neurosci*. 1994; 14: 4050-4063.
 13. LIY, FIELD P M, RAISMAN G. Repair of adult rat corticospinal tract by transplants of olfactory ensheathing cells. *Science*. 1997; 277: 2000-2002.
 14. POZAS E, PASCUAL M, NGUYEN BA-CHARVET KT, GUIJARRO P, SOTELO C, CHEDOTAL A, DEL RIO J A, SORIANO E. Age-dependent effects of secreted Semaphorins 3A, 3F, and 3E on developing hippocampal axons: in vitro effects and phenotype of Semaphorin 3A (-/-) mice. *Mol Cell Neurosci*. 2001; 18(1):26-43.
 15. PRANG P, DEL TURCO D, KAPFHAMMER J P. Regeneration of entorhinal fibers in mouse slice cultures is age dependent and can be stimulated by NT-4, GDNF, and modulators of G-proteins and protein kinase C. *Exp Neurol*. 2001; 169(1):135-47.
 16. RAISMAN G. Use of Schwann cells to induce repair of adult CNS tracts. *Rev Neurol*. 1997; 153: 521-525.
 17. RAMON-CUETO A, NIETO-SAMPEDRO M. Regeneration into the spinal cord of transected dorsal root axons is promoted by ensheathing glia transplants. *Exp Neurol*. 1994; 127: 232-44.
 18. RAMON-CUETO A, CORDERO M I, SANTOS-BENITO F F, AVILA J. Functional recovery of paraplegic rats and motor axon regeneration in their spinal cords by olfactory ensheathing glia. *Neuron*. 2000; 25: 425-435.
 19. RAMON-CUETO A, PLANT G W, AVILA J, BUNGE M B. Long-distance axonal regeneration in the transected adult rat spinal cord is promoted by olfactory ensheathing glia. *J Neurosci*. 1998; 18: 3803-3815.
 20. RICHARDSON P M, MCGUINNESS U M, AGUAYO A J. Axons from CNS neurones regenerate into PNS grafts. *Nature*. 1980; 284: 264-265.
 21. SCHWAB M E, BARTHOLDI D. Degeneration and regeneration of axons in the lesioned spinal cord. *Physiol Rev*. 1996; 76(2): 319-70
 22. STICHEL C C, HERMANN S, LUHMANN H J, LAUSBERG F, NIERMANN H, D'URSO D, SERVOS G. Inhibition of collagen IV deposition promotes regeneration of injured CNS axons. *Eur J Neurosci*. 1999; 11(2): 632-46.
 23. STOPPINI L, BUCHS P A, MULLER D. A simple method for organotypic cultures of neurons tissue. *J Neurosci Methods*. 1991; 37: 173-182
 24. SUPER H, MARTINEZ A, DEL RÍO J A, SORIANO E. Involvement of distinct pioneer neurons in the formation of layer-specific connections in the hippocampus. *J Neurosci*. 1998; 18(2): 4616-26.
 25. TESSIER-LAVIGNE M, GOODMAN C S. The molecular biology of axon guidance. *Science*. 1996; 274: 1123-1133.
 26. WOODHAMS P L, ATKINSON D J, RAISMAN G. Rapid decline in the ability of entorhinal axons to innervate the dentate gyrus with increasing time in organotypic coculture. *Eur J Neurosci*. 1993; 5: 1596-1609.

Los estudiantes universitarios ante la confidencialidad. Aspectos relacionados con la salud laboral y la atención primaria

University students opinion concerning confidentiality. Questions related to occupational medicine and primary attention

¹ Area de Toxicología. Facultad de Farmacia Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea

Manzanaro R.
Apellaniz A.¹
Sánchez Milla J. J.

RESUMEN

Objetivo: conocer la opinión de los estudiantes de la Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV / EHU) acerca de determinadas cuestiones éticas referidas al secreto médico. Se encuesta a estudiantes de primer y último curso de 17 carreras que se cursan en la UPV/EHU, en una fecha elegida aleatoriamente. El test propone diversas situaciones de conflicto, y se solicita la opinión de los alumnos ante la misma, para lo cual se disponen de 5 opciones de respuesta desde «totalmente en desacuerdo» a «totalmente de acuerdo», permitiendo optar asimismo por «no deseo opinar» y «no tengo opinión formada sobre el tema». **Resultados:** 2.394 personas encuestadas —3,9% del total de alumnos matriculados en la UPV/EHU—. Un 66,7% está de acuerdo con la comunicación al cónyuge de un paciente VIH+ de tal circunstancia, un 60,3% en caso de otras enfermedades de transmisión sexual, y un 50,9% en enfermedad contagiosa no de transmisión sexual. Un 71,4% está en desacuerdo con la revelación por parte de un médico de empresa a la dirección de la misma del padecimiento por parte de un trabajador de una enfermedad de pronóstico mortal. Un 48,5% apoya el levantamiento del secreto médico en caso de enfermedad contagiosa, mientras un 39,7% lo rechaza. Un 43,4% es favorable a la comunicación a las autoridades, en caso de conocer la comisión de un delito por parte de un paciente, y un 27,6% es contrario.

Palabras clave: Ética médica. Secreto médico. Encuesta de opinión. Enfermedad de transmisión sexual. SIDA. Salud laboral.

Manzanaro R, Apellaniz A, Sánchez Milla J J
Los estudiantes universitarios ante la confidencialidad. Aspectos relacionados con la salud laboral y la atención primaria
Mapfre Medicina, 2004; 15: 285-292

Correspondencia:

A. Apellaniz
EHU-UPV
Facultad de Farmacia
P.º de la Universidad, 7
01006 Vitoria-Gasteiz
E-mail: otpapgoa@ehu.es

ABSTRACT

The study aimed to determine the opinion of Basque Country University (UPV/EHU) with respect confidentiality. Material and method: the study population consisted of first and last year students in 17 careers of UPV/EHU. The sample was obtained by surveying students in classroom on an arbitrary date. The questionnaire proposed a ethical disputed issue, and asked for students' opinion. There were five answers possible, ranging from «fully in agreement» to «not in agreement at all». Also possible were «I dont wish to express an opinion» and «I have no opinion on the issue». **Results:** 2394 students responded —3,9% UPV/EHU students—. 66,7% is in agreement with informing to HIV+ patient partner about that fact. 60,3% in sexual trmsmitted diseases, and 50,9% in another infectious diseases, no STD. 71,4% of the sample rejected working physician management communicating about worker fatal prognosis fallen ill. 48,5% approved disclosing in infectious diseases case, while 39,7% opposed. 43,4% were in favour authorities informing, when patient law transgression comitting, and 27,6% were against.

Key words: Medical ethics. Confidentiality. Public opinion. Sexually transmitted disease. AIDS. Occupational medicine.

Manzanaro R, Apellaniz A, Sánchez Milla J J
University students opinion concerning confidentiality. Questions related to occupational medicine and primary attention
Mapfre Medicina, 2004; 15: 285-292

Fecha de recepción: 10 de febrero de 2004

INTRODUCCIÓN

El principio de confidencialidad obliga al facultativo a no revelar nada y a guardar reserva acerca de los hechos conocidos por él, en el ejercicio de su profesión, ya sea a través del trato con el enfermo, como a través de otras vías (tales como resultados de analíticas, exploraciones, o datos confiados por otro profesional). Igualmente vincula a todo el personal que trabaja en una institución sanitaria —médicos, residentes, enfermeros/as, personal auxiliar y administrativo, etc. (1, 2). El deber de confidencialidad es una de las normas éticas que deben observarse por los facultativos en su relación con los enfermos, junto con las de beneficencia (procurar el beneficio para el paciente), no maleficencia (no causarle daño o perjuicio), autonomía (respetar el criterio del enfermo) y justicia (procurar un trato semejante a todos los enfermos, sin discriminación alguna).

El secreto médico es imprescindible para que el acto médico se desarrolle correctamente. Si el enfermo no estuviera seguro de la confidencialidad, en su relación con el médico, no acudiría a él, o no revelaría informaciones que podrían ser esenciales para un diagnóstico y tratamiento adecuado, como así se ha comprobado en diversos estudios (3, 4).

Este principio que aparece en los más antiguos códigos éticos, como el hipocrático, se recoge en los principales documentos actuales referidos a la ética médica, tales como los códigos deontológico de los colegios y asociaciones profesionales de médicos (5, 6), o asimismo en declaraciones de organismos internacionales, como el Convenio relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina, que establece el derecho de todo paciente a su vida privada y al secreto, en cuanto a la información sobre su salud (7).

Igualmente, diferentes leyes regulan este derecho, tales como la Constitución (8) —artículo 18: derecho a la intimidad personal y familiar—, la Ley de Protección Civil al Honor (9) —que califica de intromisión ilegítima la revelación de datos privados de una persona o familia a través de la actividad profesional u oficial—, y, de manera más específica, la Ley General de Sanidad, que incluye entre los derechos de los usuarios, el de la confidencialidad de toda la información relacionada con el proceso del enfermo y su estancia en las instituciones sanitarias (10).

Son numerosos los ámbitos o los momentos del proceso clínico en que el mantenimiento de

este principio encuentra obstáculos, o suscita dilemas. Uno de ellos es el de los centros hospitalarios, en los cuales la complejidad de su estructura, y el numeroso personal que trabaja en él, facilitan la ruptura de la confidencialidad (11, 12). Un aspecto especialmente controvertido es el de las historias clínicas y el archivo de las mismas. En razón de esto, se han redactado diversos documentos legales y deontológicos regulando el tratamiento informático de los datos médicos, el acceso a los mismos, su utilización para investigación, o las circunstancias en que deben comunicarse a las autoridades o a aquellas personas que puedan resultar afectadas (5, 13, 14). En los últimos años, con el desarrollo de Internet, han surgido diversas iniciativas y proyectos de transferencia de información clínica de los archivos a los servicios de emergencia, o de consulta de casos entre médicos, a través de la red. Estos proyectos pueden suponer un nuevo punto de riesgo para el mantenimiento de la confidencialidad (15, 16). Otro momento problemático es el de la publicación de casos en revistas médicas, o la discusión de historias clínicas en reuniones profesionales o charlas entre colegas (17).

Igualmente son frecuentes los dilemas en el marco laboral, donde entran en conflicto el deber ético de preservar la confidencialidad con respecto a los datos médicos de los trabajadores, y la demanda de rentabilidad que exige a cualquier empresa (18, 19).

La trascendencia de estos problemas se ha visto incrementada por la aparición y extinción del SIDA, y las consecuencias sociales que ha traído consigo esta pandemia (20-23), y se prevé mayor en un futuro próximo a medida que se vaya generalizando el empleo de los datos genéticos, derivados del análisis del DNA (24-29).

Vemos pues que los profesionales sanitarios se enfrentan en su práctica cotidiana, con numerosos dilemas relacionados con el mantenimiento o la ruptura de la confidencialidad, y que dichos conflictos van a ser aún mayores en unos años. Con esta perspectiva, se plantea en el presente estudio conocer el nivel de información y formación que los estudiantes de carreras sanitarias tienen para afrontar estos problemas, así como el de otros estudiantes de carreras no sanitarias.

MATERIAL Y MÉTODOS

La población estudiada fue la de los alumnos de la Universidad del País Vasco / Euskal Herriko

Unibertsitatea (UPV/EHU), en sus tres campus: Bizkaia, Gipuzkoa y Araba. Del conjunto de la oferta de estudios de la UPV/EHU se seleccionaron 17 carreras pertenecientes a distintas ramas del saber, sanitarias (Medicina, Farmacia, Odontología y Enfermería), científico-técnicas (Matemáticas, Físicas, Químicas, Biológicas y Geológicas) y sociales (Periodismo, Publicidad, Sociología, Políticas, Relaciones Laborales, Magisterio, Empresariales y Psicología) (Tabla I)

TABLA I. Carreras incluidas en el estudio

Sanitarias	Científico-técnicas	Sociales
Medicina	Biología	Periodismo
Odontología	Químicas	Publicidad
Farmacia	Geológicas	Sociología
Enfermería	Matemáticas	Políticas
	Físicas	Relaciones Laborales
		Magisterio
		Empresariales
		Psicología

El estudio se llevó a cabo entre los alumnos de primer y último curso de cada una de las carreras elegidas, con el fin de analizar posibles diferencias de opinión entre estos dos niveles. La muestra se obtuvo encuestando a todos los alumnos presentes.

El test incluía varios ítems referidos a determinadas características del encuestado, como el sexo, la edad, la creencia religiosa personal o la tendencia política. A continuación se incluyeron diversas preguntas referidas al tema de la preservación o ruptura de la confidencialidad, en diversos ámbitos —laboral, conyugal—. En cada uno de ellos se proponía una situación conflictiva, o se expresaba una opinión con respecto a un tema controvertido. Se solicitaba la opinión del alumno, para lo cual disponía de 5 opciones de respuesta, a modo de escala de Lickert —totalmente en desacuerdo, en desacuerdo, indiferente, de acuerdo, totalmente de acuerdo—, permitiendo optar asimismo «No deseo opinar» y «No tengo opinión formada sobre el tema».

Para el estudio y el análisis de los datos, se utilizó la hoja de cálculo Excel, así como los programas estadísticos SSPS/PC y Epi-info

Previamente al estudio que se presenta, se realizó otro de similares características entre es-

tudiantes de último curso de las carreras relacionadas con la salud que se pueden cursar en la UPV / EHU. La muestra obtenida en aquella ocasión fue de 262 alumnos, y el cuestionario utilizado en dicho, sirvió de pretest para la investigación que se presenta.

RESULTADOS

El número de personas encuestadas fue de 2.394 (un 3,9% del total de alumnos matriculados en la UPV / EHU).

La distribución de la muestra según sexo, edad, creencia religiosa personal y tendencia política se muestran en el Tabla II.

Los encuestados aprueban que un médico, tras descubrir que un paciente padece una enfermedad de transmisión sexual, comunique tal circunstancia al cónyuge del paciente, incluso en contra del criterio del enfermo (60,3% de acuerdo global, 22,5% totalmente de acuerdo). En el caso de que la patología que afecta al paciente sea el

TABLA II. Características de la muestra

Sexo	N (%)
Masculino	680 (28,9%)
Femenino	1675 (71,1%)
No contestó	39 (1,6% del total)
Edad	N (%)
< 20	1005 (43,3%)
20-24	1143 (49,2%)
> 24	174 (7,5%)
No contestó	72 (3% del total)
Creencia religiosa	N (%)
Católico practicante	605 (25,6%)
Católico no practicante	1040 (44%)
Otras religiones	27 (1,1%)
Ateo	305 (12,9%)
Indiferente	386 (16,3%)
No contestó	31 (1,3% del total)
Tendencia política	N (%)
Extrema derecha	7 (0,3%)
Derecha	60 (2,7%)
Centro derecha	68 (3,1%)
Centro	87 (4%)
Centro izquierda	176 (8%)
Izquierda	622 (28,4%)
Extrema izquierda	78 (3,6%)
Indiferente	1090 (49,8%)
No contestó	206 (8,6% del total)

SIDA, un 66,7% está de acuerdo en conjunto con la comunicación, y un 32,9% totalmente de acuerdo. En el supuesto de una enfermedad contagiosa no de transmisión sexual, el acuerdo con la revelación a la pareja es de un 50,9%, y un 37,8% rechazó la revelación. (Tabla III)

En el ámbito de la salud laboral, ante el caso de un médico de empresa que diagnostica en uno de los trabajadores, una enfermedad de pronóstico mortal, los estudiantes se oponen a que el facultativo informe de tal circunstancia a la dirección de la empresa (71,4% desacuerdo,

TABLA III. Opinión ante la revelación a la pareja de un paciente, el padecimiento de una determinada enfermedad, aun en contra del criterio del paciente

	Comunicación a pareja en caso de ETS	Comunicación a pareja en caso de Ac. VIH	Comunicación a pareja en enfermedad contagiosa no ETS
No contestaron	17 (0,7% total)	15 (0,6% total)	18 (0,75% total)
Total desacuerdo	260 (10,9%)	240 (10,1%)	335 (14,1%)
En desacuerdo	473 (19,9%)	407 (17,1%)	563 (23,7%)
Indiferente	83 (3,5%)	46 (1,9%)	127 (5,3%)
De acuerdo	899 (37,8%)	804 (33,8%)	790 (33,3%)
Total acuerdo	534 (22,5%)	783 (32,9%)	419 (17,6%)
No deseo opinar	52 (2,2%)	51 (2,1%)	55 (2,3%)
No tengo opinión	76 (3,2%)	48 (2%)	87 (3,7%)

16,9% acuerdo). En la misma situación, pero referida a una enfermedad contagiosa, el acuerdo con la comunicación a la empresa es de un 48,5%, y el rechazo de un 39,7% (Tabla IV)

Por último, se planteaba el supuesto de un facultativo que durante el proceso de análisis y tra-

tamiento de un paciente aquejado de una determinada patología, descubre que dicha afección está directamente relacionada con la comisión de un delito, un 43,4% de los estudiantes está a favor de la comunicación a las autoridades de tal circunstancia, incluso en contra de la opinión del

TABLA IV. Opinión acerca de la comunicación por parte de un médico de empresa a la dirección de la misma, de la circunstancia de un trabajador afectado de una determinada enfermedad, aun en contra del criterio del trabajador

	Comunicación en caso de enfermedad pronóstico mortal	Comunicación en caso de enfermedad contagiosa
No contestaron	7 (0,3% total)	21 (0,9% total)
Total desacuerdo	823 (34,5%)	404 (17%)
En desacuerdo	880 (36,9%)	538 (22,1%)
Indiferente	113 (4,7%)	101 (4,3%)
De acuerdo	293 (12,3%)	834 (35,1%)
Total acuerdo	110 (4,6%)	319 (13,4%)
No deseo opinar	86 (3,6%)	60 (4,8%)
No tengo opinión	82 (3,4%)	78 (5,4%)

paciente (29,5% de acuerdo, 13,9% totalmente de acuerdo); un 27,6% en desacuerdo (16,7% en desacuerdo, 10,9% total desacuerdo); un 10,6% no tiene opinión formada, y un 8,1% no desea opinar.

DISCUSIÓN

Se observa en la muestra estudiada un alto concepto del principio de confidencialidad. Sin embargo, cuando se pone en conflicto con el de beneficencia, los estudiantes sitúan en primer lugar éste, el deber de preservar la salud, sobre el precepto de mantener reserva sobre los hechos que se conocen acerca del paciente. Además se constata que el pronóstico y la gravedad de la patología de la patología es un factor que influye en la opinión de los alumnos (el porcentaje de total acuerdo con la comunicación es de un 32,9% en el SIDA, un 22,5% en otras enfermedades de transmisión sexual, y un 17,6% en otras enfermedades contagiosas).

En función del sexo, los hombres se muestran más de acuerdo con la revelación en el caso de la enfermedad no de transmisión sexual. No hubo diferencias según religión personal. De la comparación entre el primer y último curso, se aprecia que los alumnos de 6º de Medicina, son más favorables a la comunicación a la pareja en caso de SIDA ($p = 0,01$).

Del análisis por grupos de disciplinas, los alumnos de sanitarias se muestran los más de acuerdo con la comunicación a la pareja, especialmente en el caso del SIDA, y en menor grado en la enfermedad de transmisión sexual. Por el contrario, los estudiantes de sanitarias son menos favorables en el supuesto de enfermedad contagiosa simple. Por tanto, la característica antes apuntada, de valorar la cuestión de la comunicación en función del riesgo que puede suponer para el cónyuge, está más marcada en los alumnos de sanitarias. Por último, los alumnos de carreras sociales están más a favor de la revelación que los de científico-técnicas, en el caso de la ETS. Estas diferencias se mantienen al estratificar por sexo o religión personal (Tabla V).

En este dilema de informar al cónyuge de la condición de seropositivo del enfermo, se han elaborado varios estudios sobre el mismo. En una encuesta se comparó la opinión de una muestra de urólogos con otra de consejeros de salud. Los facultativos eran partidarios en un 83% de comunicar el hecho a los contactos sexuales de un homosexual seropositivo, y en un 77% a los contactos masculinos de una mujer VIH+, frente a los consejeros, entre los cuales se daba un 55-57% de conformidad con la revelación, en los dos supuestos. Igualmente, al proponer la sentencia «es sólo responsabilidad del paciente informar de sus contactos», el 54% de los médicos estaba en desacuerdo, y el 18% a favor; y entre los consejeros había un porcentaje

TABLA V. Tabla de significación, analizando entre grupos de carreras, en el tema de la comunicación a la pareja de un paciente, en el supuesto de padecer diferentes patologías

Cursos	Sanitarias-científico			Sanitarias-sociales			Científico-técnicas		
	Primeros	Ultimos	Total	Primeros	Ultimos	Total	Primeros	Ultimos	Total
ETS	NS	(1) 0,03	(1) <0,01	NS	NS	NS	(2) <0,01	NS	(2) <0,01
Ac. VIH	(1) <0,01	(1) <0,01	(1) <0,01	(1) 0,03	(1) <0,01	(1) <0,01	NS	NS	NS
Enfermedad contagiosa	NS	(3) <0,01	(3) <0,01	(4) <0,01	(2) <0,01	(2) <0,01	NS	NS	NS

(1) Mayor acuerdo en alumnos de sanitarias

(2) Mayor acuerdo en alumnos de sociales

(3) Mayor acuerdo en alumnos de científico-técnicas

(4) Mayor desacuerdo en los alumnos de sanitarias

NS No diferencias significativas

similar (30%) entre partidarios y contrarios a la opinión propuesta (29). En otro estudio, entre 701 médicos australianos, un 41% defendía que siempre se debe revelar la seropositividad de un paciente a su cónyuge, un 24,7% en determinadas circunstancias, un 10,5% no lo haría nunca y un 28% se mostraba indeciso (30). De igual manera, únicamente un 9% de una muestra de pediatras opinaba que no se debía informar al cónyuge (31). Según otra encuesta, el 76,3% de un colectivo de estudiantes de ciencias de la salud se mostraba a favor de la revelación del secreto en estos casos, y este porcentaje se incrementaba hasta 81,5% tras asistir a un cursillo de información sobre el SIDA (32). Por último, en un estudio de opinión entre genetistas clínicos, éstos daban prioridad a la protección del cónyuge, parientes o a la seguridad pública sobre la confidencialidad del paciente (33).

En el tema del secreto médico en el ámbito de la salud laboral, los resultados muestran que la opinión de los alumnos es contraria a que el beneficio económico predomine sobre el principio de confidencialidad, como se observa en la cuestión referida a la enfermedad de pronóstico mortal. Sin embargo, al proponer una situación en la que el mantenimiento del secreto puede suponer un riesgo para la salud de los otros trabajadores, los alumnos son partidarios de revelarlo —aunque la diferencia entre el acuerdo y el desacuerdo es de sólo un 7%—. Estos resultados remarcan la preponderancia que dan los encuestados a la salud sobre la discrecionalidad.

En estas preguntas, las mujeres están más en desacuerdo con la revelación a la dirección en caso de enfermedad de pronóstico fatal. En esta misma cuestión, los ateos son los más opuestos, y los más favorables los católicos practicantes, y los seguidores de otras religiones. No hubo diferencias significativas en la comparación entre primer y último curso. En el análisis entre grupos de carreras, los alumnos de sanitarias son los que menos apoyan la comunicación a la empresa en caso de enfermedad mortal, siendo los de sociales los más favorables. Por el contrario, en el supuesto de patología infecciosa, los estudiantes de sanitarias son los más de acuerdo con la revelación (Tabla VI). Estas diferencias se hallaron tras estratificar por sexos o creencias religiosas.

Por último, en el dilema de la revelación en caso de comisión de un delito, cerca del 50% considera que debe revelarse tal hecho, aunque es de destacar que un 27,6% se opone, y por tanto para este grupo la confidencialidad está por encima del deber cívico de denuncia de los delitos que se conozcan. En el análisis por variables, los católicos practicantes están más a favor de la revelación en este supuesto. Del mismo modo, los alumnos de los últimos cursos de Odontología y Enfermería se muestran más favorables que los de primero a la ruptura de la confidencialidad ($p < 0,01$ en los dos casos), frente a los de psicología donde se observó mayor desacuerdo en 5º curso ($p = 0,05$). En el estudio según grupos de carreras, al estratificar por religiones, únicamente se observaron diferencias entre los indiferen-

tes, en el sentido de un mayor acuerdo con la comunicación entre los alumnos de sanitarias.

En conjunto, se observa que los estudiantes encuestados tienen en alta consideración al principio de confidencialidad, el cual consideran que únicamente debe ser roto en caso de peligro para la salud de terceros, y dependiendo de la gravedad y pronóstico de la patología, así como en el caso de comisión de delito. En cambio, tal revelación no debe tener lugar por motivos económicos. Estas actitudes en general coinciden con las que establecen los códigos deontológicos de los profesionales sanitarios. Precisamente se constata que en los alumnos de carreras relacionadas con la salud, estas tendencias están significativamente más marcadas. Diversas encuestas realizadas entre sanitarios y residentes estadounidenses, mostraban un importante desconocimiento sobre medidas ético-legales, algunas de ellas referidas a temas de confidencialidad y secreto médico (34, 35).

TABLA VI. Tabla de significación, analizando entre grupos de carreras, en el tema de la comunicación de un médico de empresa a la dirección, en el supuesto de padecer diferentes patologías

Cursos	Sanitarias-científico			Sanitarias-sociales			Científico-técnicas		
	Primeros	Últimos	Total	Primeros	Últimos	Total	Primeros	Últimos	Total
Enfermedad Mortal	NS	(3)	(3)	NS	(2)	(2)	NS	(2)	(2)
		0,03	<0,01		<0,01	<0,01		<0,01	<0,01
Enfermedad contagiosa	CNP (1)	NS	CNP (1)	CP CNP	CP CNP	(1)	NS	NS	NS
	<0,01		<0,01	(1) 0,01	(1) 0,01	<0,01			

(1) Mayor acuerdo en alumnos de sanitarias
 (2) Mayor acuerdo en alumnos de sociales
 (3) Mayor acuerdo en alumnos de científico-técnicas
 CNP Católicos no practicantes
 CP Católicos practicantes
 NS No diferencias significativas

BIBLIOGRAFÍA

- CASTILLA GARCÍA A, VEGA GUTIERREZ J, MARTINEZ BAZA P. Secreto profesional médico. *Anales de la Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid*. 1993; XXXI: 227-237.
- KLEINMAN I, BAYLIS F, RODGERS S, SINGER P. Bioethics for clinicians. 8. Confidentiality. *Can Med Assoc J*. 1997; 156 (4): 521-524.
- FORD C A, MILLSTEIN I G, HALPERN-FELSTER B L, IRWIN C E. Influence of physician confidentiality assurances on adolescents' willingness to disclose information and seek future health care. A randomized controlled trial. *JAMA*. 1997; 278 (12): 1029-1034.
- CHENG T L, SAVAGEAU J A, SATTLER A L, DEWITT T G. Confidentiality in health care. A survey of knowledge, perceptions and attitudes among high school students. *JAMA*. 1993; 269: 1404-1407.
- Código de Ética y Deontología Médica. *Organización Médica Colegial*. Madrid, 1999.
- Code of ethics of the Canadian Medical Association. *Can Med Assoc J*. 1996; 155: 1176A - 1176B.
- Convenio relativo a los Derechos Humanos y la Bio-medicina. *Rev Calidad Asistencial*. 1997; 12: 197-203.
- Constitución Española. BOE 311-1, de 29 de Diciembre de 1978.
- Ley Orgánica 1/1982 de 5 de Mayo, de protección civil al honor, intimidad y a la propia imagen. BOE n.º 115, de 14 de Mayo.
- Ley General de Sanidad. Ley 14 / 1986. BOE n.º 102, de 25 de Abril de 1986.
- RYLANCE G. Privacy, dignity and confidentiality: interview study with structured questionnaire. *BMJ*. 1999; 318: 301.

- MILNEK E J, PIERCE J. Confidentiality and privacy breaches in a university hospital emergency department. *Acad Emerg Med*. 1997; 4: 1142-1146.
- Ley Orgánica 57/1992, de 29 de Octubre sobre tratamiento automatizado de los datos de carácter personal. BOE n.º 262, de 31 de Octubre de 1992.
- RD 994 / 1999, de 11 de Junio de Reglamento de medidas de seguridad de los ficheros automatizados que contengan datos de carácter personal. BOE n.º 151 de 25 de Junio de 1999
- RIND D M, KOHANE I S, SZOLOVITS P, SAFRAN C, CHUEH H C, BARNETT G O. Maintaning the confidentiality of medical records shared over the Internet and the World Wide Web. *Ann Intern Med*. 1997; 127: 138-141.
- Mitchell P. Confidentiality at risk in the electronic age. *Lancet*. 1997; 349: 1608.
- International Committee of Medical Journals editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Can Med Assoc J*. 1997; 156: 270-276.
- APELLANIZ A, SANCHEZ-MILLA J J, APELLANIZ I, BARRANQUERO M, GOIRIENA DE GANDARIAS F J. Aspectos éticos generales en salud laboral. *Medicina y Seguridad del Trabajo*. 1997; XLIV (173): 13-21.
- ICOH-CIST. Código Internacional de Ética para los Profesionales de la Salud Laboral. *Singapur*. 1991.
- DALEY J, FORROW L. Cuestiones éticas. *Clínicas de Atención Primaria*. 1992; 1: 203-216.
- FENTON K A, PETERMAN T A. HIV partner notification: taking a new look. *AIDS*. 1997; 11 (13): 1535-1546.
- BAYER R. AIDS prevention. Sexual ethics and responsibility. *N Eng J Med*. 1996; 334: 1540-1542.
- KUMAR S. Medical confidentiality broken stop marriage of man infected with HIV. *Lancet*. 1998; 352: 1764.
- LORENTE ACOSTA J A, REMÓN LÓPEZ C B. El diagnóstico genético en la Medicina del trabajo del futuro. *Medicina de Empresa*. 1996; XXX (3): 39-46.
- SALA FRANCO T. El proyecto del genoma y las relaciones laborales. *Rev Derecho y Genoma Humano*. 1995 (2): 157-166.
- ROTHENBERG K, FULLER B, ROTHSTEIN M, DUSTERT, KAHN M J E, CUNNINGHAM R, FINE B, HUDSON K, KING M C, MURPHY P, SWERGLOD G, COLLINS F. Genetic information in the workplace: legislative approaches and policy challenges. *Science*. 1997; 275: 1755.
- POKORSKI R J. Insurance underwriting in genetic area. *Am J Hum Genet*. 1997; 60: 205-216.
- HARPER P S. Insurance and genetic testing. *Lancet*. 1993; 341: 224-227.
- KEENLYSIDE R A, HAWKINS A S, JHONSON A M, ADLER M W. Attitudes to tracing and notifying contacts of people with HIV infection. *BMJ*. 1992; 305: 165-168.
- GROVE D I, MULLIGAN J B. Consent, compulsion and confidentiality in relation to testing for HIV infection: the views of W.A. doctors. *Med J Aust*. 1990; 52: 174-178.

31. FRIEDLAND I R. HIV related practices and ethics - survey of opinion in paediatric department. *S Afr Med Jr.* 1991; 79: 529-532.
32. STRANOS R P, CORLESS I B, LUCKEY J W, VAN DER HOST C M, DENNIS B H. Cognitive and attitudinal impacts of a university AIDS course interdisciplinary education as public health intervention. *Am J Pub Health.* 1992; 82: 569-572.
33. LISKER R, CARNEVALE A, VILLA J A, ARMENDARES S, WERTZ D C. Mexican geneticists' opinions on disclosure issues. *Clin Genet.* 1998; 54 (4): 321-329.
34. SHRIER I, GEEN S, SOLIN J, DUARTE-FRANCO E, GUIBERT R, BROSSEAU G, KHANLOU N. Knowledge of and attitude toward patient confidentiality within three family medicine teaching units. *Acad Med.* 1998; 73 (6): 710-712.
35. SALSTONE S P, SALSTONE R, ROWE B H. Knowledge of medical-legal issues. Survey of Ontario family medicine residents. *Can Fam Physician.* 1997; 43: 669-673.

Prevención de riesgos laborales por tuberculosis

Prevention of occupational risks by tuberculosis

Servicio de Prevención de Riesgos Laborales
Hospital Ramón y Cajal

Sánchez-Arcilla Conejo I.



VI BECAS DE LA REAP PARA LA INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA DE SALUD

Hasta 6.000 € por proyecto de investigación

Fecha límite de recepción de trabajos: 31 de diciembre de 2004

Con la colaboración de la Fundación AstraZeneca

Se abre la convocatoria para la presentación de trabajos que quieran optar a una ayuda por parte de la REAP. La cuantía de las becas será de hasta 6.000 euros para el / los proyectos de investigación aceptados. La adjudicación de dichas ayudas está sujeta a las siguientes bases:

1. Los temas de investigación de los trabajos que quieran optar a las ayudas versarán exclusivamente sobre Atención Primaria en España.

2. Se valorará muy positivamente que el trabajo sea multidisciplinar, es decir, que participen profesionales de diferentes ramas sanitarias: Medicina, Farmacia, Enfermería, etc.

3. La cuantía de las becas será única por proyecto, y el grupo investigador se comprometerá a realizar el trabajo en un período máximo de dos años, contados a partir de la fecha de concesión de la beca.

4. Los investigadores que quieran acceder a estas ayudas presentarán una memoria en castellano del proyecto de investigación al Comité Científico, en el que constará la información solicitada según el modelo adjunto.

5. Las memorias de los proyectos de investigación se enviarán, en un único fichero en formato *Word* de un tamaño menor de 1 MB, al correo electrónico de la Secretaría de la REAP: secretario@reap.es. La comunicación entre los solicitantes y la Secretaría será siempre por correo electrónico.

6. Los investigadores se comprometerán a que, una vez finalizado el trabajo, se presente en las Jornadas de la REAP.

7. Los investigadores se comprometerán a que el trabajo, para el que se solicita la ayuda de la REAP, se publique en revistas científicas de reconocido prestigio, tanto en el ámbito nacional como internacional.

8. Los autores del proyecto que ha sido financiado deberán hacer mención expresa de la ayuda recibida por parte de la REAP al difundir el trabajo y, asimismo, enviarán una separata a la Secretaría de la REAP para su archivo.

9. La evaluación de los trabajos de investigación la realizará un Comité Científico, que siempre estará formado por miembros de las diferentes ramas que componen la REAP, y cuyo fallo será inapelable.

10. Ningún miembro del Comité Científico participará ni como investigador, ni como ayudante, ni como asesor en ningún trabajo que se presente al Comité para pedir financiación.

11. La fecha límite para el envío de los proyectos de investigación será 31 de diciembre de 2004.

12. La participación en esta convocatoria supone la aceptación de sus bases.

RESUMEN

El impacto de la tuberculosis en España es importante. La TB es un riesgo laboral significativo en los trabajadores sanitarios y en aquellos que trabajan en instituciones cerradas y prestan atención a colectivos con alto riesgo de tuberculosis.

Los aspectos claves de la prevención son la identificación precoz de los casos, las medidas de protección ambiental y un programa efectivo de control del personal sanitario.

A los médicos les corresponde el diagnóstico precoz y la instauración del tratamiento correcto y a la empresa el prestar los recursos diagnósticos necesarios y la infraestructura oportuna para el aislamiento respiratorio y las medidas de protección ambiental.

Palabras clave: Tuberculosis, infección nosocomial, riesgo laboral, mantoux, vigilancia de la salud, protección ambiental.

Sánchez-Arcilla Conejo I
Prevención de riesgos laborales por tuberculosis
Mapfre Medicina, 2004; 15: 293-300

Correspondencia:

I. Sánchez-Arcilla
Servicio de Prevención
Hospital Ramón y Cajal
Ctra. de Colmenar, km 9,100
28034 MADRID

ABSTRACT

The impact of the tuberculosis in Spain is important. The tuberculosis is a significant occupational risks in the healthcare workers and in those that work in institutions closed and lend attention to collective with high risks of tuberculosis.

The key points of the prevention are the premature identification of the cases, the measures of environmental protection and an effective program of control of the healthcare workers.

To the doctors corresponds the I diagnose premature and the establishment of the correct processing and to the business the to lend the necessary diagnostic resources and the oportune infrastructure for the respiratory isolation and the measures of environmental protection.

Key words: Tuberculosis, infection nosocomial, occupational risks, Caution of the health, environmental protection.

Sánchez-Arcilla Conejo I
Prevention of occupational risks by tuberculosis
Mapfre Medicina, 2004; 15: 293-300

Fecha de recepción: 4 de mayo de 2004



INTRODUCCIÓN

Se cree que la tuberculosis humana se desarrolló en Europa y en el Próximo Oriente en el periodo Neolítico, entre 6000 – 8000 años antes de Cristo.

La epidemia actual comenzó en Inglaterra durante el siglo XVI y quizá alcanzó su momento álgido durante la revolución industrial favorecida por las condiciones de hacinamiento (1).

Durante la primera mitad del siglo XX declinó por las condiciones de mejora de vida, sobre todo en los países desarrollados, disminuyendo un promedio anual del 5%. A partir de 1950, con la aparición de fármacos eficaces el promedio de disminución anual llegó al 15% (2). Es a partir de la década de los ochenta cuando comienza lo que se ha denominado el resurgimiento de la enfermedad.

En 1993 la OMS declaró la tuberculosis como una emergencia global.

Se estima que hasta el año 2020, si no mejora el control de la tuberculosis, enfermarán 200 millones de personas, de las cuales 70 millones fallecerán.

Aunque la tuberculosis es esencialmente una infección comunitaria, puede ser también de transmisión nosocomial, representando un problema de salud laboral para los trabajadores de los centros sanitarios, y también de instituciones cerradas como residencias, albergues y prisiones. En este trabajo de revisión se analizan las medidas de prevención y control de la tuberculosis en el medio laboral.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA TUBERCULOSIS

Transmisión

La vía aérea, es con mucho la más importante en la transmisión de la enfermedad. Aunque puede afectar a cualquier órgano, el pulmón es la vía de entrada en prácticamente todos los casos (3).

La vía digestiva actualmente es poco importante al igual que la transplacentaria, y la transmisión por inoculación puede ocurrir en trabajadores que manejan muestras como los trabajadores de laboratorios clínicos.

Factores que condicionan el riesgo de enfermar

Existen dos tipos de factores (4):

— Factores dependientes del bacilo, en función del número y de la virulencia, que a su vez está condicionada por aspectos genotípicos y fenotípicos.

— Factores dependientes del huésped como son la resistencia natural, la resistencia adquirida por infección previa, la edad, el sexo, la raza y las enfermedades asociadas.

La tuberculosis es más frecuente en varones y es dos veces más frecuente en la raza negra que en la blanca.

Interpretación del Test Tuberculínico (5)

■ Induración $\geq 5\text{mm}$ es clasificada como positiva si:

— Personas contactos recientes con casos de Tb activa.

— Infectados por VIH o factores de riesgo para infección HIV (ADVP).

— Lesiones radiológicas fibróticas compatibles con Tb activa.

■ Induración $\geq 10\text{ mm}$ es clasificada como positiva en personas que sin los criterios anteriores, pertenecen a los siguientes grupos de riesgo:

— ADVP con serología HIV negativa.

— Situaciones médicas que favorecen la progresión de infección latente a tuberculosis activa:

- Diabetes Mellitus.
- Inmunodepresión farmacológica.
- Insuficiencia renal crónica.
- Leucemias y linfomas.
- Carcinoma de cabeza y cuello.
- Silicosis.
- Gastrectomía.
- Bypass yeyuno-ileal.

— Residentes y empleados de instituciones cerradas.

— Inmigrantes de países de alta prevalencia con menos de cinco años en la país de acogida.

■ Induración $\geq 15\text{ mm}$ en personas sin ninguno de los criterios anteriores.

TUBERCULOSIS COMO PATOLOGÍA DE ORIGEN LABORAL

La Ley de Prevención de Riesgos Laborales define como daños derivados del trabajo las enfermedades, patologías o lesiones sufridas como motivo u ocasión del trabajo (6).

Las patologías de origen laboral se pueden clasificar en dos grupos:

Patología laboral específica, en la que existe una relación directa entre el trabajo y las lesiones o alteraciones del trabajador. Son los accidentes del trabajo y las enfermedades profesionales.

Patología laboral inespecífica, en la que existe una influencia o relación con el trabajo. Son las enfermedades del trabajo y las enfermedades relacionadas con el trabajo.

La tuberculosis puede ser considerada enfermedad profesional cuando ocurre en trabajadores sanitarios (7).

Está incluida en el apartado d.4 del Real Decreto 1995/1978 que en el apartado de enfermedades profesionales infecciosas y parasitarias cita las enfermedades infecciosas o parasitarias del personal que se ocupa de la asistencia y cuidado de enfermos y en la investigación.

En trabajadores no sanitarios que se ocupan del cuidado de personas en instituciones de alto riesgo para tuberculosis o trabajadores sociales, la Tbc pulmonar es considerada como enfermedad relacionada con el trabajo (8).

La enfermedad relacionada con el trabajo se define como patología relacionada epidemiológicamente con el trabajo, que no tiene consideración de enfermedad profesional.

TUBERCULOSIS NOSOCOMIAL

En la actualidad Mycobacterium Tuberculosis es un patógeno nosocomial significativo (9). Los factores de riesgo que pueden contribuir a la aparición de brotes hospitalarios se pueden resumir en los siguientes puntos:

— Retraso en el diagnóstico de pacientes con Tb.

— Tratamiento inadecuado debido a inicio tardío, pautas incorrectas para tratamiento por bacilos multiresistentes, o identificación tardía del fracaso terapéutico.

— Proximidad física entre pacientes bacilíferos y pacientes inmunodeprimidos.

— Ausencia de medidas adecuadas de aislamiento respiratorio.

En consecuencia, es necesario diseñar programas de prevención del riesgo de tuberculosis

en instituciones cerradas y especialmente en el medio sanitario.

Aunque la medida más importante sea el diagnóstico precoz y tratamiento de los casos activos, además deben tomarse otras medidas que se puede clasificar en medidas ambientales, de protección personales y de vigilancia de la salud de trabajadores sanitarios (10).

Cada centro sanitario debe valorar los riesgos de adquisición de Tbc en función de sus propias características para decidir que medidas específicas debe aplicar.

Es importante conocer la prevalencia de Tbc en el cupo de población a la que se atiende, las demandas asistenciales, el tipo de pacientes, las características arquitectónicas y las medidas de aislamiento respiratorio.

Para reducir el riesgo de transmisión de tuberculosis en el medio sanitario deben ponerse en marcha todas las medidas que consigan los siguientes objetivos (11):

1. Prevenir la generación de gotículas infecciosas
2. Evitar su diseminación en la circulación general del aire
3. Reducir la concentración de dichos núcleos en el aire ya contaminado
4. Cumplir las guías para higiene, desinfección y esterilización de materiales contaminados
5. Control epidemiológico en personal sanitario y evaluación individualizada de la indicación de quimioprofilaxis

Entre todas estas medidas la más eficaz es la aplicación estricta de los criterios de aislamiento, añadido obviamente al diagnóstico y tratamiento precoz.

Las medidas de ingeniería (presión negativa y ventilación) junto al uso de mascarillas con filtros HEPA se considera de efectividad más limitada (11, 12)

Estas medidas se resumen en la Tabla I (11).

TABLA I. Medidas Efectivas Prevención TBN (11)

I Nivel	Rápida Detección Tratamiento Precoz Aislamiento
II Nivel	Control del Aire
III Nivel	Protección Respiratoria

MEDIDAS DE PREVENCIÓN AMBIENTALES

Las medidas de prevención contempladas en este apartado son el aislamiento respiratorio y las medidas de control del aire ambiente.

Aislamiento Respiratorio

Los enfermos con un mayor potencial infeccioso son los diagnosticados de tuberculosis pulmonar o laringea, con baciloscopia positiva, tos productiva o cavitación pulmonar.

El inicio del aislamiento está indicado en:

- Sospecha de Tbc pulmonar o de vía aérea tinción positiva para micobacterias
- Paciente en espera de confirmación bacteriológica y con lesiones pulmonares no diagnosticados y sospecha de Tbc en un paciente VIH +, o clínica respiratoria sospechosa y antecedentes de tuberculosis resistente, mal tratada o postexposición.

Las indicaciones de suspensión del aislamiento son dos (13):

- No se confirma el diagnóstico.
- Tratamiento correcto de dos semanas de duración.

Habitaciones de aislamiento

Las características de las habitaciones de aislamiento respiratorio se resumen en la Tabla II (14).

TABLA II. Habitación de Aislamiento (14)

- Presión negativa
- Puerta cerrada
- Restricción de visitas (2 – 3)
- Individuales

Reducción de la contaminación del aire

La más eficaz es la ventilación correcta.

En la Tabla III se resumen las medidas de control de la contaminación microbiana. (15)

TABLA III. Descontaminación Microbiana (15)

- Dilución/ventilación
- Dirección flujo del aire
- Filtración HEPA
- Radiación Ultravioleta

La dilución y eliminación de los contaminantes del aire se realiza por extracción y su expulsión al exterior en un punto alejado (15).

Se recomienda un mínimo de seis recambios por hora (15).

La dirección correcta del flujo de aire es muy importante, para que el aire fluya desde los pasillos hacia la habitación debe conseguirse presión negativa dentro de la habitación y la puerta debe permanecer cerrada.

La filtración de alta eficiencia (HEPA) tienen una eficiencia de filtración del 99, 97 % de partículas de 0,3 µm de diámetro. Requieren un mantenimiento regular (16).

Deben utilizarse en áreas donde el aire va a recircular (Tabla IV) (16).

TABLA IV. Filtros HEPA (16)

- Urgencias
- UCI
- Áreas de aislamiento

La radiación ultravioleta a dosis germicidas se puede utilizar en zonas de alto riesgo, ya que es efectiva para eliminar bacilos en condiciones experimentales.

Su uso en zonas de personas está en discusión. Pueden usarse como medidas adicionales a la ventilación en los tubos de salida de aire. (17, 18).

MEDIDAS DE PROTECCIÓN PERSONALES

Cuando las medidas ambientales no son suficientes se deben utilizar las medidas de protección respiratoria.

Los equipos según la norma europea EN 149 se clasifican en tres categorías según se resume en la Tabla V (19)

TABLA V. Tipos de Mascarillas Respiratorias (19)

Clase	Eficiencia Filtración	Fuga total
FFP1 P1	> 88 %	< 22 %
FFP2 P2	> 92 %	< 8 %
FFP3 P3*	> 98 %	< 2%

* equivalente a HEPA.

Las características de las mascarillas a utilizar deben ser principalmente la de filtrar partículas de una micra de tamaño, con una eficiencia de más del 95 % y para flujos de aire superiores a cincuenta litros/minuto.

Las características principales de los respiradores de partículas son las siguientes:

- Son reutilizables a diferencia de las mascarillas normales.
- Cada trabajador debe usar el suyo propio con su nombre y fecha de primera utilización.
- Deben rechazarse si se contamina con sangre o fluidos corporales o cuando se altere su función, manifestándose como dificultad para respirar con la mascarilla puesta.
- La vida útil máxima es de un mes y mínimo de una jornada laboral.
- Los respiradores HEPA son incómodos y favorecen la falta de uso.

Es importante saber que las mascarillas quirúrgicas son útiles para los pacientes, pero no deben utilizarse para la protección del trabajador.

La protección respiratoria está especialmente recomendada en personal de alto riesgo (10).

- Personal que atiende a casos de Tbc pulmonar y laringea.
- Presencia en inducción de esputos o aerosol terapia.
- Control de ingeniería.
- Transporte de enfermos en lugares cerrados.
- Personal de salas de autopsias y laboratorios de micobacteriología.

VIGILANCIA DE LA SALUD

La vigilancia de la salud debe realizarse en todos los trabajadores con riesgo potencial elevado por contacto con pacientes tuberculosos. La determinación de la situación del trabajador debe realizarse inicialmente con un PPD y una anamnesis de antecedentes relacionados con la tuberculosis.

Los objetivos de vigilancia de la salud para la prevención y el control de tuberculosis en personal sanitario son:

- Monitorizar la transmisión de Tuberculosis.
- Instaurar las pautas de quimioprofilaxis o tratamiento en los casos con infección o enfermedad detectados.

El protocolo debe contemplar los siguientes aspectos:

Anamnesis

Investigar la existencia de enfermedad tuberculosa previa y si recibió tratamiento, contacto con casos de Tb activa previos, vacunación con BCG, Mantoux previos y resultado, así como tratamientos previos con fármacos antituberculosos.

Prueba de la Tuberculina

En condiciones normales el 90 % de los infectados responden el PPD (2UT de PPD – RT 23) con 10 mm o más de induración.

El mantoux no sensibiliza a personas no infectadas, pero puede estimular o realzar una inmunidad remota, y por tanto reactivarla. Esta reacción es el efecto booster (20) descrita en personal sanitario por primera vez. En ellos, después de varios años de negatividad, en la segunda prueba anual aumentaban los conversores, sin que se incrementara el número de tuberculosis activas.

Este problema se resuelve volviendo a realizar el PPD una semana después de una respuesta débil o negativa y una historia incierta de contacto con tuberculosis. Si esta segunda prueba es positiva será un booster, más que una conversión que implicaría la necesidad de quimioprofilaxis. Este fenómeno aumenta con la edad y también puede darse con micobacterias no tuberculosas.

Las causas de falsos positivos se resumen en la Tabla VI (21).

TABLA VI. Falsos Resultados PPD (21)

Falsos positivos	Reactividad cruzada Micobacterias no TBC
Falsos negativos	Enfermedad general Defecto de Técnica Error de lectura

Screening Inicial

Debe realizarse despistaje de tuberculosis a todos los trabajadores antes de su incorporación a un puesto de trabajo con riesgo potencial de

exposición, incluyendo a los vacunados con BCG y excluyendo casos documentados de antecedentes de enfermedad tuberculosa o PPD positivo.

Todo el personal que inicialmente sea PPD negativo, debe ser investigado para descartar el efecto booster, lo que excluye falsos negativos.

Todos los casos positivos y los trabajadores con sintomatología compatible deben hacerse una placa de tórax para descartar enfermedad.

Seguimiento del PPD

La periodicidad de realizar el Mantoux depende del riesgo de exposición. En áreas de máximo riesgo se debe realizar cada seis meses, áreas intermedias cada doce meses, y en los de bajo riesgo cada veinticuatro meses.

Actuación post-exposición

La conducta dependerá de la información previa que se conozca del trabajador (22):

— Si son PPD negativo o se desconoce, se realizará un Mantoux. Si es negativo se repetirá a los 2 – 3 meses, y si es positivo se realizará radiografía de tórax.

— Si el PPD previo es documentado como positivo no se repetirá la tuberculina. Si presentan sintomatología se realizará radiografía de tórax.

Sin clínica, se recomienda quimioprofilaxis secundaria en menores de 35 años.

Si hay evidencia de infección reciente, y se descarta enfermedad, se recomienda QP independientemente de la edad.

Vacuna de la tuberculosis BCG

Según el consenso Nacional para el Control de la Tuberculosis (22) en España la vacunación con BCG no está justificada de forma sistemática.

No obstante podría considerarse su utilización de forma individualizada en personal sanitario de alto riesgo, sobre todo si hay una alta proporción de aislamientos resistentes a Isoniacida y Rifampicina (23).

Para usar la BCG el receptor debe tener las características que se especifican en la Tabla VII (22).

TABLA VII. Receptor de la BCG

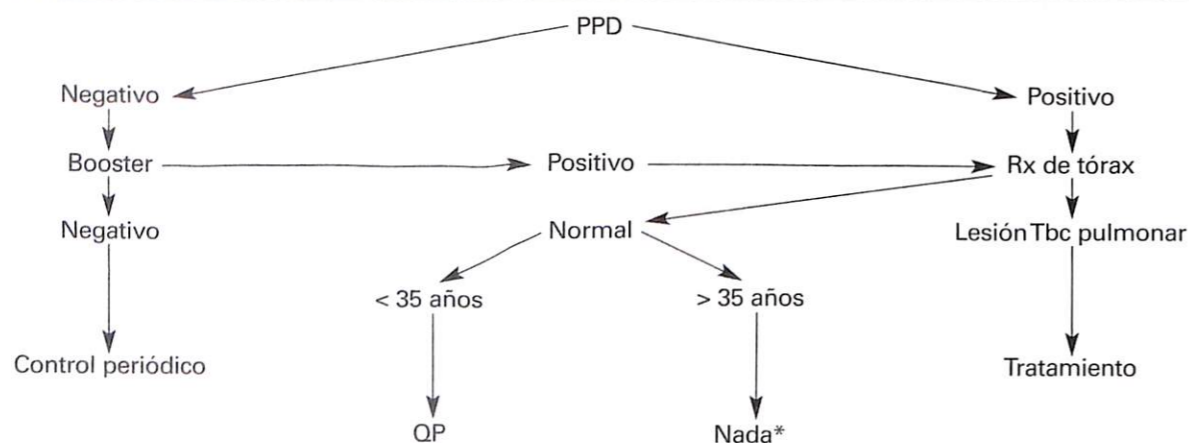
PPD negativo
Inmunocompetente
VIH negativo

Programa de vigilancia de TBC

Es importante concienciar a los trabajadores sanitarios de la necesidad de llevar a cabo este programa.

El protocolo propuesto por la OMS se expone en la Tabla VIII (24).

TABLA VIII. Vigilancia de Tuberculosis



* Excepto conversores recientes y factores de riesgo: ADVP, diabetes, Inmunodeficiencia, SIDA, Gastrectomía previa, Silicosis, terapia corticoidea prolongada, Hemopatías malignas, enfermedad renal terminal, Desnutrición crónica.

RESTRICCIÓN DEL TRABAJO

Debe excluirse del puesto de trabajo al personal con enfermedad tuberculosa pulmonar o laríngea hasta que se haya puesto el tratamiento adecuado, no tosa y se hayan documentado tres baciloscopias negativas.

Se debe evaluar precozmente la infectividad del personal que no haya realizado el tratamiento correctamente.

En los incumplidores debe pautarse tratamiento directamente observado.

La tuberculosis de localización distinta de las vías respiratorias, laríngea o pulmonar, no es motivo de separación del puesto de trabajo.

QUIMIOPROFILAXIS

Actualmente se prefiere utilizar la denominación de tratamiento de tuberculosis latente. Este tratamiento es esencial para el control epidemiológico de la tuberculosis (25).

Se puede utilizar en personas no infectadas, prevención primaria, o en personas infectadas para que no desarrollen la enfermedad, es decir, prevención secundaria.

El fármaco de elección es la isoniacida y como alternativa en contactos con tuberculosis resistente puede usarse la rifampicina.

La quimioprofilaxis primaria se toma entre 8 – 12 semanas y la secundaria entre 6 – 12 meses, siendo lo más recomendable nueve meses.

TABLA IX. Dosis de quimioprofilaxis (25)

Isoniacida	Diaria: 5 mg/Kg de peso 2/semana: 15 mg/Kg de peso
Rifampicina	Diaria 10 mg/Kg de peso

En el año 1999 la ATS (American Thoracic Society) y el CDC (Centers Disease Control) han establecido nuevas recomendaciones (26).

Consideran como recomendación preferida isoniacida 9 meses y aceptable isoniacida 6 meses, aceptando también rifampicina 4 meses diariamente y rifampicina y piracinamida 2 meses, todas ellas para personas inmunocompetentes.

En pacientes VIH + se considera de elección tanto la isoniacida 9 meses como rifampicina y piracinamida 2 meses.

Agradecimientos

Al Dr. Javier Yuste, Jefe del Servicio de Prevención de Riesgos Laborales del Hospital Ramón y Cajal, por la lectura crítica del manuscrito, sus sugerencias y comentarios.

BIBLIOGRAFÍA

- ASIM K, *et al.* Epidemiología y factores del huésped. En: Scholssberg D, editor. Tuberculosis e infecciones por otras bacterias no tuberculosas. 4ª ed. México: McGraw Hill. 2000: p 3-18.
- TUÑEZ V, *et al.* Epidemiología de la tuberculosis. *Medicina Integral*. 2002 Vol 39, N° 5.
- DANNENBERG A M Jr. Inmune mechanisms in the patogénesis of pulmonary tuberculosis. *Rev Infect Dis*. 1989; 11 (suppl 2): S369 – 578.
- SALLERAS L y cols. Epidemiología y Medicina preventiva de la tuberculosis. En: Piedrola Gil. Medicina Preventiva y Salud Pública. 10ª ed. Barcelona: Masson SA. 2001; p 507 – 524.
- Centers for Disease Control Tb facts for health care workes MMWR 2001.
- Ley 31/1995, de 8 de noviembre de Prevención de Riesgos Laborales.
- Real Decreto Legislativo 1/1994, de 20 de junio, por el que se aprueba el texto refundido de la ley General de Seguridad Social.
- MULLAN R J, MURTHY L I. *American Journal of Industrial Medicine*. 1991; 18: 775 – 799.
- NOLAN C M. Tuberculosis in Health care Professionals: Assesing and Accepting the risk. *Ann Intern Med*. 1994; 120: 964 – 965.
- US Department of Health and Human Services. Targeted tuberculin testing and treatment of laten tuberculosis infection. MMWR 2000; vol 49: No RR – 6.
- Control de la Transmisión Nosocomial de la Tuberculosis. Ministerio de Sanidad y Consumo. Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA, 1995.
- WENGER P N, *et al.* Control of nosocomial transmission of multidrugresistant Mycobacterium Tuberculosis among health care workers and HIV – infection. *Lancet*. 1995, 345: 235 – 240.
- BLUMBERG H M, *et al.* Preventing the Nosocomial Transmission of Tuberculosis. *Ann Intern Med*. 1996; 122: 658 – 663.
- Joint Tuberculosis Committe of the British Thoracic Society: Control and Prevention of tuberculosis in Britain: Code of Practice. *Thorax*. 1999; 49: 1193 – 1200.
- BOGLARD, *et al.* And the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Guideline for infection control in health care personel. *Infec Control Hosp Epidem*. 1998; 19: 407 – 463.
- SETO WING HONG. Preventing Nosocomial Mycobacterium Tuberculosis Transmission in international setting. *Emerging infectious diseases CDC 2001*; vol 7 (2).

17. NARDELL E A. Fans, filters, or rays: pros and cons of the current environmental tuberculosis control technologies. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1993; 14: 681 – 685.
18. STEAD W W, *et al.* Probable role of ultraviolet irradiation in preventing transmission of tuberculosis: a case study. *Infect Control Hosp Edipemiol.* 1996; 17: 11 – 13.
19. RESCALVO F. Medicina del Trabajo. Asociación Española de Especialistas en Medicina del Trabajo. Py CM Asociados SL, 2000 Madrid.
20. THOMSON N J, *et al.* The booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis.* 1979; 119: 587 – 597.
21. CARBACOS A y cols. Pruebas cutáneas y tuberculosis. *Medicina integral.* 2002; Vol 39 (5): 216 – 225.
22. Ministerio de Sanidad y Consumo, Fondo de Investigaciones Sanitarias. Consenso Nacional para el control de la tuberculosis en España. *Med Clin.* 1992; 98: 24 – 31.
23. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society Control and Prevention of Tuberculosis in Britain: Code of practice 1994. *Thorax.* 1994; 49: 1193 – 1200.
24. VEEN J, *et al.* Standardised Tuberculosis treatment outcome monitoring in Europe. Recommendations of a working Group of the WHO. *European Respiratory Journal.* 1998; 12: 505 – 510.
25. GÓMEZ RODRÍGUEZ F y cols. Evaluación y tratamiento de la tuberculosis latente en el adulto. *Med Clin (Barc).* 2001; 117: 111 – 114.
26. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: S221 – 547.

Enseñanza de la Farmacología Clínica en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid (1999-2003)

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina
Universidad de Valladolid

Velasco A.
Martín R.
Pérez-Accino C. M.
Orbañanos L.

Sr. Director:

En comunicaciones previas publicadas en *Revista Clínica Española* se ha analizado la evaluación de la Farmacología básica en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid (1, 2). La Farmacología Clínica fue introducida como asignatura obligatoria de universidad en el nuevo plan de estudios de Medicina aprobado en 1992 en sexto curso de los estudios de licenciatura en Medicina, adjudicándole cinco créditos (dos teóricos y tres prácticos). En la parte teórica se explican temas tan importantes como: Ensayo clínico, Farmacocinética clínica y monitorización de niveles plasmáticos, Factores que modifican la respuesta farmacoterápica (embarazo, niños, ancianos, insuficiencia hepática y renal, etc), Reacciones adversas a medicamentos, Prescripción de medicamentos Farmacoeconomía, etc. Los créditos prácticos se dedican a la discusión de casos y problemas (Farmacoterapia del dolor, de los procesos infecciosos, de las afecciones cardiovasculares, etc). La Comisión de Ordenación Académica encargada de la reforma del Nuevo Plan de Estudios de Medicina en 2002 propuso la supresión de la enseñanza de la Farmacología Clínica en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid y repartir estos cinco créditos entre las asignaturas clínicas de los cursos cuarto y quinto, con lo que se corre el grave riesgo de su desintegración y pérdida de identidad con la consiguiente desmotivación del profesorado y la carencia de nuevas vocaciones, sin que se hayan escuchado los argumentos esgrimidos por el área de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid, además los contenidos teóricos del programa de Farmacología Clínica precisamente no se pueden integrar con la asignaturas clínicas. Afortunadamente esta anómala situación sólo se ha dado en la Universidad de Valladolid y otras Facultades de

Medicina de España no han adoptado una medida tan absurda. En esta carta se va a analizar la docencia de la Farmacología Clínica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid durante el periodo 1999-2003. La docencia de Farmacología clínica se realizaba de la misma forma que la de Farmacología básica de tercer curso repartiéndose el programa entre los distintos profesores numerarios del área de Farmacología y la docencia práctica en sesiones de discusión de casos y problemas en grupos reducidos (alrededor de treinta alumnos por grupo). La evaluación final se realizó de acuerdo con el siguiente procedimiento: Una prueba objetiva de cuarenta preguntas de elección múltiple correspondiente a la parte teórica de la asignatura con un valor del 50% del total de la nota y una segunda prueba consistente en resolver seis casos prácticos basados en los seminarios de Terapéutica Clínica con un valor del 50% de la nota definitiva. La explicación se ajustó a los textos que se enumeran en la bibliografía (3, 4, 5). El contraste estadístico de los resultados se realizó mediante un análisis de significación de promedios y se calculó el coeficiente de correlación entre las distintas modalidades de evaluación (6, 7). En las preguntas de elección múltiple se calcularon los índices de dificultad y de discriminación (8, 9). En la convocatoria extraordinaria de Septiembre dado el escaso número de alumnos que se presenta se recurrió a una prueba de tipo ensayo de cinco temas, los resultados obtenidos en Septiembre no se incluyen en la Tabla I. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla I.

Las calificaciones obtenidas en la prueba de elección múltiple son mejores que las obtenidas en la resolución de los casos clínicos, puede observarse que existe correlación positiva significativa entre las calificaciones de la prueba de elección múltiple y las calificaciones de los casos

TABLA I. Evaluación de Farmacología Clínica en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid. Período 1999-2003. Convocatoria ordinaria de febrero

Curso	Matriculados	Presentados	Calificación decimal (media ± ESM)	Aptos	No aptos	Correlación test-casos clínicos
1999-2000	105	101	Prueba objetiva (6,7 ± 0,1)	93	8	$r = 0,33; P < 0,01$
			Casos Clínicos (6,3 ± 0,5)	94	9	
2000-2001	139	125	Prueba objetiva (7,8 ± 0,1)	124	1	$r = 0,38; P < 0,01$
			Casos Clínicos (6,2 ± 0,1)	118	7	
2001-2002	136	113	Prueba objetiva (7,2 ± 0,1)	112	1	$r = 0,32; P < 0,01$
			Casos Clínicos (5,5 ± 0,1)	86	27	
2002-2003	129	119	Prueba objetiva (6,7 ± 0,1)	113	6	$r = 0,34; P < 0,01$
			Casos Clínicos (5,7 ± 0,1)	101	18	

Durante el curso 1999-2000 el índice de dificultad medio de la prueba objetiva fue de $71,3 \pm 4,2$ y el índice de discriminación medio fue de $0,21 \pm 0,02$. Durante el curso 2000-2001 el índice de dificultad medio de la prueba objetiva fue de $81,0 \pm 2,7$ y el índice de discriminación medio fue de $0,19 \pm 0,02$. Durante el curso 2001-2002 el índice de dificultad medio de la prueba objetiva fue de $77,2 \pm 4,0$ y el índice de discriminación medio fue de $0,31 \pm 0,04$. Durante el curso 2002-2003 el índice de dificultad medio de la prueba objetiva fue de $72,1 \pm 4,3$ y el índice de discriminación medio fue de $0,17 \pm 0,03$.

clínicos. La media de los índices de dificultad y de discriminación de las preguntas de elección múltiple se encuentran en el límite de lo que se considera aceptable, quizás son demasiado fáciles y poco discriminativas (8, 9), ello quizás pueda deberse a la escasa experiencia que tiene el equipo de profesores del área de Farmacología de la Facultad en la docencia de la asignatura de Farmacología Clínica y al hecho de que algunos de ellos no son especialistas en Farmacología Clínica. En la convocatoria extraordinaria de Septiembre, la calificación decimal media a lo largo de los cuatro años fue de $6,4 \pm 0,3$ no suspendiendo la asignatura ningún alumno.

Como consideraciones finales a estas breves reflexiones queremos dejar patente nuestra desolación ante la supresión de la asignatura de Farmacología Clínica decidida por la Comisión de Ordenación Académica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid con el beneplácito de los alumnos. Es cierto que en examen MIR no se ponen preguntas de Farmacología Clínica, pero también se ponen poquitas preguntas de Bioquímica, Fisiología y Anatomía y nadie se ha planteado la supresión de estas asignaturas en el Nuevo Plan de Estudios de Medicina. Los conocimientos de Farmacología Clínica son esenciales para el Uso Racional del Medicamento que consiste en que cada paciente tome en el momento oportuno, durante el tiempo necesario y en la dosis y en la forma farmacéutica adecuada el medicamento que más conviene a su situación clínica al menor coste posible para

él y para la comunidad. Como dice G. Dukes (10) (coordinador de la Oficina Regional Europea de la O.M.S.) «el uso racional de los medicamentos es un ideal que descansa en la prescripción racional y ésta se alcanza cuando un médico bien informado, utilizando su mejor criterio, le pauta a su paciente en la forma adecuada y en el periodo de tiempo adecuado un medicamento bien seleccionado» y ello sólo puede conseguirse conjugando la enseñanza de la Farmacología junto a la provisión de una información objetiva y veraz una vez terminados sus estudios que contribuya adecuadamente a su formación de postgrado.

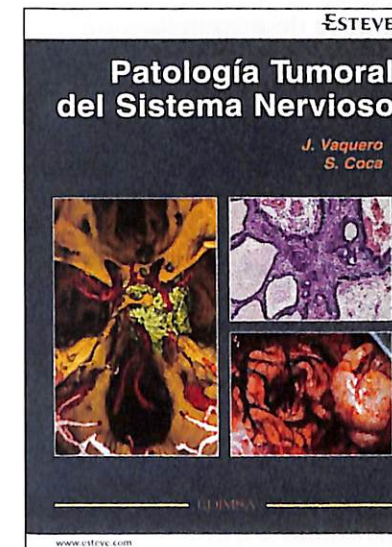
BIBLIOGRAFÍA

- ALONSO-VIELBA J, y VELASCO A. Estudio estadístico de la evaluación en Farmacología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid (Período 1979-1986). *Rev. Clin. Esp.* 1989; 184: 271
- VELASCO A, ALONSO-VIELBA J y PÉREZ-ACCINO C M^º. Influencia de la evaluación sobre el rendimiento de los alumnos en Farmacología. *Rev. Clin. Esp.* 1991; 189: 391-392
- VELASCO A. (Coordinador). *Introducción a la Farmacología Clínica*. Simancas Ediciones S.A. Valladolid, 1997
- BAÑOS J E, y FARRÉ M. *Principios de Farmacología Clínica: Bases Científicas de la Utilización de los Medicamentos*, Masson S.A. Barcelona, 2002
- LARSON E B, y RAMSEY P G. *Terapéutica Médica*, 3^º Edición. McGraw-Hill/Interamericana, México D.F. 1999

- SNEDECOR G W. *Métodos Estadísticos*. C.E.C.S.A. México D. F. 1964
- DELANOIS A L. *Biostatistics in Pharmacology*, Pergamon Press, Oxford, 1973
- VELASCO A, y ALONSO-VIELBA J. *Estado actual de la Enseñanza de la Medicina*; Secretariado de Publicaciones, Valladolid, 1988

- GILBERT J J. *Guía Pedagógica para el Personal de Salud*, 6^º Edición; Organización Mundial de la Salud, Universidad de Valladolid, 1994
- DUKES M N G. *Drug utilization studies: methods and uses*. Copenhagen: WHO Regional Publications European Series, 1993.

LITERATURA MÉDICA



PATOLOGÍA TUMORAL DEL SISTEMA NERVIOSO

J. VAQUERO Y S. COCA
Edimsa
Año 2004, 327 págs.

Nadie duda de la tradición de una relevante "Escuela Neurohistológica Española", entre cuyos máximos exponentes cabe citar en la primera mitad del pasado siglo a Santiago Ramón y Cajal y Pío del Río Hortega. Desde entonces, la neuropatología ha seguido siendo una rama de la medicina intensamente cultivada en nuestro país, y un buen ejemplo de ello lo constituye la recientemente publicada *Patología Tumoral del Sistema Nervioso*.

Los autores de la misma han dedicado gran parte de su labor

profesional al estudio de la morfología y biología de los tumores cerebrales. El Dr. J. Vaquero es catedrático de neurocirugía y profesor de dicha disciplina en la Universidad Autónoma de Madrid. Además, dirige la Unidad de Investigación en Neurociencias de la Fundación MAPFRE MEDICINA en el Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid. Por su parte, el Dr. S. Coca es profesor titular de Anatomía patológica en la Universidad Complutense, actividad que combina con su labor como neuropatólogo en el Hospital Central de la Defensa. Para la redacción de este libro han contado además con la inestimable colaboración de los Dres. Santiago de Oya y Mercedes Zurita, ambos con una dilatada carrera investigadora en la biología celular de los tumores cerebrales.

La obra está estructurada en 18 capítulos. Los dos primeros tienen un carácter más general. El primero está dedicado a los mecanismos que intervienen en el proceso de carcinogénesis, señalando las múltiples alteraciones genéticas que destruyen los mecanismos reguladores de la proliferación celular, confiriendo, a través de una serie de etapas, diferentes ventajas a las células tumorales con capacidad de invasión y metástasis. El capítulo 2 se

ocupa de la morfología de los tumores cerebrales, su clasificación anatomopatológica y el desarrollo de las modernas técnicas inmunohistoquímicas y de microscopía electrónica que hacen posible su adecuada identificación. El resto de los capítulos analiza de forma pormenorizada los diferentes tipos de patología tumoral del sistema nervioso (meningiomas, astrocitomas y oligodendrogliomas, tumores del sistema ventricular, tumores de los nervios periféricos, etc.).

La obra está escrita con un lenguaje claro y conciso, no exento de precisión, pero eminentemente didáctico, consecuencia de la dilatada labor docente de los autores. Cabe destacar, en especial, las magníficas ilustraciones en color, tanto de las ilustraciones histológicas como de las imágenes TAC, RMN..., que añaden un gran valor documental y facilitan la interpretación de las características clínicas y diagnósticas de los distintos tipos de neoplasias analizadas. Todo ello convierte a este texto en una excelente obra de consulta en nuestro idioma para todos los profesionales relacionados con el estudio de la patología tumoral del sistema nervioso.

Dr. Juan Manuel Muñoz
Céspedes

MAPFRE MEDICINA

Vol. 15

ÍNDICE TEMÁTICO

DERMATOLOGÍA

- Sensibilidad y alergia al látex en un Servicio de Dermatología Laboral 63
R. de la Cerda, M. Asbati, R. Valks, M. Azañedo, M. Cuevas, L. Conde-Salazar

FARMACOLOGÍA

- Enseñanza de la Farmacología clínica en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid (1999-2003) 301
A. Velasco, R. Martín, C. M. Pérez-Accino, L. Orbañanos

GESTIÓN SANITARIA

- Impacto de una intervención de retroinformación y autoevaluación en la reducción de ingresos inadecuados en servicios de Cirugía General 11
P. Antón, S. Peiro, J. M. Aranaz, V. Ruiz, E. Leutscher, R. Calpena, A. Compañ, C. I. Pérez, J. F. Navarro, S. Lorenzo

INVESTIGACIÓN

- Estudio de la apoptosis oligodendroglial tras un traumatismo de la médula espinal y su modificación mediante la administración de metilprednisolona 91
J. Vaquero, M. Zurita, S. Oya
- Papel de óxido nítrico en la respuesta del IGF-I hepático a la inflamación 20
T. Priego, I. Ibáñez de Cáceres, A. I. Martín, A. López Calderón, A. Villanúa
- Infiltrados linfocitarios de células NK y apoptosis en tumores cerebrales metastásicos 44
J. Vaquero Crespo, M. Zurita, C. Aguayo, S. Oya, S. Coca
- Efecto del selenio en dieta sobre la neurotoxicidad inducida por MDMA «éxtasis» en cerebro de ratón 53
M. I. Colado Megía, V. Sánchez Sánchez, J. Camarero Jiménez, E. O'shea Gaya

Una nueva hipótesis para el origen del déficit neuronal y las alteraciones de la diferenciación neuronal asociadas al síndrome de Down: implicación del gen *Minibrain* 186

B. Hämmerle, G. Bieri, C. Elizalde, J. Colonques, J. Chulia, J. Galceran, F. J. Tejedor

Influencia de la administración sistémica de factor de crecimiento nervioso sobre el desarrollo de tumores cerebrales inducidos por etil-nitroso-urea 171
J. Vaquero, M. Zurita, S. Oya, C. Aguayo

Administración precoz de dexametasona tras una lesión traumática de la médula espinal: Efectos sobre la recuperación funcional y la expresión local de factores de permeabilidad vascular 258
J. Vaquero, M. Zurita, S. Oya, C. Aguayo

MEDICINA DEL TRABAJO

Evidencias epidemiológicas entre factores de riesgo en el trabajo y desórdenes músculo-esqueléticos 212
H. L. Piedrahita Lopera

Control biológico de la exposición laboral a citostáticos en personal sanitario. ensayo de mutagenicidad urinaria 83
X. Solans Lampurlanés, R. Ballester Gimeno, J. Pérez Nicolas

Gestación y trabajo: protocolización de la asistencia a la trabajadora embarazada en salud laboral. I. Revisión de los fundamentos legales y técnicos relativos a los agentes de riesgo para la reproducción humana 28
J. Bascuas Hernández, V. Alcalde Lapiedra, J. M. Álvarez Zarate, M. Cegoñino de Sus, A. Gil Falcón

Gestación y trabajo: protocolización de la asistencia a la trabajadora embarazada en salud laboral. II. Protocolo de revisión médico-laboral de la trabajadora embarazada 101
J. Bascuas Hernández, V. Alcalde Lapiedra, J. Sánchez Rubio, A. Sánchez Rubio, A. Rodrigo de Francia, C. Vispe Román, J. M. Álvarez Zárate, M. Cegoñero de Sus

Estudio sobre la incidencia de la incapacidad permanente para el trabajo, según factores y ramas de actividad 128
A. Arancón Viguera

Absentismo asociado al síndrome de *Burnout*. Coste económico del estrés laboral asistencial en un hospital 193
J. Hermoso de Mendoza Urrizola, R. Zapata García

Interacción entre estrés ocupacional, estrés psicológico y dolor lumbar: un estudio en profesionales sanitarios de traumatología y cuidados intensivos 199
M. A. Morata Ramírez, V. A. Ferrer Pérez

Diagnóstico del síndrome metabólico a través de la vigilancia de la salud 266
A. Ares Camerino, B. Sainz Vera, J. C. Marchena Aparicio, M. L. Soto Pino, M. Suárez Collantes

Los estudiantes universitarios ante la confidencialidad. Aspectos relacionados con la salud laboral y la atención primaria 285
R. Manzanaro, A. Apellaniz

Prevención de riesgos laborales por tuberculosis 293
I. Sánchez-Arcilla Conejo

MEDICINA INTERNA

Fenotipo acetilador y su relación con la toxicidad hepática de la isoniazida 49
M. R. Zayed, A. Velasco, F. Pastrana, A. Marañón

Reducción de costes mediante *gated* SPET de perfusión miocárdica precoz en los pacientes con dolor torácico y ECG no diagnóstico en urgencias 134
J. Candell Riera, G. Oller Martínez, R. Moreno, J. Murillo, J. Suriñach, R. Segura, J. Castell, S. Aguadé, J. Soler Soler

Replicación del virus de la hepatitis C en lesiones cutáneas de liquen plano 118
J. Olalquiaga Loewe, N. Ortiz-Movilla, P. García Morrás, E. Rodríguez Íñigo, J. Bartolomé, I. Longo, M. Lecona Echevarría, P. Lázaro Ochaíta, V. Carreño

Nuevas consideraciones sobre aspectos clásicos del uso de los beta bloqueadores en la hipertensión arterial 141
G. A. Pérez Fernández, H. García Jacomino, L. M. Reyes Hernández, M. C. Llanes Camacho

Un protocolo prospectivo de anticoagulación oral en los pacientes con fibrila-

ción auricular crónica no valvular: efectividad y seguridad en la práctica clínica diaria. 233
M. Ruíz Ortiz, E. Romo Peñas, M. Franco Zapata, D. Mesa Rubio, F. Vallés Belsué

NEUROCIENCIAS

Factores implicados en la ausencia de regeneración axonal en el sistema nervioso central adulto: la conexión entorrinohipocámpica como modelo experimental 273
M. Solé, A. Martínez, E. Soriano, J. A. del Río

ONCOLOGÍA

Marcadores de hipoxia tumoral en osteosarcomas humanos 3
J. M. García-Castellano, R. Gorlick

PSICOLOGÍA

Calidad de vida en la tercera edad desde la salud y el estado de bienestar psicosocial 177
M. Marín Sánchez, A. J. García González

Terapia ocupacional en el estado vegetativo y de mínima conciencia: estimulación sensorial 112
M. T. Roig, B. Andrés, M. P. Bove, A. M. Noguera, A. de Pobes, S. Sanz, M. Soriano, S. Tàsies

Repercusiones psicológicas del trasplante hepático 251
M. A. Pérez San Gregorio, A. Martín Rodríguez, E. Asián Chaves, J. Pérez Bernal

Alteraciones neuropsicológicas en los infartos cerebrales de tipo lacunar 244
M. Grau-Olivares, A. Arboix, D. Bartrés-Faz, C. Junqué

RADIODIAGNÓSTICO

Resonancia magnética en trauma craneal moderado y grave: estudio comparativo de hallazgos en TC y BRM. Características relacionadas con la presencia y localización de lesión axonal difusa en RM 157
A. Lagares, A. Ramos, R. Alday, F. Ballenilla, A. Pérez, P. A. Gómez, R. Díez Lobato

Premios
+
Investigación
+
Desarrollo
+
Innovación
y
Humanidades

Presentación

La Fundación MAPFRE MEDICINA, es una Fundación cultural privada, sin ánimo de lucro, dotada de personalidad jurídica, plena capacidad de obrar y patrimonio propio. Fue creada en julio de 1989 por MAPFRE MUTUALIDAD DE SEGUROS.

Su finalidad, definida estatutariamente es la promoción y apoyo a la investigación científica en el área de Salud, entendiendo ésta en su sentido más amplio, acorde con la definición dada por la Organización Mundial de la Salud: "Salud es el estado de completo bienestar físico, psíquico y social y no tan sólo la ausencia de enfermedad".

La Fundación desarrolla actividades de promoción de la Salud y apoyo a la investigación y comunicación científicas. Organiza reuniones entre profesionales, convoca becas, edita publicaciones y emprende actividades que puedan resultar beneficiosas para la Sociedad, de acuerdo con los fines fundacionales.

La Fundación MAPFRE MEDICINA apoya una Salud Social basada en la plena integración del individuo en la Sociedad. Dado que el trabajo es la principal forma de conseguirlo, la Fundación facilita la Formación Profesional de los discapacitados físicos mediante la convocatoria de Becas de Formación Profesional para este colectivo.

Premio "Investigación Cardiovascular"

La Fundación MAPFRE MEDICINA convoca el Premio de «Investigación Cardiovascular», dotado con **15.000 euros**, al mejor trabajo admitido para presentación en la Reunión Anual de la American Heart Association y publicado, por tanto, en el libro *Abstracts de la Revista Circulation*.

Bases

1. Podrá optar al Premio cualquier investigador español cuyo trabajo, realizado íntegramente en un único Centro Nacional (Hospital, Clínica, etc.), haya sido aceptado en la Reunión Anual de la American Heart Association.
2. Los trabajos serán originales e inéditos, no admitiéndose aquellos total o parcialmente publicados con anterioridad; tampoco se admitirán trabajos presentados en anteriores convocatorias.
3. Los trabajos que opten al Premio deberán presentarse en castellano y se ajustarán a las normas editoriales de la Revista *Investigación Cardiovascular*.
4. Los trabajos se presentarán por triplicado sin ninguna referencia en su texto que permita identificar al autor o autores, Institución o Centro de Trabajo mediante el sistema de lema y plica. En la redacción del trabajo se evitará hacer referencias que puedan identificar a los autores.
5. El jurado calificador, del que no formarán parte investigadores que directa o indirectamente hayan optado a la convocatoria, estará compuesto por siete miembros de avalada y reconocida trayectoria profesional e investigadora, seis de los cuales serán elegidos entre la amplia relación de becarios y directores de proyectos que hayan recibido anteriormente Becas de Investigación de la Fundación MAPFRE MEDICINA, más un integrante del Instituto de Medicina Cardiovascular de la Fundación. La decisión del jurado será inapelable.
6. Los criterios básicos para decidir el trabajo ganador son los siguientes:
 - a) Idea original y nueva, predominante sobre ampliación de trabajos previamente descritos, o línea de trabajo ya conocida.
 - b) Investigación básica, experimental o clínica, fundamental para sentar las bases de posteriores estudios.
 - c) Posible repercusión social, de aplicación más o menos inmediata en beneficio de la comunidad.
7. La dotación del Premio se entregará de forma única e indivisible al primer firmante del trabajo. Se extenderá diploma acreditativo a cada uno de los autores del mismo.
8. El trabajo premiado será publicado con carácter de exclusividad en la Revista *Investigación Cardiovascular*. El, o los autores, transferirán todos los derechos de autor a la Fundación MAPFRE MEDICINA, que será propietaria de todo el material remitido para su publicación. Esta cesión

tendrá únicamente validez en el caso de que el trabajo sea premiado.

9. El fallo del jurado se hará público a través de los medios de difusión social, entregándose el Premio en solemne acto público el día 20 de octubre de 2005, además de divulgarse el trabajo entre los miembros de la Sociedad Española de Cardiología y de la comunidad científica en general.
10. El plazo de presentación de los trabajos finaliza el 30 de abril de 2005. Con posterioridad a esa fecha sólo se aceptarán trabajos remitidos por correo ordinario, matasellados con anterioridad.
11. Los trabajos deberán remitirse por correo certificado a Fundación MAPFRE MEDICINA. Ctra. de Pozuelo a Majadahonda, s/n. 28220 Majadahonda (Madrid).
12. Se acusará recibo a cada convocatoria, notificando si ha sido o no aceptada, pero no se mantendrá correspondencia sobre ellas, ni durante el proceso ni después de otorgados los premios.
13. La presentación de trabajos a este Premio supone la plena aceptación de las bases de la convocatoria.

Premio "Desarrollo de la Traumatología Aplicada"

La Fundación MAPFRE MEDICINA, en su vocación de contribuir al desarrollo de las ciencias de la salud, convoca el Premio «Desarrollo de la Traumatología Aplicada», dotado con **15.000 euros**, destinado al mejor trabajo sobre aplicación de una nueva técnica, sea quirúrgica o clínica, en la especialidad de Traumatología y Cirugía Ortopédica.

Bases

1. Podrán optar al Premio todos aquellos profesionales sanitarios, ya sea de forma individual o en colaboración, que desarrollen sus actividades en el ámbito de la Traumatología y Cirugía Ortopédica.
2. Los trabajos serán originales e inéditos, no admitiéndose aquellos total o parcialmente publicados con anterioridad.
3. Los trabajos que opten al Premio deberán presentarse en castellano y se ajustarán a las normas editoriales de la Revista *Aparato Locomotor* de la Fundación MAPFRE MEDICINA.
4. Los trabajos se presentarán por triplicado sin ninguna referencia en su texto que permita identificar al autor o autores, Institución o Centro de Trabajo mediante el sistema de lema y plica. En la redacción del trabajo se evitará hacer referencias que puedan identificar a los autores.
5. El jurado calificador será nombrado por la Fundación MAPFRE MEDICINA entre profesionales de avalada y reconocida trayectoria clínica e investigadora. Estará integrado por: un Presidente, cuatro Vocales y un Secretario, y su decisión será inapelable.
6. Los criterios básicos para decidir el trabajo ganador son los siguientes:
 - a) Desarrollo real y práctico de una técnica clínica o quirúrgica de comprobados efectos terapéuticos.

b) Posible repercusión social, de aplicación más o menos inmediata en beneficio de la comunidad.

7. La dotación del Premio se entregará de forma única e indivisible al primer firmante del trabajo; se extenderá diploma acreditativo a cada uno de los autores del mismo.
8. El trabajo premiado será publicado con carácter de exclusividad en la Revista *Aparato Locomotor* de la Fundación MAPFRE MEDICINA. El, o los autores, transferirán todos los derechos de autor a la Fundación MAPFRE MEDICINA, que será propietaria de todo el material remitido para su publicación. Esta cesión tendrá únicamente validez en el caso de que el trabajo sea premiado.
9. El fallo del jurado se hará público a través de los medios de difusión social, entregándose el Premio en solemne acto público, el día 20 de octubre de 2005, además de divulgarse el trabajo entre los miembros de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología y de la comunidad científica en general.
10. El plazo de presentación de los trabajos finaliza el 30 de abril de 2005. Con posterioridad a esa fecha sólo se aceptarán trabajos remitidos por correo ordinario, matasellados con anterioridad.
11. Los trabajos deberán remitirse por correo certificado a Fundación MAPFRE MEDICINA. Ctra. de Pozuelo a Majadahonda, s/n. 28220 Majadahonda (Madrid).
12. Se acusará recibo a cada convocatoria, notificando si ha sido o no aceptada, pero no se mantendrá correspondencia sobre ellas, ni durante el proceso ni después de otorgados los premios.
13. La presentación de trabajos a este Premio supone la plena aceptación de las bases de la convocatoria.

Premio "Innovación en las medidas de superación de la discapacidad"

La Fundación MAPFRE MEDICINA convoca el Premio sobre «innovación en las medidas de superación de la discapacidad» dotado con **15.000 euros**, destinado a la persona o institución que más se haya caracterizado en el campo de la superación de la discapacidad.

Bases

1. Podrán optar al Premio las personas o instituciones que se hayan caracterizado por la aplicación de medidas innovadoras para propiciar la superación de **barreras** para la plena **participación** y la mejora de la calidad de vida de las personas con discapacidad física. La experiencia de vida o el proyecto institucional deben tener un mínimo de tres años de historia.
2. La presentación puede hacerse a título propio o proponiendo candidatos. En ambos casos habrá de aportarse un dossier detallando la labor desarrollada, la singularidad de las medidas adoptadas y los resultados conseguidos.

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. Su decisión será inapelable.
4. El jurado adoptará cuantas iniciativas crea oportunas para contrastar la información sobre los candidatos propuestos o profundizar sobre los logros de las iniciativas de superación de la discapacidad y/o eliminación de barreras.
5. Los criterios básicos para decidir la candidatura a premiar son los siguientes:
 - a) Constatación de avances significativos en la superación de la discapacidad.
 - b) Relevancia social de los trabajos y/o proyectos institucionales.
 - c) Sinergia con otras personas.
 - d) Ideas innovadoras para superar barreras institucionales, empresariales sociales y/o personales.
 - e) Apertura de nuevos caminos para las personas con discapacidad.
 - f) Solidaridad.
 - g) Modelos para otras personas/instituciones fácil de aplicar.
6. El Premio podrá ser declarado desierto en caso de que el jurado considere que ninguno de los presentados reúne los requisitos de la convocatoria
7. La dotación del Premio se entregará de forma única e indivisible al responsable del equipo premiado; se extenderá diploma acreditativo a cada uno de los autores del mismo.
8. El premiado se compromete a elaborar un artículo sobre la labor desarrollada, la singularidad de las medidas adoptadas y los resultados conseguidos, para ser publicado con carácter de exclusividad, en la Revista MAPFRE MEDICINA.
9. El fallo del jurado se hará público a través de los medios de difusión social, entregándose el Premio en solemne acto público el día 20 de octubre de 2005, además de divulgarse el trabajo entre los miembros la comunidad científica en general.
10. El plazo de presentación de las candidaturas finaliza el 30 de abril de 2005. Con posterioridad a esa fecha sólo se aceptarán las remitidas por correo ordinario, mataselladas con anterioridad.
11. Las candidaturas deberán remitirse por correo certificado a Fundación MAPFRE MEDICINA. Ctra. de Pozuelo a Majadahonda, s/n. 28220 Majadahonda (Madrid).

12. Se acusará recibo a cada convocatoria, notificando si ha sido o no aceptada, pero no se mantendrá correspondencia sobre ellas, ni durante el proceso ni después de otorgados los premios.
13. La presentación de candidaturas a este Premio supone la plena aceptación de las bases de la convocatoria.

Premio "A Toda una Vida Profesional"

La Fundación MAPFRE MEDICINA convoca un premio, dotado con 15.000 euros, en reconocimiento social a una persona mayor de 65 años por toda una fecunda vida profesional.

Bases

1. Las instituciones, tanto públicas como privadas, pueden proponer candidatos a la Fundación MAPFRE MEDICINA, aportando dossier que detalle la labor social desarrollada a través de su actividad profesional.
2. 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. Su decisión será inapelable.
3. El jurado adoptará cuantas iniciativas crea oportunas para contrastar la información sobre los candidatos propuestos.
4. El Premio podrá ser declarado desierto en caso de que el jurado considere que ninguno de los presentados reúne los requisitos de la convocatoria
5. El fallo del jurado se hará público a través de los medios de difusión social, entregándose el premio en solemne acto público el día 20 de octubre de 2005.
6. El plazo de presentación de candidatos finaliza el 30 de abril de 2005. Con posterioridad a esa fecha sólo se aceptarán candidaturas remitidas por correo ordinario, mataselladas con anterioridad.
7. Las candidaturas deberán remitirse por correo certificado a Fundación MAPFRE MEDICINA. Ctra. de Pozuelo a Majadahonda, s/n. 28220 Majadahonda (Madrid).
8. Se acusará recibo a cada convocatoria, notificando si ha sido o no aceptada, pero no se mantendrá correspondencia sobre ellas, ni durante el proceso ni después de otorgados los premios.
9. La presentación de candidaturas a este Premio supone la plena aceptación de las bases de la convocatoria.

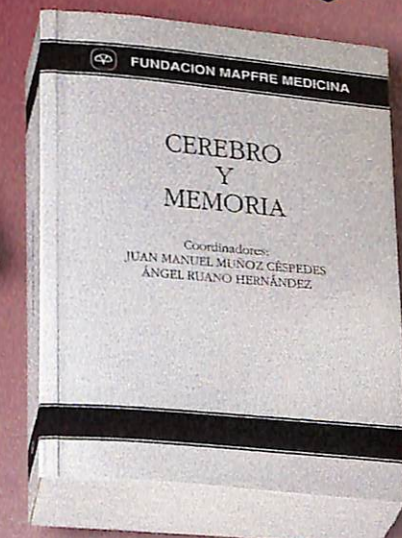
Información y envío de solicitudes



Ctra. de Pozuelo a Majadahonda, s/n • 28220 Majadahonda (Madrid)
 Tel.: 91 626 57 04 • Fax: 91 626 58 25
infofmm@mapfremedicina.es
www.mapfremedicina.es



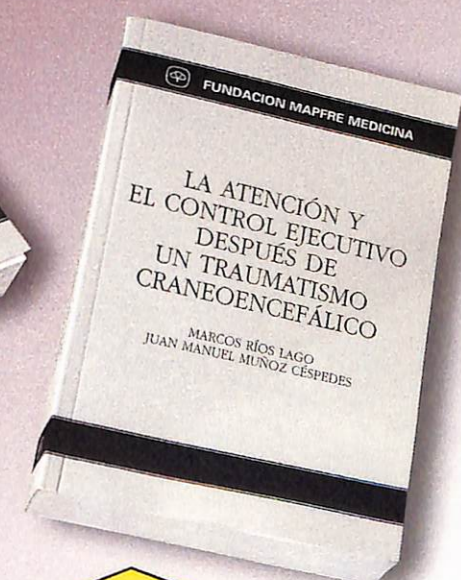
P.V.P.
140 €



P.V.P.
69 €



P.V.P.
31 €



P.V.P.
30 €

Pedidos a:



Ctra. de Pozuelo a Majadahonda, 52 • 28220 Majadahonda (MADRID)
 Tel.: 34 915 81 53 57 • Fax: 34 915 81 18 83

edimap@mapfre.com

www.mapfre.com/editorial

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 bencilico, 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 reacomulación en las neuronas sensitivas periféricas, lo que induce una reducción de la sensibilidad al dolor en la piel y las articulaciones. **DATOS FARMACÉUTICOS Instrucciones de uso y manipulación.** No requiere instrucciones especiales de uso y manipulación. **Presentación y PVP** Tubo con 30 g de crema. PVP 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

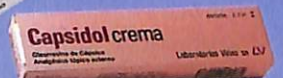


C.N. 650036

tubo 30 g
1 mes de
tratamiento



C.N. 695296



Laboratorios Viñas sa

Provenza, 386 - 08025 Barcelona