

# MAPFRE MEDICINA

## SUMARIO

### 235 EDITORIAL

#### ARTÍCULOS ORIGINALES

**237** LGF («LIVER GROWTH FACTOR») como factor de proliferación, migración y diferenciación de las células madre neurales y su posible utilidad en enfermedad de Parkinson

**E. BAZÁN  
A. S. HERRANZ  
D. REIMERS  
et al.**

**248** Implantación de un programa de Gestión de la Prevención de Riesgos Laborales en el Sistema de Gestión de Calidad de un laboratorio clínico para la optimización de costes

**M. R. CABALLERO  
GONZÁLEZ  
F. J. NIETO LORITE  
J. MARAÑÓN LÓPEZ**

**266** Síntomas de duelo en familiares de personas con daño cerebral adquirido

**E. LÓPEZ DE ARRÓYABE  
E. CALVETE**

**277** Cuestiones éticas de la investigación farmacogenética: una encuesta a los Comités Éticos de Investigación Clínica en España

**M. RUIZ-CANELA  
M.ª J. BAENA MOLINA**

**284** Cotrasplante de células de Schwann y células madre mesenquimales en la paraplejía traumática experimental

**M. ZURITA  
J. VAQUERO  
S. OYA  
et al.**

**289** Programa de psicoterapia para madres de bebés con síndrome de Down: abordaje emocional de la diada madre-hijo en el primer año de vida del niño

**M. C. MIRALLES ISERN**

## SUMMARY

### EDITORIAL 235

#### ORIGINAL ARTICLES

LGF («LIVER GROWTH FACTOR») as a factor involved in the proliferation, migration and differentiation of neural stem cells: Potential use in Parkinson's disease **237**

Implementation of a Risk at the Work-place Prevention Management Program in the Quality Management System of a clinical laboratory with the view of cost optimization **248**

Grief symptoms in relatives of people with traumatic brain injury **266**

Ethical Aspects on Pharmacogenetic Research: a Survey of Spanish Research Ethics Committees' Attitudes **277**

Co-transplantation of Schwann cells and mesenchymal stem cells in experimental traumatic paraplegia **284**

Programme about psychotherapy for mothers of babies with Down syndrome: emotional approach of the relationship between mother-child in the child's first year of life **289**



# SUMARIO

(continuación)

# SUMMARY

(continued)

## ARTÍCULOS ORIGINALES

Material quirúrgico retenido tras cirugía abdominal: importancia clínica y recomendaciones preventivas

298

**J. CARVAJAL BALAGUERA**  
**J. CAMUÑAS SEGOVIA**  
**M. MARTÍN**  
**GARCÍA-ALMENTA**  
*et al.*

## ORIGINAL ARTICLES

Retained surgical material after laparotomy: clinical importance and preventive recommendations

298

# 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	Francisco Huesa Jiménez
José M.º Antón García	Juan José Jorge Gómez
Ricardo Cámara Anguita	Felipe López Oliva
Vicente Concejero López	José M.º López Puerta
Antonio Delgado Lacosta	José M.º Madrigal Royo
Fernando García de Lucas	Mariano Malillos Pérez
Pedro García Méndez	Joaquín Martínez Ibáñez
José Manuel Gómez López	Manuel Miranda Mayordomo
Carlos Hernando de Larramendi	Ángel Ruano Hernández
Carmen Hernando de Larramendi	Montserrat Valls Cabrero

### Consejo Asesor:

Alfred O. Bonati (Florida)	Louis Miró (Nimes)
César Borobia Fernández (Madrid)	Vicente Moya Pueyo (Madrid)
René Cailliet (Santa Mónica)	Roberto Pastrana Pérez-Canales (Madrid)
Luis Conde-Salazar Gómez (Madrid)	Lars Peterson (Gothenburg)
Jacinto Corbella Corbella (Barcelona)	Juan Plaja Masip (Barcelona)
Diego Dámaso López (Madrid)	Luis Miguel Ruilope Urioste (Madrid)
José Ramón de Juanes Pardo (Madrid)	Ulises Ruiz Ferrándiz (Madrid)
Manuel de Oya Otero (Madrid)	Carlos Sáenz de la Calzada y Campo (Madrid)
Henry Dejour (Lyon)	Julián Sanz Esponera (Madrid)
Hipólito Durán Sacristán (Madrid)	Salomón Schächter (Buenos Aires)
Antonio del Río Prego (Madrid)	José María Segovia de Arana (Madrid)
Andrew A. Fischer (Nueva York)	Juan Tamargo Menéndez (Madrid)
Alberto Gimeno Alava (Madrid)	Juan A. Traver Aguilar (Madrid)
José Luis López-Sendón (Madrid)	Eliseo Vaño Carruana (Madrid)
Fernando Martín Martín (Madrid)	José Delfín Villalain Blanco (Valencia)
María Pilar Martínez Gutiérrez (Madrid)	Enrique Villanueva (Granada)
José Mendoza Sarmiento (Toledo)	George W. Wood (Memphis)
José Luis Miranda Mayordomo (Madrid)	

**Secretaría de Redacción:**  
Carmen Amado Castela

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

ISSN: 1130-5665

MAMEE6 16(4) 235-311 (2005)

Fundación  
**MAPFRE** MEDICINA

**Edita:** EDITORIAL MAPFRE, S.A. - Ctra. de Pozuelo, 52 - 28220 Majadahonda (MADRID)  
**Imprime:** GRÁFICAS MONTERREINA, S.A.  
**Fotocomposición:** DiScript Preimpresión, S. L.

**APP**  
ASOCIACIÓN  
DE PRENSA  
PROFESIONAL

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

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 (IBECS)



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

## Conclusiones II Congreso Nacional de Diabetes de Zaragoza

# ESPAÑA, ENTRE LOS PAÍSES EUROPEOS CON MENOS PRESTACIONES SANITARIAS PÚBLICAS PARA LOS DIABÉTICOS

### La diabetes es una de las enfermedades con mayor impacto socioeconómico

Con motivo de la celebración del Día Mundial de la Diabetes que se conmemoró el día 14 de noviembre, Zaragoza acogió el **II Congreso Nacional de la Federación Española de Diabetes**, en el Auditorio del Palacio de Congresos de Zaragoza.

Lifescan, Johnson & Johnson, uno de los participantes del Congreso, fue el encargado de presentar la ponencia "Objetivos y Realidades de la Diabetes Mellitus en la Unión Europea" realizada por los expertos Huw Alban Davies, Médico Consultor en el Hospital Darent Valley de Kent (Reino Unido), y José Farinha, Presidente de la Asociación Protectora de Diabéticos de Portugal.

Ambos ponentes han realizado un exhaustivo análisis de la situación de estos dos países europeos - Portugal y Reino Unido -, poniendo de manifiesto las diferencias que existen actualmente respecto a las prestaciones sanitarias que reciben los diabéticos en España. Han destacado cómo la atención sanitaria al paciente diabético en sus países se ha visto beneficiada gracias al incremento de las subvenciones de algunos de los tratamientos necesarios al inicio de la enfermedad en el caso de Portugal, y las consultas más exhaustivas y pormenorizadas en el caso de Reino Unido.

En España la diabetes se ha convertido en una de las enfermedades con mayor impacto socioeconómico, debido fundamentalmente a tres factores: su elevada prevalencia en la población - España ocupa la segunda posición en Europa por detrás de Alemania, con un 6,4% -, el gran número de complicaciones que presenta y el impacto en la morbimortalidad y la calidad de vida (retinopatía, pie diabético).

La calidad de vida de las personas con diabetes tiende a evolucionar de forma negativa debido a estas complicaciones que surgen a largo plazo. Según ha indicado Tiago Moreira, Product Manager de Lifescan, "en España no existen fuertes políticas de prevención que ayuden a evitar estas complicaciones. Creemos que medidas como la educación y la automonitorización pueden prevenir y disminuir muchas de las complicaciones futuras".

Entre los temas que han generado mayor debate en el Congreso destacan los relativos al **suministro de lancetas**, las cuales no gozan de subvención en España, mientras que en países como Portugal la subvención es del 100%.

De igual forma ha suscitado interés el hecho de que las **consultas con podólogo**, necesarias para evitar riesgos de posibles amputaciones tampoco cuenten en España con ninguna subvención, mientras que en Portugal éstas son gratuitas.

En España existen actualmente planes de incentivos para los profesionales de la salud que logren ahorrar en subvenciones de

medicamentos o de otros productos como lancetas y tiras. Teniendo en cuenta que España destaca por tener una de las prevalencias más altas de Europa, la inversión por diabético es aún pequeña. Es necesario que el paciente reciba atención especialmente en el inicio de su enfermedad, de lo contrario, el gasto sanitario se multiplica.

Como conclusión, en comparación con otros países europeos, la inversión sanitaria por paciente diabético es menor en España. Esto se debe a la falta de inversión en tratamientos y acompañamiento del paciente, o que el diabético está sufragando gran parte del tratamiento.

El planteamiento contrario se encuentra en el Reino Unido donde existe un Programa Nacional, a largo plazo -10 años- que tiene como fin homogeneizar los estándares del cuidado de la diabetes, en el que se incluye la prevención de la enfermedad, facilidad en la atención de alta calidad para evitar las complicaciones a largo plazo, etc. lo cual termina reduciendo a largo plazo el gasto sanitario.

### "Un mundo Sin Límites"

El Congreso ha congregado una importante representación de las asociaciones de diabéticos, de las asociaciones de educadores en diabetes y de los diabetólogos, a lo que une la puesta en común de sus diversos puntos de vista.

También han asistido al encuentro diabéticos que han podido comprobar *in situ* que la enfermedad no supone ninguna traba a la hora de llevar una vida normal.

Con este objetivo, Lifescan Johnson & Johnson, y el equipo de aventura **OneTouch@ Ultra**, ha organizado en el área exterior del recinto ferial de Zaragoza, unas atracciones lúdico-deportivas. El equipo, formado íntegramente por diabéticos, ayudó a participar a todo el que quiso comprobar lo que significa "vivir un mundo sin límites", demostrando así que con un buen control de la glucosa en sangre se puede desarrollar cualquier actividad, por muy dura y exigente que parezca, incluidos deportes de riesgo.

Esta segunda edición del Congreso ha mantenido desde sus inicios las mismas pretensiones de alcanzar la máxima calidad científica y el intercambio de experiencias y conocimientos que contribuyan a homogeneizar actitudes y actuaciones, con el propósito de favorecer una mayor formación y educación así como un mejor tratamiento de la diabetes.

Existen abundantes datos que indican que la mayoría de las muertes de los individuos menores de 65 años en los países industrializados son prevenibles. Son incontestables los estudios que relacionan cardiopatías, cáncer, enfermedad cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y traumatismos, con determinados hábitos de vida.

Los medios para prevenir esas muertes prematuras, así como diversas lesiones y enfermedades, existen. Y aunque hay razones sólidas que avalan la importancia de la prevención en Medicina, se ha comprobado muchas veces que los médicos no brindan las medidas preventivas recomendadas a sus pacientes. Por falta de tiempo disponible, por seguridad en qué medidas ofrecer o por escepticismo sobre la efectividad clínica de éstos servicios.

¿Existe todavía alguna duda acerca del efecto nocivo del tabaco en la salud de los individuos? La respuesta debe ser indudablemente que no. Pero es un hecho que en aquellos sectores que deberían "predicar con el ejemplo" -profesionales sanitarios y de la enseñanza- el porcentaje de fumadores es el más elevado (43,2% en enfermería; 34,7% en médicos) en comparación con otros grupos profesionales. A pesar de todo, las cifras de fumadores han descendido desde casi un 65% (Rendimiento diagnóstico de los exámenes en salud. Delgado Lacosta, A.R. Tesis Doctoral, 1989) a un 35% en 2004 (diversas fuentes del SNS, Comunidad de Madrid -Consejería de Sanidad y Consumo- y SEPAR).

Hace más de veinticinco años que la OMS afirmó que el tabaquismo es la principal causa de muerte evitable. Hoy, el tabaco es ya la segunda causa de muerte a nivel mundial: mata cada año a cinco millones de personas, las mismas que el sida, la malaria y todas las enfermedades de la infancia que tienen vacuna, juntas. Por ello, todo intento serio de promoción de la salud pública debe contemplar en primer lugar el control del tabaco. Se alzarán voces diciendo que hay cuestiones más acuciantes que asolan amplias regiones del planeta, como la pobreza, el hambre y la incultura, pero, insistimos, el tabaquismo representa en la actualidad la principal causa de muerte evitable.

Todos los expertos coinciden en que la información es el primer peldaño para suscitar cambios en las conductas de riesgo de las personas. Pero tal vez no sea suficiente a la vista del hecho de que en nuestra sociedad desarrollada, personas inteligentes y con acceso libre a información veraz, se mantienen esclavos del tabaco o del alcohol, conducen temerariamente o se exponen a contraer enfermedades de transmisión sexual. Estamos de acuerdo con R. Bayes quien, en un reciente artículo (El País, 29/11/05) afirma que la respuesta la encontramos en la inmediatez de las consecuencias agradables que reporta la práctica de los comportamientos de riesgo en comparación con la demora en la aparición de las consecuencias negativas que reporta dicha práctica. En efecto, el tabaco (o cualquier otra droga en sentido amplio) proporciona segura e inmediatamente una sensación agradable y/o el alejamiento de un estado desagradable (el "mono"). La Sociología aparece, de nuevo, como un importante arma terapéutica: esta "ganancia inmediata de placer" constituye la esencia de la tentación permanente y no nos deberían coger nunca con la guardia baja.

No es el único factor. El entramado de intereses económicos en juego, las contradicciones de los gobiernos y la persistente promoción de un producto altamente adictivo hacen posible que el tabaquismo sea hoy una epidemia globalizada y difícil de controlar.

Los Gobiernos orientan el control del tabaquismo en tres frentes: limitando el consumo y la venta de tabaco en lugares públicos, con políticas de precios y fiscalidad desincentivadoras, y restringiendo la publicidad de esta "droga legal". En España, este último aspecto está sujeto a unas normas de autorregulación de la industria tabaquera, pero la publicidad utiliza numerosas sutilezas creativas para bordear dichas normas, además de incumplirlas en algunos casos. Este verano hemos asistido a la aparición de nuevas marcas de tabaco, más económicas en un "agresivo" intento de las compañías tabaqueras de reclutar nuevos consumidores y por tanto, adictos.

La nueva Ley que entrará en vigor el Primero de Enero y que impedirá fumar en los centros de trabajo debe ser recibida por el personal sanitario positivamente. De hecho, un 10 por 100 de los trabajadores que fuman aseguran que dejarán el hábito en ese momento. Tal vez sea también el momento de establecer programas especiales, de forma institucional y con apoyo de los órganos de gobierno, para facilitar a los fumadores el abandono del hábito e insistir, en el ámbito de la empresa o en el docente a todos los niveles, en el conocimiento del problema.

Pero no hay que bajar la guardia. Ahora que los gobernantes apoyan con ésta Ley medidas de importancia sociosanitaria, una reflexión conjunta, un diálogo abierto y un consenso de conocimientos y realizaciones en los diferentes ámbitos de actuación es el gran reto al que nos enfrentamos los profesionales sanitarios.

Porque debemos "predicar con el ejemplo".

## LGF («LIVER GROWTH FACTOR») como factor de proliferación, migración y diferenciación de las células madre neurales y su posible utilidad en enfermedad de Parkinson

### LGF («LIVER GROWTH FACTOR») as a factor involved in the proliferation, migration and differentiation of neural stem cells: Potential use in Parkinson's disease

- <sup>1</sup> Servicio de Neurobiología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid  
<sup>2</sup> Servicio de Bioquímica Experimental, Hospital Puerta de Hierro, Madrid  
<sup>3</sup> Departamento de Biología Celular y Genética, Universidad de Alcalá, Madrid

Bazán E.<sup>1</sup>  
 Herranz A. S.<sup>1</sup>  
 Reimers D.<sup>1</sup>  
 Alonso R.<sup>1</sup>  
 Díaz-Gil J. J.<sup>2</sup>  
 Lobo M.<sup>a</sup> V. T.<sup>1,3</sup>  
 Paño C. L.<sup>1</sup>  
 Asensio M.<sup>a</sup> J.<sup>1</sup>

#### RESUMEN

El factor de crecimiento de hígado, LGF, es un factor de proliferación y regeneración en distintos tipos celulares, y estudios preliminares fundamentan su posible uso en terapias neuroregenerativas. El objetivo del trabajo ha sido comprobar si el LGF estimula la proliferación celular y la neurogénesis en el modelo experimental de enfermedad de Parkinson (EP) de lesión con 6-OHDA. La administración intraventricular de LGF incrementó la incorporación de bromodeoxiuridina (BrdU) y la expresión de los marcadores de células madre neurales (CMN) nestina y proteína ácida de la glía, observándose células doblemente marcadas para BrdU y nestina en la zona subventricular y el parénquima estriatal. Sin embargo, no se encontraron células BrdU-positivas/ b tubulina III-positivas, sugiriendo que el LGF no es un factor neurogénico para las CMN de la zona subventricular. La infusión intraestriatal de LGF no afectó a la proliferación celular, pero aumentó significativamente el número de terminales tirosina hidroxilasa-positivos en el estriado denervado y mejoró la conducta rotacional provocada por apomorfina. Las conclusiones son: 1) la infusión intraventricular de LGF estimula la proliferación y migración de las CMN; y 2) la infusión intraestriatal de LGF estimula la regeneración de los terminales dopaminérgicos dañados, lo que podría explicar la discreta mejoría conductual observada en estos animales.

**Palabras clave:** neurogénesis, células madre neurales, neuroregeneración, factores tróficos, dopamina, enfermedad de Parkinson, liver growth factor.

Eulalia Bazán, Antonio S. Herranz, Diana Reimers, Raquel Alonso, Juan José Díaz-Gil, M.<sup>a</sup> Val T. Lobo, Carlos L. Paño, M.<sup>a</sup> José Asensio  
 LGF («LIVER GROWTH FACTOR») como factor de proliferación, migración y diferenciación de las células madre neurales y su posible utilidad en enfermedad de Parkinson  
*Mapfre Medicina*, 2005; 16: 237-247

#### ABSTRACT

Liver growth factor (LGF) promotes the proliferation and regeneration of different cell types, and preliminary studies indicate that LGF might be useful for neuroregenerative therapies. The aim of this work was to study the cell proliferative and neurogenic effects of LGF in a 6-OHDA Parkinson's disease (PD) experimental model. Intraventricular infusion of LGF increased bromodeoxyuridine (BrdU) incorporation in the subventricular zone and striatum. In addition, the striatum ipsilateral to LGF infusion showed a higher expression of neural stem cell (NSC) markers nestin and glial fibrillary acidic protein, and the presence of cells double-labeled for BrdU and nestin. However, no BrdU-positive/B tubulin III-positive cells were observed, suggesting that LGF is not a neurogenic factor. Intraestriatal LGF infusion significantly increased the number of tyrosine hydroxylase-positive fibers in the striatum of dopamine-denervated rats. Moreover, apomorphine-induced behavioral rotations improved in these animals. We conclude that: 1) Intraventricular LGF infusion stimulates neural stem cell proliferation and migration; and 2) Intraestriatal LGF infusion stimulates the regeneration of dopaminergic terminals in the striatum, which might explain the partial behavioral recovery observed in these animals.

**Key words:** neurogenesis, neural stem cells, neuroregeneration, trophic factors, dopamine, Parkinson's disease, liver growth factor.

Eulalia Bazán, Antonio S. Herranz, Diana Reimers, Raquel Alonso, Juan José Díaz-Gil, M.<sup>a</sup> Val T. Lobo, Carlos L. Paño, M.<sup>a</sup> José Asensio  
 LGF («LIVER GROWTH FACTOR») as a factor involved in the proliferation, migration and differentiation of neural stem cells: Potential use in Parkinson's disease  
*Mapfre Medicina*, 2005; 16: 237-247

#### Correspondencia:

E. Bazán  
 Servicio de Neurobiología-Investigación  
 Hospital Ramón y Cajal  
 Carretera de Colmenar Km. 9,1 - 28034 Madrid  
 E-mail: eulalia.bazan@hrc.es

Fecha de recepción: 22 de febrero de 2005

## INTRODUCCIÓN

En la enfermedad de Parkinson (EP) la característica patológica más relevante es la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la Substancia Negra (SN) del mesencéfalo (1, 2). Este daño y muerte neuronal se traducen en la disminución de los niveles de dopamina en el cuerpo estriado, donde llegan las proyecciones axónicas de la SN. El tratamiento actual consiste en la administración periférica de L-DOPA (precursor de la dopamina) para restaurar los niveles estriatales de este neurotransmisor. Esta terapia restaurativa es efectiva para aliviar los síntomas de la EP en sus estadios tempranos; sin embargo, su eficacia disminuye a medida que la enfermedad progresa y provoca graves efectos secundarios invalidantes. Es, por tanto, necesario buscar nuevos tratamientos que restauren eficazmente los niveles estriatales de dopamina.

En la última década se ha demostrado la existencia de precursores neurales en dos zonas germinales activas del Sistema Nervioso Central (SNC) durante el periodo postnatal y en el adulto: el giro dentado del hipocampo, que genera interneuronas, y la zona subventricular del cerebro anterior (SVZ), que genera neuroblastos que migran hasta el bulbo olfativo donde se diferencian en interneuronas (3-5). Un gran número de estudios *in vitro* han demostrado que células precursoras obtenidas de las áreas neurogénicas anteriormente descritas (6-8), así como de áreas no-neurogénicas (9, 10), tienen características de **células madre**, es decir: i) son células **multipotenciales** (capaces de generar los distintos tipos celulares del SNC), ii) presentan una gran capacidad de **proliferación** dependiente de mitógenos como el EGF -del inglés *epidermal growth factor*- y/o del FGFb -del inglés *basic fibroblastic growth factor*- (6, 11-13) y iii) tienen capacidad de **autogeneración**. Las células madre, *in vitro*, dan lugar a una agrupación de células desdiferenciadas (**neuroesferas**) que expresan nestina, un filamento intermedio presente en células progenitoras neuroepiteliales. La siembra de estas neuroesferas sobre un substrato adherente y la privación de los factores de crecimiento induce su diferenciación espontánea hacia neuronas, astrocitos y oligodendrocitos (14, 15). *In vivo*, diversos trabajos han demostrado que las células madre neurales endógenas son susceptibles de ser estimuladas con tratamientos exógenos, ya que la administración intrace-

rebral de mitógenos y neurotrofinas promueve la proliferación y movilización de los progenitores neurales del SNC adulto (12, 16-19). Sin embargo, aunque los estudios realizados *in vivo* indican que la administración intracerebral de BDNF- del inglés *brain derived neurotrophic factor*- (20, 21) o TGFa- del inglés *transforming growth factor a*- (19, 22) promueve la generación de neuronas a partir de los precursores endógenos de la SVZ del cerebro anterior del animal adulto, ninguno de estos factores facilita la diferenciación dopaminérgica de los mismos. Por tanto, la identificación de los factores epigenéticos involucrados en la inducción del fenotipo dopaminérgico en las **células madre de origen neural (CMN)** es, en la actualidad, un objetivo de especial interés para el uso de las mismas en el tratamiento de la EP.

El factor de crecimiento de hígado LGF, es un mitógeno hepático purificado por el grupo del Dr. Díaz Gil del Servicio de Bioquímica Experimental del Hospital Puerta de Hierro, y caracterizado químicamente como un complejo albúmina-bilirrubina (23-25). El LGF tiene actividad *in vivo*, por inyección a ratas o ratones, e *in vitro*, promoviendo la síntesis de ADN y proteínas, incrementando el índice mitótico y aumentando el número de células «PCNA-positivas» sin producir efectos degenerativos (26). En un modelo experimental de cirrosis hepática por inyección de CCl<sub>4</sub>, el LGF produjo regeneración del parénquima hepático, reducción de fibrosis, incremento de funcionalidad (test de aminopirina y varias actividades isoenzimáticas del citocromo P-450), desaparición de ascitis y mejora de algunas perturbaciones hemodinámicas asociadas a la cirrosis (27). La actividad del LGF como factor de crecimiento de hígado ha sido corroborada por otros grupos (28). Asimismo, también se ha demostrado la actividad antioxidante del LGF como secuestrador de radicales libres (29). En los últimos estudios realizados sobre el mecanismo de acción del LGF (30) este equipo ha demostrado: a) que el LGF induce la secreción de TNF- $\alpha$ , -del inglés *tumor necrosis factor a*- estimulando fundamentalmente las células endoteliales de la vena porta (en estudios realizados por otros grupos se había demostrado previamente que el TNF- $\alpha$  es esencial para iniciar la regeneración hepática después de hepatectomía parcial (29)). b) La inyección de anti-TNF- $\alpha$  disminuye la actividad del LGF en hígado, lo cual parece indicar que el LGF ejerce su acción mitogénica siguiendo la misma ruta. c) En experimentos *in vitro* se

ha demostrado que el LGF estimula la secreción del TNF- $\alpha$  en cultivos de células endoteliales (HUVEC), sin estimular ICAM-1 ni VCAM-1 (sin producir estrés celular). En conclusión, parece que el LGF actúa sobre células endoteliales estimulando el TNF- $\alpha$ , que ejerce de intermediario en su acción mitogénica.

Recientemente, se ha sugerido que el TNF- $\alpha$  puede modular directa, o indirectamente la proliferación de los progenitores neurales de la SVZ del cerebro adulto (31). Además, varios grupos han relacionado la estimulación de las células endoteliales con los fenómenos de **neurogénesis** y/o **neuroprotección** en el SNC adulto (32-40). Considerando la actividad del LGF sobre células endoteliales, y teniendo en cuenta que se han descrito receptores de «albúmina modificada» en células endoteliales de distintos órganos, incluido el cerebro (41), es presumible que el LGF pueda promover la proliferación y la generación de neuronas a partir de las CMN.

El presente trabajo trata de verificar la hipótesis de que el LGF es capaz de actuar sobre la proliferación, movilidad y diferenciación de las **células madre neurales**, y de que dicha actuación podría utilizarse como estrategia terapéutica en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson. Los objetivos concretos a desarrollar son los siguientes: 1) Estudiar si el LGF infundido intracerebralmente es capaz de promover la movilización y diferenciación neuronal de las células madre neurales **endógenas** de la SVZ en un modelo experimental de enfermedad de Parkinson y 2) Estudiar los efectos del LGF sobre la proliferación y la diferenciación de las células madre neurales *in vitro*.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Purificación del LGF

En suero de ratas Wistar después de cinco semanas de ligadura del conducto biliar se midió la concentración del LGF por HPLC (42), escogiéndose el suero de concentración más elevada, dentro de las disponibilidades de ratas operadas, para la purificación del LGF mediante tres pasos de cromatografía y determinación de la actividad *in vivo*, como estimulador de la síntesis de ADN en hígado de rata (por incorporación de 3H-timidina). El procedimiento detallado ya fue publicado por nuestro grupo anteriormente (26). La pu-

reza de la preparación del LGF se comprobó por PAGE-electroforesis (43). Las muestras del LGF se guardaron liofilizadas, conservándose cerradas a vacío a 4°C. En el momento de utilizarlas, se disolvieron en salino estéril o PBS, y se añadieron a los cultivos o se infundieron en el cerebro de ratas hemiparkinsonianas.

### Aislamiento de células madre neurales de estriado embrionario de rata

La obtención de células madre neurales procedentes de embrión de rata se realizó utilizando los métodos descritos por Reynolds y col. (6, 43), con ligeras modificaciones introducidas en nuestro laboratorio (44, 45). Básicamente, los estriados obtenidos de embriones de 15 días se disociaron mecánicamente y mantuvieron en un medio definido (DF12) en la presencia de 20ng/ml de EGF. Tras 48-72 horas *in vitro* se generaron las primeras neuroesferas que se disgregaron mecánicamente y se pasaron a frascos de cultivo con DF12 fresco suplementado con los factores de crecimiento descritos. Después de un mínimo de 3 a 4 pases, las neuroesferas se disgregaron y sembraron a una densidad de 20000-30000 células/cm<sup>2</sup> sobre poli-l-ornitina. Con el fin de mantener el cultivo en un estado expansivo y aumentar su supervivencia, las células sembradas sobre poli-l-ornitina se mantuvieron en la presencia de EGF durante 72 horas.

### Caracterización *in vitro* de los cultivos de células madre neurales tratados con LGF

La privación al tercer día postsiembra del EGF acelera el proceso de diferenciación espontánea, generándose neuronas, astrocitos y oligodendrocitos con un patrón temporal específico (46). Tras ser privados de EGF, los cultivos de células madre neurales se trataron con distintas dosis de LGF en un rango de concentración de 5 a 100 pg/ml. Los estudios de proliferación se realizaron utilizando la técnica de incorporación de BrdU previamente descrita (46). El análisis de los distintos fenotipos neurales generados a partir de las células madre neurales se realizó mediante técnicas inmunocitoquímicas, concretamente con anticuerpos específicos para neuronas (b-tubulina isotipo III), progenitores gliales (A2B5 y O4), oligodendrocitos (O1), astrocitos (GFAP) y tirosina hidroxilasa (TH).

### Modelo experimental de enfermedad de Parkinson (EP) y valoración funcional motora

El modelo crónico de degeneración nigroestriatal que se ha utilizado en todo este apartado experimental está basado en el descrito por Ungersted y col. (47). Éste consiste en la lesión unilateral de la Sustancia Negra *pars compacta* mediante la inyección estereotáxica (AP: -4.3; L: 1.4; V: 8.7) de 6-hidroxidopamina (6-OHDA); la neurotoxina provoca una muerte selectiva de las neuronas dopaminérgicas que proyectan al cuerpo estriado. Para determinar el grado de lesión, 8 días después se realizó un test de conducta rotacional (inyección de apomorfina 0,05 mg/kg). La inyección subcutánea de apomorfina induce un comportamiento rotacional contralateral a la lesión. Se consideraron lesionados a los animales que rotaron 100 o más vueltas en 15 minutos, descartándose los que no cumplieron este criterio. Durante el periodo previo a los tratamientos de movilización de las CMN endógenas, se realizaron test periódicos semanales de rotación, con el fin de asegurar la total instauración de la lesión. Como controles se utilizaron animales a los que se les realizó una falsa cirugía, sometiéndolos a los mismos tests rotacionales.

### Infusión intraventricular o intraestriatal de LGF en animales hemiparkinsonianos

Se utilizaron 40 ratas Sprague-Dawley con lesión nigroestriatal de 45 días de evolución, verificándose la instauración de la lesión mediante test rotacional previamente a la infusión. En el acto quirúrgico, se colocó una cánula conectada a una minibomba osmótica (coordenadas AP: 0.5 mm, L: 3.2 mm y P: 5 mm para la inyección intraestriatal y AP: + 0.8 mm, L: + 3.0 mm y P: -4.0 mm para la intraventricular medidas desde el Bregma y la superficie de la corteza), a través de la que se infundió durante 15 días en el estriado medial, o en el ventrículo ipsilateral a la lesión salino, 160 ng/kg/día LGF o 160 ng/kg/día FGFb. Para marcar las células en proliferación y migración desde la SVZ, los animales recibieron inyecciones intraperitoneales de bromodeoxiuridina (50 mg/kg) durante los últimos 12 días del periodo de infusión.

La valoración histológica de la proliferación, migración hacia el estriado y diferenciación neuronal y catecolaminérgica de las células madre

endógenas se realizó a las 48 horas y a las 4 semanas del inicio de la infusión. La valoración comportamental (test de rotación) se realizó semanalmente tras el inicio de la infusión hasta las 4 semanas.

### Estudio histológico y análisis de los datos

A los tiempos arriba indicados los animales se sacrificaron y fijaron por perfusión intracardíaca con paraformaldehído al 4% en PBS. Tras su disección los cerebros fueron congelados y se realizaron cortes de 20-30  $\mu$ m en el criostat. Las secciones se incubaron con anticuerpos específicos para TH, neuronas ( $\beta$ -Tubulina III, MAP2 y NeuN), glía (GFAP y O1) y precursores neurales (nestina, vimentina).

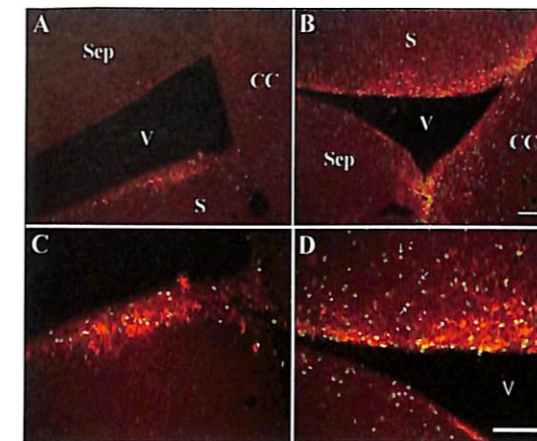
Los resultados representan la media  $\pm$  ESM de 3 a 11 animales independientes. El análisis inmunohistoquímico se realizó utilizando un microscopio de epifluorescencia acoplado al programa de análisis estereológico CAST-GRID. En cada animal se valoró la fluorescencia incluida en el área del estriado de cortes histológicos previamente seleccionados mediante coordenadas anteroposteriores definidas. El análisis estadístico se realizó mediante one-way ANOVA seguido del test de Bonferroni para comparaciones múltiples, y las diferencias se consideraron significativas para  $p \leq 0.05$ .

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Efectos de la infusión intraventricular de LGF sobre la proliferación y movilización de las células madre neurales endógenas de la zona subventricular

Trabajos previos han demostrado que el LGF actúa sobre células endoteliales estimulando la síntesis de TNF- $\alpha$ , factor que ejerce de intermediario en su acción mitogénica (30). Dado que el TNF- $\alpha$  modula la proliferación de los progenitores neurales (31), hemos estudiado los efectos del LGF sobre la proliferación de las CMN endógenas de la SVZ en ratas hemiparkinsonianas.

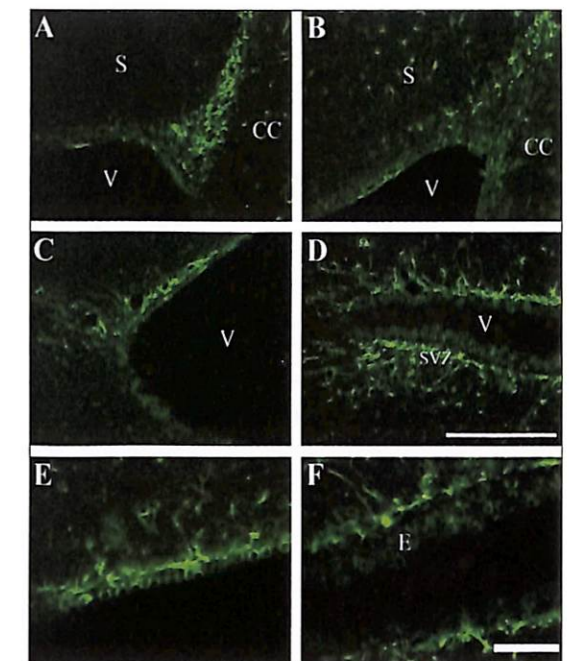
Como se muestra en la Figura 1, la administración intraventricular de 160 ng/kg/día LGF durante 15 días, incrementó la incorporación del marcador de proliferación BrdU en la SVZ del cerebro anterior, el parénquima estriatal, el sep-



**Figura 1.** Efecto de la infusión intraventricular de LGF sobre la proliferación y expresión de nestina en ratas parkinsonianas. Animales hemiparkinsonianos de 6 semanas fueron infundidos intraventricularmente con salino (A, C) o con 160 ng/kg/día de LGF (B, D), sacrificándose a los 15 días post-infusión. En A y B se muestra la inmunotinción para BrdU (verde). Nótese la mayor incorporación de BrdU en el parénquima estriatal, septum y cuerpo caloso de los animales infundidos con LGF. En C y D se muestra la inmunotinción para nestina (rojo) y BrdU (verde). Nótese el comarcaje de nestina y BrdU en el estriado de los animales infundidos con LGF (D, flechas). Parénquima estriatal (S), ventrículo (V), cuerpo caloso (CC), septum (Sep). Escala 50 micras.

tum y el cuerpo caloso del lado infundido. Este incremento en la proliferación, se acompañó de una mayor expresión de nestina en la SVZ y el parénquima estriatal (Figura 1 B y C), observándose células BrdU-positivas/nestina-positivas en el estriado del lado infundido (Figura 1D).

Otros autores han demostrado que las CMN expresan además de nestina, GFAP (48) y vimentina (49). Como se muestra en la Figura 2, la infusión intraventricular de LGF aumentó la expresión de GFAP en el estriado (Figura 2 A y B), la SVZ (Figura 2 C y D) y el epéndimo (Figura 2 E y F) del lado infundido, y nuestros datos preliminares indican que el número de células vimentina-positivas está aumentado en la SVZ ipsilateral a la infusión del factor (dato no mostrado). Además, esta vía de administración del LGF incrementó la capa de células endoteliales del ventrículo lateral (Figura 2 E y F), cuyo papel como posibles células madre del cerebro adulto de mamíferos ha sido descrito (50). En conjunto, estos resultados indican que en un modelo experimental de EP, el LGF administrado intraventricularmente activa las señales que promueven la proliferación y probablemente la migración hacia



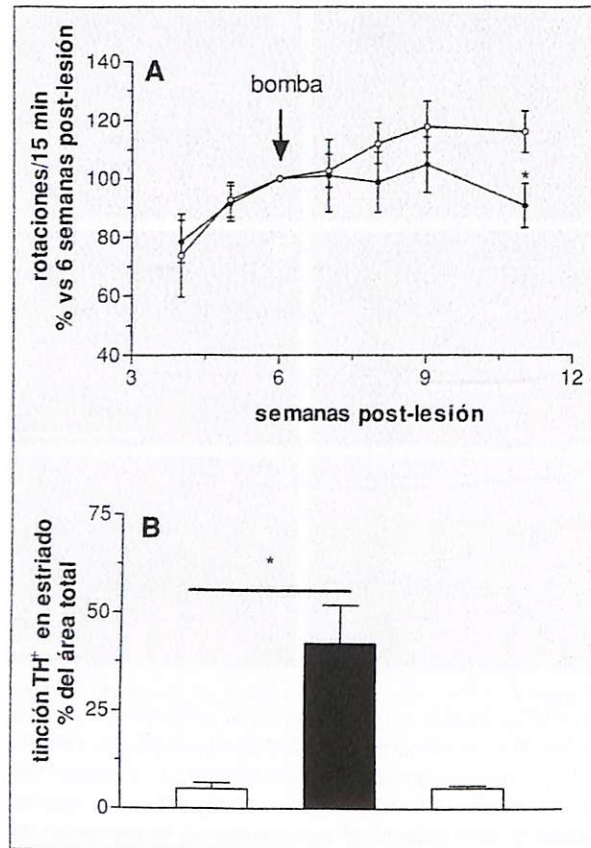
**Figura 2.** Efecto de la infusión intraventricular de LGF sobre la expresión de GFAP en ratas parkinsonianas. Animales hemiparkinsonianos de 6 semanas fueron infundidos intraventricularmente con salino (A, C, E) o con 160 ng/kg/día de LGF (B, D, F), sacrificándose a los 15 días post-infusión. Nótese el incremento en la expresión de GFAP en el parénquima estriatal (B) y zona suventricular (D) de los animales infundidos con LGF, así como la mayor densidad de células endoteliales (F). Parénquima estriatal (S), ventrículo (V), cuerpo caloso (CC), septum (Sep), zona subventricular (SVZ), epéndimo (E). Escala 100 micras (A-D) y 30 micras (E, F).

el parénquima estriatal de las células madre de la SVZ del cerebro adulto.

Por otro lado, la administración intraventricular del LGF no parece promover la diferenciación neuronal y/o dopaminérgica de los progenitores neurales *in vivo* ya que no se observaron células BrdU-positivas/ $\beta$ tubulinaIII-positivas o BrdU-positivas/TH-positivas en el parénquima estriatal. Es probable que la aplicación conjunta de LGF y otros factores implicados en la diferenciación neuronal (20, 21, 51) y catecolaminérgica (52, 53) de las CMN pueda generar un número suficiente de neuronas dopaminérgicas útiles en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

### Efectos de la infusión intraestriatal de LGF sobre la expresión de tirosina hidroxilasa

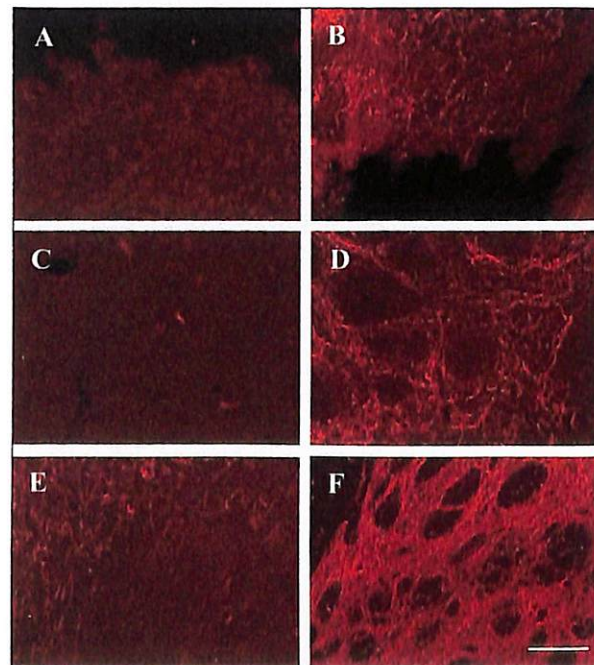
Como se muestra en la Figura 3A, la administración durante 15 días de 160 ng/kg/día de LGF



**Figura 3.** Efectos de la infusión intraestriatal de LGF en ratas parkinsonianas. Animales hemiparkinsonianos de 6 semanas fueron infundidos intraestriatalmente con salino (controles), o con 160 ng/ml/día de LGF, o con 160 ng/ml/día FGFb durante 15 días, sacrificándose a los 15 días post-infusión. En A se muestra la conducta rotacional, valorada mediante el test de apomorfina, de los animales control (círculos vacíos) e infundidos con LGF (círculos llenos). En B se representa el porcentaje del área total del estriado medio con innervación TH-positiva en animales control (barra vacía) y animales infundidos con LGF (barra llena) o con FGFb (barra punteada). Los resultados representan la media  $\pm$  ESM de 7 a 11 animales independientes. \* $p \leq 0.05$ .

en el estriado de ratas hemiparkinsonianas promovió una discreta, pero significativa, mejoría en la conducta rotacional de estos animales. La generación de nuevas neuronas dopaminérgicas a partir de las CMN explicaría la mejora conductual observada, pero no se encontraron células BrdU-positivas/TH-positivas ni en el estriado, ni en la SN de los animales infundidos con el factor, indicando que el LGF no actúa como un factor neurogénico cuando se infunde en el estriado (la infusión de FGFb en el estriado o el ventrículo de ratas hemiparkinsonianas tampoco incrementó la incorporación de BrdU ni de nestina). Sin embargo, el LGF podría ejercer un efecto neuropro-

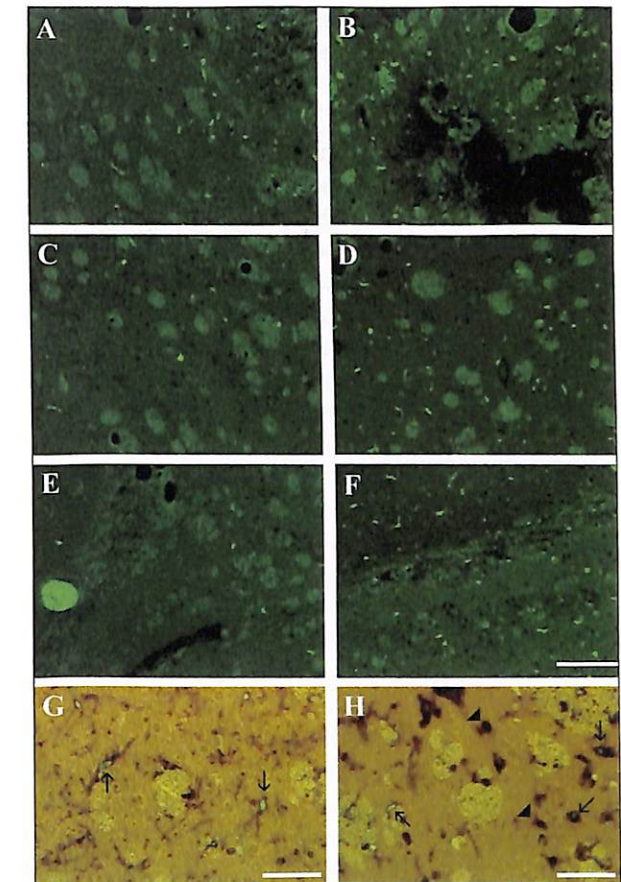
tektor y/o promotor del crecimiento axónico sobre las neuronas dopaminérgicas en degeneración, tal y como ha sido descrito para el VEGF-del inglés -vascular endothelial growth factor- (32, 38, 40). Como se muestra en la Figura 3B, la infusión intraestriatal de LGF incrementó significativamente el área del estriado con innervación dopaminérgica, observándose un mayor número de terminales TH-positivos próximos a la zona de infusión (Figura 4 A y B), en el estriado medio (Figura 4 C y D) y en el estriado ventral (Figura 4 E y F) de los animales infundidos con el factor. Ni la administración intraventricular de LGF, ni la infusión intraestriatal de FGFb modificaron la conducta rotacional (dato no mostrado) o la inmunotinción para TH en el estriado (Figura 4B). Estos resultados indican que el aumento en la expresión de TH anteriormente descrito es específico de la administración de LGF en el parénquima estriatal, y permiten argumentar que la mejoría conductual observada en estos animales probablemente es debida al aumento en la innervación dopaminérgica promovido por el factor. Por otro lado, y dado que la infusión intraestria-



**Figura 4.** Efecto de la infusión intraestriatal de LGF sobre la expresión de tirosina hidroxilasa en el estriado de ratas parkinsonianas. Animales hemiparkinsonianos de 6 semanas fueron infundidos intraestriatalmente con salino (A, C, E) o con 160 ng/kg/día de LGF (B, D, F), sacrificándose a los 15 días post-infusión. Nótese una mayor expresión de TH (rojo) en la zona de cánula (A, B) y en el estriado medial (C, D) y ventral (E, F) de los animales infundidos con el factor. Escala 50 micras.

tal de LGF no modificó significativamente el número de neuronas TH-positivas en la SN lesionada ( $4 \pm 1,3$  y  $1,3 \pm 0,98$  neuronas TH-positivas/ $\text{mm}^2$  en animales tratados con salino y con LGF, respectivamente), creemos que el LGF no ejerce una acción neuroprotectora, y sugerimos que el LGF administrado en el estriado promueve el rebrote de los terminales dopaminérgicos en degeneración.

Otros autores han demostrado que los efectos neuroprotectores y/o neuroregeneradores del VEGF sobre las neuronas dopaminérgicas están mediados por la estimulación de las células endoteliales y/o gliales (40). Nuestros resultados preliminares sugieren que el LGF estimula el crecimiento de los terminales dopaminérgicos a través la activación de las células de microglía en el parénquima estriatal. La infusión intraestriatal de LGF durante 48 horas incrementó en un  $207 \pm 2,8\%$  la inmunotinción para el antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA), observándose mayor cantidad de núcleos PCNA-positivos, tanto en la zona de cánula (Figura 5A, B), como en el estriado medio (Figura 5C y D) y el estriado ventral (Figura 5E y F) de estos animales. Para determinar la naturaleza de las células en proliferación se realizaron dobles inmunotinciones para PCNA y marcadores de células progenitoras, de células endoteliales, y de células gliales. Tanto en los animales infundidos con salino, como en los animales infundidos con LGF el 35% de las células PCNA-positivas expresaron vimentina (dato no mostrado) y un 55% expresó isolectina B4 (Fig. 5G y H), un marcador vital de células de microglía y macrófagos. Sin embargo, la infusión intraestriatal del factor incrementó el número total de células isolectina B4-positivas ( $197 \pm 20$  y  $397 \pm 66$  células isolectina B4-positivas/ $\text{mm}^2$  en animales tratados con salino y con LGF, respectivamente), observándose en estos animales un mayor número de células isolectina B4-positivas con cuerpos celulares de mayor tamaño y muy poco ramificados (Fig. 5H), propios de células de microglía activada cuyo papel en la regeneración de los axones dopaminérgicos ha sido recientemente publicado (54). Teniendo en cuenta que la microglía se origina a partir de los monocitos que invaden el SNC durante el desarrollo (55), que el LGF estimula la síntesis de TNF $\alpha$  en monocitos en cultivo (Dr. Díaz Gil, comunicación personal), y que otros autores han demostra-



**Figura 5.** Efecto de la infusión intraestriatal de LGF sobre la proliferación en el estriado de ratas parkinsonianas. Animales hemiparkinsonianos de 6 semanas fueron infundidos intraestriatalmente con salino (A, C, E, G) o con 160 ng/kg/día de LGF (B, D, E, H), sacrificándose a las 48 horas post-infusión. En A-F se muestra la inmunotinción para el marcador de proliferación PCNA (núcleos verdes), observándose una mayor cantidad de núcleos PCNA-positivos en la zona de cánula (A, B) y en el estriado medio (C, D) y ventral (E, F) de los animales infundidos con el factor. En G y H se muestra la inmunotinción para PCNA (verde) e isolectina B4 (marrón) en el estriado medio de animales infundidos con salino (G) y animales infundidos con LGF (H). Nótese la colocalización de PCNA e isolectina B4 en ambos grupos experimentales (flechas negras) y la mayor cantidad de células isolectina B4-positivas con cuerpos celulares redondeados en los animales infundidos con LGF (H, cabezas de flecha). Escala 100 micras (A-F) y 50 micras (G, H).

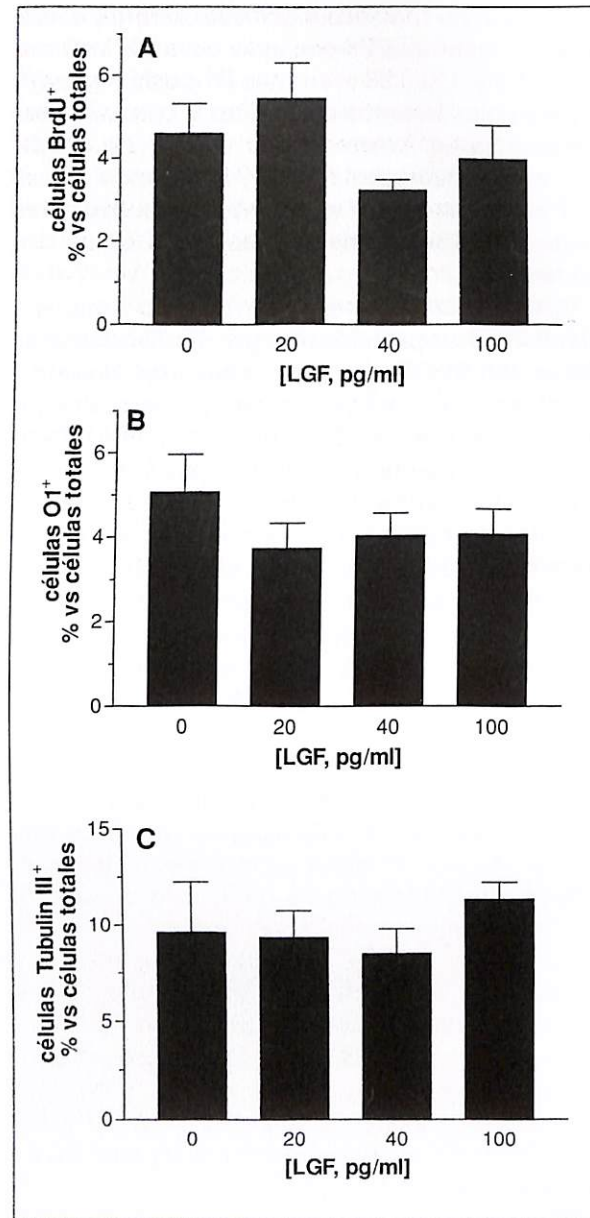
do que la microglía activada puede producir y liberar TNF $\alpha$  (56), es presumible que esta citoquina sea el mediador molecular de las acciones del LGF sobre los terminales dopaminérgicos en nuestro modelo experimental de EP. En la actualidad, se están llevando a cabo una serie de experimentos encaminados a confirmar esta hipótesis.

### Efectos del LGF sobre la proliferación y diferenciación de las células madre neurales en cultivo

Trabajos previos han demostrado que el LGF actúa como un factor de proliferación tanto *in vivo* como *in vitro* (26, 31). En los cultivos de CMN obtenidas de la eminencia ganglionar de embrión de rata, de la exposición a distintas dosis de LGF (20, 40 y 100 pg/ml) no promovió cambios significativos en la incorporación de BrdU (Figura 3A) ni afectó a la diferenciación neuronal y glial de los cultivos (Figura 6B y C). Además, el LGF no promovió la expresión de TH ni incrementó el número de neuronas TH-positivas inducidas por la aplicación conjunta en estos cultivos de una serie de factores previamente descritos en nuestro laboratorio (54). En conjunto, estos resultados indican que el LGF carece de efectos sobre la proliferación y diferenciación de las CMN en cultivo y sugieren que la acción mitogénica del LGF observada *in vivo* no es directa, sino que probablemente está mediada por otro tipo celular no presente en nuestros cultivos. También podemos argumentar que las células en las que se ha estudiado el fenómeno *in vitro* provienen de fetos. No sabemos si las células madre obtenidas de la zona subventricular del cerebro adulto podrían ser activadas por el LGF.

### CONCLUSIONES

1. En un modelo experimental de enfermedad de Parkinson, el Factor de Crecimiento de Hígado, administrado intraventricularmente, actúa como un factor de proliferación y migración de las células madre neurales de la zona subventricular del cerebro adulto. La aplicación conjunta de LGF y otros factores de diferenciación neuronal, podría generar un número suficiente de neuronas dopaminérgicas útiles en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
2. En un modelo experimental de enfermedad de Parkinson, el Factor de Crecimiento de Hígado, administrado intraestriatalmente, promueve el rebrote de los terminales dopaminérgicos en degeneración, probablemente a través de la activación de las células de microglía del parénquima estriatal. Esta regeneración dopaminérgica, puede explicar la discreta, pero



**Figura 6.** Efectos del LGF sobre la proliferación y diferenciación de los cultivos de células madre neurales. A los 6 días post-siembra sobre poli-ornitina, los cultivos se trataron con distintas dosis de LGF en la presencia (A) o ausencia (B y C) de 1 mM de BrdU. A las 24 horas (A) o 4 días post-tratamiento (B y C), los cultivos fueron fijados realizándose la inmunocitoquímica para el marcador de proliferación BrdU, el marcador de oligodendrocitos O1 y el marcador neuronal b tubulina III. Los resultados representan la media  $\pm$  ESM de 6 a 10 cubreobjetos procedentes de 2 experimentos independientes.

significativa, mejoría conductual observada en estos animales.

3. El Factor de Crecimiento de Hígado carece de efectos sobre la proliferación y diferenciación de los cultivos de células madre

obtenidos de la eminencia ganglionar del embrión de rata. Estos resultados sugieren que los efectos del LGF sobre la proliferación de los progenitores neurales observados *in vivo* no son directos, sino que muy probablemente están mediados por otro tipo celular no presente en nuestros cultivos.

### AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Srta. Belén Herráez y al Sr. Santiago López su excelente ayuda técnica. Este trabajo ha sido financiado por la Fundación MAPFRE Medicina y por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FISS PI02/0853 y FISS PI03/0648).

### BIBLIOGRAFÍA

1. EHRINGER H and HORNYKIEWICZ O. Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system. *Klin Wochenschr.* 1960 Dec 15; 38: 1236-9.
2. AGID Y, JAVOY-AGID F, RUBERG M, PILLON B, DUBOIS B, DUYCKAERTS C, HAUW JJ, BARON JC, SCATTON B. Progressive supranuclear palsy: anatomical and biochemical considerations. *Adv Neurol.* 1987; 45: 191-206.
3. ÁLVAREZ-BUYLLA A, GARCIA-VERDUGO JM. Neurogenesis in adult subventricular zone. *J Neurosci.* 2002 Feb 1; 22 (3): 629-34.
4. GAGE, FH. Neurogenesis in the adult brain. *J Neurosci.* 2002 Feb 1; 22 (3): 6123.
5. ROMANKO MJ, ROLA R, FIKE JR, SZELE FG, DIZON ML, FELLING RJ, BRAZEL CY, LEVISON SW. Roles of the mammalian subventricular zone in cell replacement after brain injury. *Prog Neurobiol.* 2004 Oct; 74 (2): 77-99.
6. REYNOLDS BA, WEISS S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science* 1992 Mar 27; 255 (5052): 1707-10.
7. PALMER TD, TAKAHASHI J and GAGE FH. The adult rat hippocampus contains primordial neural stem cells. *Mol cell Neurosci.* 1997; 8 (6): 389-404
8. WHITTEMORE SR, MORASSUTTI DJ, WALTERS WM, LIU RH, MAGNUSON DS. Mitogen and substrate differentially affect the lineage restriction of adult rat subventricular zone neural precursor cell populations. *Exp Cell Res.* 1999 Oct 10; 252 (1): 75-95.
9. WEISS S, REYNOLDS BA, VESCOVI AL, MORSHEAD C, CRAIG CG, VAN DER KOOY D. Is there a neural stem cell in the mammalian forebrain? *Trends Neurosci.* 1996 Sep; 19 (9): 387-93.
10. WEISS S, DUNNE C, HEWSON J, WOHL C, WHEATLEY M, PETERSON AC, REYNOLDS BA. Multipotent CNS stem cells are present in the adult mammalian spinal cord and ventricular neuroaxis. *J Neurosci.* 1996 Dec 1; 16 (23): 7599-609.
11. PALMER TD, RAY J, GAGE FH. FGF-2-responsive neuronal progenitors reside in proliferative and quiescent regions of the adult rodent brain. *Mol Cell Neurosci.* 1995 Oct; 6 (5): 474-86.
12. GRITTI A, FROLICHSTHAL-SCHOELLER P, GALLI R, PARATI EA, COVA L, PAGANO SF, BJORNSON CR, VESCOVI AL. Epidermal and fibroblast growth factors behave as mitogenic regulators for a single multipotent stem cell-like population from the subventricular region of the adult mouse forebrain. *J Neurosci.* 1999 May 1; 19 (9): 3287-97.
13. LOBO MV, ALONSO FJ, REDONDO C, LOPEZ-TOLEDANO MA, CASO E, HERRANZ AS, PAINO CL, REIMERS D, BAZAN E. Cellular characterization of epidermal growth factor-expanded free-floating neurospheres. *J Histochem Cytochem.* 2003 Jan; 51 (1): 89-103.
14. GALLI R, GRITTI A, BONFANTI L, VESCOVI AL. Neural stem cells: an overview. *Circ Res.* 2003 Apr 4; 92 (6): 598-608.
15. BAZAN E, ALONSO FJ, REDONDO C, LOPEZ-TOLEDANO MA, ALFARO JM, REIMERS D, HERRANZ AS, PAINO CL, SERRANO AB, COBACHO N, CASO E, LOBO MV. In vitro and in vivo characterization of neural stem cells. *Histol Histopathol.* 2004 Oct; 19 (4): 1261-75.
16. CRAIG CG, TROPEPE V, MORSHEAD CM, REYNOLDS BA, WEISS S, VAN DER KOOY D. In vivo growth factor expansion of endogenous subependymal neural precursor cell populations in the adult mouse brain. *J Neurosci.* 1996 Apr 15; 16 (8): 2649-58.
17. KUHN HG, WINKLER J, KEMPERMANN G, THAL LJ, GAGE FH. Epidermal growth factor and fibroblast growth factor-2 have different effects on neural progenitors in the adult rat brain. *J Neurosci.* 1997 Aug 1; 17 (15): 5820-9.
18. FALLON J, REID S, KINYAMU R, OPOLE I, OPOLE R, BARATTA J, KORC M, ENDO TL, DUONG A, NGUYEN G, KARKEHABADHI M, TWARDZIK D, PATEL S, LOUGHLIN S. In vivo induction of massive proliferation, directed migration, and differentiation of neural cells in the adult mammalian brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Dec 19; 97 (26): 14686-91.
19. BENRAISS A, CHMIELNICKI E, LERNER K, ROH D, GOLDMAN SA. Adenoviral brain-derived neurotrophic factor induces both neostriatal and olfactory neuronal recruitment from endogenous progenitor cells in the adult forebrain. *J Neurosci.* 2001 Sep 1; 21 (17): 6718-31.
20. ZIGOVAT, PENCEA V, WIEGAND SJ, LUSKIN MB. Intraventricular administration of BDNF increases the number of newly generated neurons in the adult olfactory bulb. *Mol Cell Neurosci.* 1998 Jul; 11 (4): 234-45.

21. PENCEA V, BINGAMAN KD, WIEGAND SJ, LUSKIN MB. Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus. *J Neurosci*. 2001 Sep 1; 21 (17): 6706-17.
22. COOPER ,O. and ISACSON, O. Intrastratial transforming growth factor alpha delivery to a model of Parkinson's disease induces proliferation and migration of endogenous adult neural progenitor cells without differentiation into dopaminergic neurons. *J Neurosci*. 2004 Oct 13; 24 (41): 8924-31.
23. DÍAZ-GIL JJ, ESCARTÍN P, GARCÍA-CAÑERO R, TRILLA C, VELOSO JJ, SÁNCHEZ G, et al. Purification of a liver DNA synthesis promoter from plasma of partially hepatectomized rats. *Biochem J* 1986; 234: 49-55.
24. DÍAZ-GIL JJ, GAVILANES JG, SÁNCHEZ G, GARCÍA-CAÑERO R, GARCÍA-SEGURA JM, SANTAMARÍA L, et al. Identification of a liver growth factor as an albumin-bilirubin complex. *Biochem J* 1987; 243: 443-48.
25. DÍAZ-GIL JJ, GAVILANES JG, GARCIA-CANERO R, GARCIA-SEGURA JM, SANTAMARIA L, TRILLA C, MARTIN AM, GUERRA MA, GARCIA-ESCANDON F, INIGUEZ JA, et al. Liver growth factor purified from human plasma is an albumin-bilirubin complex. *Mol Biol Med*. 1989 Jun; 6 (3): 197-207.
26. DÍAZ GIL JJ, RUA C, MACHIN C, CERECEDA RM, GARCIA-CANERO R, DE FORONDA M, PEREZ DE DIEGO J, TRILLA C, ESCARTIN P. Hepatic growth induced by injection of the liver growth factor into normal rats. *Growth Regul*. 1994 Sep; 4 (3): 113-22.
27. DÍAZ-GIL JJ, SÁNCHEZ G, TRILLA C, ESCARTÍN P. Identification of biliprotein as a liver growth factor. *Hepatology* 1988; 8: 484-86.
28. ABAKUMOVA OY, FEDOROVA LM, POPOV AA, LIVS, ARKHANGELSKAYA SL, BACHMANOVA GI. Effects of albumin-bilirubin complexes with syngeneic or allogeneic albumin on DNA and protein synthesis in liver and spleen of partially hepatectomized rats. *J Hepatology* 1994; 21: 947-52.
29. STOCKER R, GLAZER AN, AMES BM. Antioxidant activity of albumin-bound bilirubin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987 Aug; 84 (16): 5918-22.
30. DÍAZ-GIL JJ, MAJANO PL, LÓPEZ-CABRERA M, SÁNCHEZ-LÓPEZV, RÚA C, MACHÍN C, et al. The mitogenic activity of the liver growth factor is mediated by tumor necrosis factor alpha in rat liver. *J Hepatol* 2003, 38: 598-604.
31. WU JP, KUO JS, LIU YL, TZENG SF. Tumor necrosis factor-alpha modulates the proliferation of neural progenitors in the subventricular/ventricular zone of adult rat brain. *Neurosci Lett*. 2000 Oct 13; 292 (3): 203-6.
32. HOBSON, MI, GREEN, CJ, TERENGI, G. VEGF enhances intraneural angiogenesis and improves nerve regeneration after axotomy. *J Anat*. 2000 Nov; 197 Pt 4: 591-605.
33. PALMER,TD, WILLHOITE, AR, GAGE, FH. Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. *J Comp Neurol*. 2000 Oct 2; 425 (4): 479-94.
34. JIN, K., ZHU, Y., SUN, Y., MAO, X.O., XIE, L. and GREENBERG, D. A. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Sep 3; 99 (18): 11946-50. Epub 2002 Aug 14.
35. OGUNSHOLA OO, ANTIC A, DONOGHUE MJ, FAN SY, KIM H, STEWART WB, MADRI JA, MENT LR. Paracrine and autocrine functions of neuronal vascular endothelial growth factor (VEGF) in the central nervous system. *J Biol Chem*. 2002 Mar 29; 277 (13): 11410-5.
36. DOESTSCH, F. The glial identity of neural stem cells. *Nat Neurosci*. 2003b Nov; 6 (11): 1127-34.
37. SUN Y, JIN K, XIE L, CHILDS J, MAO XO, LOGVINOVA A, GREENBERG DA. VEGF-induced neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis after focal cerebral ischemia. *J Clin Invest*. 2003 Jun; 111 (12): 1843-51.
38. SHEN Q, GODERIE SK, JIN L, KARANTH N, SUN Y, ABRAMOVA N, VINCENT P, PUMIGLIA K, TEMPLE S. Endothelial cells stimulate self-renewal and expand neurogenesis of neural stem cells. *Science*. 2004 May 28; 304 (5675): 1338-40.
39. YASUHARA T, SHINGO T, KOBAYASHI K, TAKEUCHI A, YANO A, MURAOKA K, MATSUIT, MIYOSHIY, HAMADA H, DATE I. Neuroprotective effects of vascular endothelial growth factor (VEGF) upon dopaminergic neurons in a rat model of Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*. 2004 Mar; 19 (6): 1494-504.
40. MOROIANU J, HILLEBRAND A, SIMIONESCU M. Albumin binding proteins are highly expressed in actively proliferating fetal and adult tissues. *Eur J Cell Biol*. 1990 Oct; 53 (1): 20-6.
41. SINGH J, BOWERS LD. Quantitative fractionation of serum bilirubin species by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr*. 1986 Aug 2; 380 (2): 321-30.
42. LAEMMLI, UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature*. 1970 Aug 15; 227 (5259): 680-5.
43. REYNOLDS B; TETZLAFF W AND WEISS S. A multipotent EGF-responsive striatal embryonic progenitor cell produces neurons and Astrocytes. *J Neurosci*. 1992 Nov; 12 (11): 4565-74
44. BAZÁN, E.; LÓPEZ-TOLEDANO, M.A.; MENA, M.A.; MARTÍN DEL RIO, R.; PAÍNO, C.L. AND HERRANZ, A.S. Endogenous Amino Acid Profile During In Vitro Differentiation of Neural Stem Cells. In Fiskum G, ed. *Neurodegenerative Diseases*. New York, Plenum Press, 1996, 225-234.
45. BAZÁN E, MIGUEL A. LÓPEZ-TOLEDANO, CAROLINA REDONDO, ALBERTO ALCÁZAR, CARLOS L. Paíno and Antonio S. Herranz. Characterization of rat neural stem cells from embryonic striatum and mesencephalon during *in vitro* differentiation. In Castellano B, GONZÁLEZ B, NIETO-SAMPEDRO M, eds. *Understanding Glial Cells*. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1998, 133-147.
46. REIMERS D, LOPEZ-TOLEDANO MA, MASON I, CUEVAS P, REDONDO C, HERRANZ AS, LOBO MV, BAZAN E. Developmental expression of fibroblast growth factor (FGF) receptors in neural stem cell progeny. Modulation of neuronal and glial lineages by basic FGF treatment. *Neurol Res*. 2001 Sep; 23 (6): 612-21.
47. UNGERSTED, U. Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1971; 367: 1-48.
48. DOESTSCH, F. A niche for adult neural stem cells. *Curr Opin Genet Dev*. 2003a Oct; 13 (5): 543-50.
49. WALDER S, ZHANG F, FERRETTI P. Up-regulation of neural stem cell markers suggests the occurrence of dedifferentiation in regenerating spinal cord. *Dev Genes Evol*. 2003 Dec; 213 (12): 625-30.
50. JOHANSSON CB, SVENSSON M, WALLSTEDT L, JANSON AM, FRISEN J. Neural stem cells in the adult human brain. *Exp Cell Res*. 1999 Dec 15; 253 (2): 733-6.
51. PALMER TD, MARKAKIS EA, WILLHOITE AR, SAFAR F, GAGE FH. Fibroblast growth factor-2 activates a latent neurogenic program in neural stem cells from diverse regions of the adult CNS. *J Neurosci*. 1999 Oct 1; 19 (19): 8487-97.
52. DAADI MM y WEISS S. Generation of tyrosine hydroxylase-producing neurons from precursors of the embryonic and adult forebrain. *J Neurosci*. 1999 Jun 1; 19 (11): 4484-97.
53. LOPEZ-TOLEDANO MA, REDONDO C, LOBO MV, REIMERS D, HERRANZ AS, PAÍNO CL, BAZAN E. Tyrosine hydroxylase induction by basic fibroblast growth factor and cyclic AMP analogs in striatal neural stem cells: role of ERK1/ERK2 mitogen-activated protein kinase and protein kinase C. *J Histochem Cytochem*. 2004 Sep; 52 (9): 1177-89.
54. BATCHELOR PE, PORRITT MJ, MARTINELLO P, PARRISH CL, LIBERATORE GT, DONNAN GA, HOWELLS DW. Macrophages and Microglia Produce Local Tropic Gradients That Stimulate Axonal Sprouting Toward but Not beyond the Wound Edge. *Mol Cell Neurosci*. 2002 Nov; 21 (3): 436-53.
55. LING EA, WONG WC. The origin and nature of ramified and amoeboid microglia: a historical review and current concepts. *Glia*. 1993 Jan; 7 (1): 9-18.
56. SUZUKI T, HIDE I, IDO K, KOHSAKA S, INOUE K, NAKATA Y. Production and release of neuroprotective tumor necrosis factor by P2X7 receptor-activated microglia. *J Neurosci*. 2004 Jan 7; 24 (1): 1-7.

# Implantación de un programa de Gestión de la Prevención de Riesgos Laborales en el Sistema de Gestión de Calidad de un laboratorio clínico para la optimización de costes

## Implementation of a Risk at the Work-place Prevention Management Program in the Quality Management System of a clinical laboratory with the view of cost optimization

Servicio de Prevención de Riesgos Laborales  
Universidad de Sevilla

Caballero González, M. R.  
Nieto Lorite, F. J.  
Marañón López, J.

### RESUMEN

**Introducción:** Los laboratorios clínicos desempeñan un papel muy importante en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de enfermedades. Una adecuada política de calidad en todas las actividades técnicas, metodológicas y de gestión debe asegurar la calidad de cada una de las etapas del proceso clínico. Esto sería inalcanzable sin unas adecuadas condiciones de trabajo en los laboratorios, donde se encuentra uno de los núcleos profesionales mejor especializados y formados dentro del colectivo laboral.

**Objetivo:** Estudiar el grado de implantación de un Sistema de Gestión de la Prevención de Riesgos Laborales en los laboratorios clínicos, integrado en su Sistema de Gestión de la Calidad.

**Material y métodos:** Hemos analizado un determinado número de laboratorios en los que se realizan tareas propias de laboratorios clínicos, revisando una serie de criterios relativos a sus sistemas de gestión tanto de la Calidad como de la Prevención de Riesgos Laborales, con el fin de aproximarnos al Sistema de Gestión de la Calidad implantado en el laboratorio [ya sea de carácter interno o reconocido externamente (certificado/ acreditado)], así como de comprobar qué actuaciones se están llevando a cabo en materia de seguridad y salud, todo ello en un intento de verificar si la existencia de un sistema de gestión de calidad influye o no en unas mejores condiciones de trabajo. Además, se ha analizado la siniestralidad laboral y se ha realizado la evaluación de riesgos en todos los laboratorios, complementando los datos recogidos en cuanto al sistema de gestión preventiva.

**Conclusiones:** La muestra estudiada ha puesto de manifiesto que tanto los sistemas de Calidad como de Prevención de Riesgos Laborales, tienen poca implantación en los laboratorios. Sin embargo, debido a que la muestra seleccionada para el estudio no es lo suficientemente representativa, los resultados no se pueden extrapolar a la población general de laboratorios clínicos, si bien pueden considerarse como punto de partida para investigaciones similares. En cualquier caso, si que estamos en disposición de poder afirmar que queda mucho por recorrer tanto en la gestión de la calidad como de la prevención de riesgos laborales en los laboratorios, que se conseguirían enormes beneficios, sobre todo si se implantasen estos sistemas de manera integrada, y que merece la pena intentarlo aunque ello no sea una tarea fácil.

Palabras clave: Gestión, Prevención, Calidad, Costes, Laboratorios, Optimización.

Caballero González M R, Nieto Lorite F J, Marañón López J  
Implantación de un programa de Gestión de la Prevención de Riesgos Laborales en el Sistema de Gestión de Calidad de un laboratorio clínico para la optimización de costes  
*Mapfre Medicina*, 2005; 16: 248-265

### Correspondencia:

M.<sup>a</sup> Reyes Caballero González  
Servicio de Prevención de Riesgos Laborales  
Avda. Chile, s/n - Pabellón de Uruguay  
41013 Sevilla  
E-mail: saludlab3@us.es

### ABSTRACT

**Introduction:** Clinical Laboratories play a crucial role in the diagnosis, treatment and follow-up of illnesses. An appropriate policy of quality in all technical, methodological and management activities should guarantee the quality in every step of the clinical process. This aim would be unattainable without appropriate working conditions in the labs where one can find one of the most specialised and better qualified professionals.

**Aim:** To study the degree of implementation of a Risk at the work-place Prevention Management System in clinical laboratories integrated in its Quality Management System.

**Materials and methods:** A number of clinical laboratories have been analysed, checking a series of criteria related to their quality management and their risk prevention systems in order not only to get familiar with the Quality Management System implemented in the lab [both internal or external(certified/ officially recognised)], but also to verify the actions carried out towards safety and health in order to find out whether the existence of a quality management system has an impact in the improvement of working conditions. Moreover, the rate of accidents at work has been analysed and risks in every laboratory have been evaluated in order to complete the prevention system data.

**Conclusions:** The sample studied put forth that both quality and risk at the work-place prevention systems are not widely implemented in laboratories. However, the results cannot be extrapolated to laboratories in general since the sample is not representative enough but they can be considered a starting point for further investigations. Anyway, both quality management and risk at the work-place prevention in laboratories should be implemented in a coordinated way for further benefits even if it is not easy.

Key words: Management, Prevention, Quality, Costs, Laboratories, Optimization

Caballero González M R, Nieto Lorite F J, Marañón López J  
Implementation of a Risk at the Work-place Prevention Management Program in the Quality Management System of a clinical laboratory with the view of cost optimization  
*Mapfre Medicina*, 2005; 16: 248-265

Fecha de recepción: 25 de enero de 2005

*La realización de este trabajo ha sido posible gracias al apoyo de la FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA, mediante la concesión de una Beca de Investigación en el área de Gestión Sanitaria.*

### INTRODUCCIÓN

Los laboratorios clínicos desempeñan un papel muy importante en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de enfermedades, y por eso los métodos que aplican deben ser exactos, precisos, específicos y comparables con los de otros laboratorios. Para ello, se debe seguir una política de garantía de calidad en todas las actividades técnicas (1), entendiendo por calidad el «conjunto de características de un producto o servicio que tienen que ver con su capacidad para satisfacer unas necesidades específicas e implícitas» [norma UNE-EN ISO 9000 (2)].

En el ámbito del laboratorio clínico la calidad del servicio prestado no sólo puede influir sobre la satisfacción del paciente, sino también sobre su salud y a veces, sobre su vida (3). Por ello, los requisitos de calidad en los laboratorios clínicos deben ser definidos por comités de expertos en la materia, tomando como referencias las normas legales y técnicas pertinentes que, inicialmente, han sido sucesivas ediciones de la ISO 9001 (4) sobre calidad y más tarde la ISO/IEC 25:1990 (5) o la norma europea EN 45001 (6), ambas sustituidas por la norma ISO/IEC 17025:1999, mucho más detallada y convertida en norma europea (UNE-EN ISO/ IEC 17025:2000 «Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de calibración y análisis»). Por su parte, la Organización Internacional de Estandarización (ISO), a través del comité técnico ISO/TC 212, elaboró la nueva norma UNE-EN ISO 15189:2003 «Laboratorios clínicos-Requisitos particulares para la calidad y la competencia», que es la norma más completa para desarrollar un sistema de calidad en estos laboratorios (1, 7).

En cualquier caso, los laboratorios clínicos deben adaptar sus sistemas de calidad a los requisitos de la normativa que exigen las Comunidades Autónomas, obteniendo así la autorización administrativa (8), pudiendo adoptar voluntariamente un sistema más complejo de gestión de la calidad según las normas ISO, ya sea mediante **certificación** o **acreditación** (8, 9).

La **Certificación** es el procedimiento mediante el cual una tercera parte (entidad acreditada) da una garantía escrita de que un producto, proceso o servicio es conforme con unos requisitos especificados. Se otorga al laboratorio como organización y se basa en el cumplimiento de los requisitos de la norma UNE-EN ISO 9001:2000

*Sistemas de Gestión de la Calidad*, que es una norma genérica aplicable al sistema de gestión de la calidad de cualquier organización y, por tanto, aplicable también a los laboratorios clínicos. Esta certificación asegura la capacidad demostrable frente a los usuarios de que el laboratorio ofrece garantías de estabilidad en la calidad que pretende. Sin embargo, no se define cuál es la calidad técnica o clínico-asistencial del producto o servicio ofrecido por el laboratorio. Por ello, esta certificación no implica que el laboratorio clínico sea competente para producir datos y/ o resultados válidos (8, 9).

Por su parte, la **Acreditación** es el procedimiento mediante el cual un organismo con autoridad [Entidad Nacional de Acreditación (EN-AC)] reconoce formalmente que un organismo o persona es competente para desarrollar determinados trabajos. Se otorga al laboratorio para la realización de un ensayo o familia de ensayos determinados y se basa en el cumplimiento de unos requisitos específicos para los laboratorios, en este caso, los recogidos en la norma UNE-EN ISO/ IEC 17025:2000, la cual hace referencia, además del sistema de gestión de calidad, a los requisitos relativos a la competencia técnica. La acreditación, por tanto, supone un nivel superior de exigencia con respecto a la certificación. No obstante, la UNE-EN ISO/ IEC 17025:2000 incide sobre todo en la fase analítica y no hace referencia a las fases pre y postanalítica, donde serían necesarias consideraciones especiales en las relaciones entre pacientes y clínicos (8, 9).

Por tanto, las dos normas anteriores parecen ser insuficientes para los laboratorios clínicos, donde prima la idoneidad profesional tanto como la técnica. Este problema queda solventado con la nueva norma ISO 15189:2003 «Laboratorios clínicos-Requisitos particulares para la calidad y la competencia», específica para acreditar el sistema de gestión de calidad de los laboratorios clínicos (1) y constituida por dos partes fundamentales: requisitos de gestión (coinciden con los requisitos de calidad de la norma UNE-EN ISO 9001:2000, redactados en un lenguaje más propio del laboratorio clínico) y requisitos técnicos, referidos a temas de personal, instalaciones, equipos, procedimientos, garantía de calidad e informes.

La decisión final de solicitar la certificación o la acreditación del laboratorio clínico, dependerá de los intereses de cada laboratorio, así como de las necesidades y expectativas de sus clientes. Sea cual fuere la elección, se consiguen dos be-

neficios inmediatos: exhibir una marca que garantiza la calidad de sus servicios (reconocimiento externo de la competencia técnica del laboratorio) y disminuir considerablemente los costes por falta de calidad (se evitan repeticiones, duplicaciones, etc.).

Pero la calidad en su sentido más amplio no podría entenderse sin unas adecuadas condiciones laborales (10, 11). En los laboratorios se realizan diferentes trabajos que suponen un gran número de riesgos para el trabajador: exposición a sustancias químicas y agentes biológicos, riesgos derivados del lugar de trabajo (golpes, caídas, posturas de trabajo, etc.), manipulación manual de cargas, contaminantes físicos (ruido, temperatura, vibraciones, humedad, radiaciones ionizantes o no), riesgo eléctrico, riesgos de incendio, aparatos y gases a presión, así como los debidos a factores de tipo psicosocial y organizacional, que complementan, por la naturaleza interdisciplinar de las condiciones de trabajo, a los ya citados (12). A pesar de que en estos laboratorios se encuentra uno de los núcleos profesionales mejor especializados y formados dentro del colectivo laboral, aún no se ha dispuesto una formación adecuada desde el punto de vista preventivo (13). De ahí la necesidad de un sistema de gestión de la prevención de riesgos laborales, que ofrezca la suficiente información y formación continua a los trabajadores sobre los riesgos a los que pueden estar expuestos, si bien existen otras razones importantes que justifican la implantación de un sistema de gestión de prevención de riesgos laborales en el laboratorio:

En primer lugar, la exigencia legal establecida por la Ley de Prevención de Riesgos Laborales [Ley 31/1995 (14), (LPRL)], a partir de la cual, cualquier laboratorio, como empresa o como parte integrante de la misma, está obligado a establecer una gestión de los riesgos laborales que garantice principalmente el derecho a la seguridad y salud de los trabajadores [Constitución Española (15), Estatuto de los Trabajadores (16)], integrado en su sistema general de gestión y a todos los niveles jerárquicos.

En segundo lugar, con una política preventiva adecuada se conseguiría un descenso de costes humanos y materiales (14), ya que se reducirían los daños derivados de unas inadecuadas condiciones de trabajo: incidentes (accidentes sin lesiones), accidentes de trabajo, enfermeda-

des profesionales y enfermedades relacionadas con el trabajo.

Además, implantar un Sistema General de Prevención de Riesgos Laborales permite:

- Mejorar la productividad y competitividad.
- Sensibilización de todos los trabajadores hacia la prevención.
- Fomentar la participación de los trabajadores en el sistema preventivo.
- Mejora de la imagen del laboratorio, etc.

No obstante, al contrario de lo que ocurre con los sistemas de gestión de calidad y gestión medioambiental, no existe hoy por hoy una norma tipo ISO para el sistema de gestión de prevención de riesgos laborales, aunque se pueden destacar los criterios del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT) para la realización de las auditorías del sistema de prevención de riesgos laborales, las normas de la Occupational Health and Safety Assessment Series (OHSAS) y las Directrices de la Oficina Internacional del Trabajo (OIT) y de la Unión Europea (UE), que se diferencian básicamente en el nivel de especificación que alcanzan, el nivel de satisfacción de los trabajadores y en la posibilidad o no de certificación de los mismos (17). Actualmente la tendencia está en torno a dos de ellas: las Directrices de la OIT de 2001, que promueven un modelo de seguridad y salud no certificable; por otro, las normas OHSAS 18001:1999 y 18002:2000 que contienen, respectivamente, las especificaciones para el sistema de gestión de la seguridad y salud y su guía de implantación, las cuales promueven un modelo certificable por tercera parte y pretenden convertirse en la futura ISO 18000 (18, 19). Cada empresa podrá desarrollar el sistema de gestión de prevención de riesgos laborales que más se ajuste a sus características y necesidades, siempre y cuando se tengan presentes los requisitos legales que exige la LPRL y su normativa derivada.

## OBJETIVOS

**OBJETIVO PRINCIPAL:** Estudiar el grado de implantación de un Sistema de Gestión de la Prevención de Riesgos Laborales (SGPRL) en los laboratorios clínicos, integrado en el Sistema de Gestión de la Calidad (SGC).

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Verificar la existencia de criterios de prevención de riesgos laborales en el sistema de calidad existente en los laboratorios clínicos de la muestra.

2. Analizar la siniestralidad laboral ocurrida en los laboratorios seleccionados durante el período comprendido entre enero de 2001 y septiembre de 2004.

3. Realizar las evaluaciones de riesgos en todos los laboratorios seleccionados, planificando las medidas correctoras oportunas para controlar dichos riesgos.

4. Establecer un sistema de seguimiento de las actuaciones preventivas y su grado de implementación en el conjunto del sistema de calidad.

**OBJETIVO SECUNDARIO:** Proporcionar las herramientas para sensibilizar y concienciar a los directores de los laboratorios sobre la necesidad de implantar un sistema de gestión de la prevención de riesgos laborales en el laboratorio, integrado en su sistema de gestión de la calidad.

## MATERIAL Y MÉTODO

La investigación se ha realizado entre los meses de febrero de 2004 y enero de 2005. Se ha utilizado una muestra de doce laboratorios, diez de los cuales son laboratorios de docencia e investigación procedentes de una Institución Pública docente (identificados del L<sub>1</sub> al L<sub>10</sub>), un laboratorio clínico privado (L<sub>11</sub>) y el último perteneciente a una Institución Pública no docente. El desarrollo del estudio se ha llevado a cabo en función de cada uno de los objetivos específicos marcados:

En primer lugar, se ha realizado una revisión, mediante cuestionarios, de los criterios de prevención de riesgos laborales existentes en los laboratorios así como de la existencia o no de un SGC, contemplando la posibilidad de que el mismo esté acreditado/certificado o sea un sistema interno. Para ello, se presenta la **Tabla I**, en la que a cada pregunta de los cuestionarios se le asigna un ítem determinado, con el fin de poder identificar cada pregunta en las siguientes tablas. De esta forma, en la **Tabla II** aparecen las respuestas a las diferentes preguntas de los cuestionarios de todos los laboratorios seleccionados, cuya última fila contienen la valoración

global del SGPRL para cada laboratorio, teniendo en cuenta el número de respuestas negativas de los ítem 13, 14, 16, 17, 18, 20, 23, 25, 28 y 29 (señalados en negrita) **por considerarse de mayor peso en la valoración de la aplicación preventiva**. Si existe al menos una respuesta negativa en el cuestionario SGP, que no pertenezca a ninguno de los ítem anteriores, se valora el SGPRL como «Mejorable» (M), si existe al menos una respuesta negativa en alguno de los ítem considerados, la valoración es «Deficiente» (D) y si existen cinco o más respuestas negativas en estos ítem, la valoración es «Muy Deficiente» (MD); si no aparece ninguna respuesta negativa, la valoración será «Correcta» (C) y cuando el número de respuestas no contestadas supere el 10% (más de tres) no se hará valoración.

En la **Tabla III** se presentan los resultados de aquellos laboratorios que cuentan con un SGC (grupo A), en función a su vez de que esté o no reconocido externamente (grupos A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> respectivamente).

Por su parte, en la **Tabla IV** se presentan los resultados de los laboratorios que no cuentan con SGC (grupo B), según pertenezcan a los laboratorios de la Institución Pública docente (B<sub>1</sub>), al laboratorio clínico privado (B<sub>2</sub>) o al laboratorio de la Institución Pública no docente (B<sub>3</sub>).

Además, se hacen análisis comparativos en distintas situaciones: tablas V, VI y VII.

En segundo lugar, se ha analizado la siniestralidad laboral de los laboratorios públicos docentes (enero 2001/septiembre 2004), mediante fichas de registro. Sólo se recogen los accidentes de trabajo al no haberse producido enfermedades profesionales; por su parte, los incidentes (accidentes sin lesiones) no se registran (**Tabla VIII**).

En tercer lugar, se ha realizado la evaluación de riesgos de los laboratorios con el fin de detectar posibles deficiencias en las condiciones de trabajo. Para ello, en cuatro laboratorios elegidos al azar se ha aplicado la metodología propuesta por el INSHT (11) para la pequeña y mediana empresa, que consiste en aplicar cuestionarios de chequeo sobre factores de riesgo genéricos que pueden causar daños en el trabajo. Al final de cada cuestionario se incluye un cuadro donde evaluar la situación global respecto al factor de riesgo que se está estudiando (**Tabla IX**): «correcta (C)», «mejorable (M)», «deficiente (D)» o «muy deficiente (MD)»; asimismo, se incluye un apartado para la valoración subjetiva del propio evaluador. El resto de laboratorios también han sido evaluados, aunque con

una metodología propia (Tabla X), haciéndose una valoración que apenas difiere de la conseguida a través de la metodología del INSHT.

Para cada deficiencia (respuesta negativa) observada, se plantean las acciones correctoras oportunas para controlar el riesgo que lleva asociado, que serán valoradas por una Comisión con el fin de planificar su prioridad en función de la gravedad de las consecuencias, número de trabajadores afectados, coste económico, viabilidad técnica, etc. Por último, se debe establecer un sistema de seguimiento de las mismas, con la periodicidad determinada por la propia acción

correctora en relación a los criterios preventivos del sistema de calidad. La bondad de la implantación periódica de los criterios de prevención de riesgos laborales se debe ir determinando a medio-largo plazo mediante indicadores de satisfacción del personal, accidentalidad, programas formativos, inversiones y gastos, etc.

### RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados de acuerdo con la metodología empleada y descrita.

**TABLA I. Asignación de ítems enumerados a las preguntas de los cuestionarios**

Preguntas de los cuestionarios	Ítems asignados
<b>SGC-1</b>	
¿El laboratorio tiene implantado algún sistema de gestión de la calidad?	Ítem 1
¿El sistema de gestión de la calidad está normalizado mediante la certificación o acreditación a través de organismo competente?	Ítem 2
<b>SGC-2</b>	
El sistema de calidad implantado cuenta con el compromiso de la Dirección.	Ítem 3
Igualmente cuenta con la participación de los trabajadores y/o sus representantes.	Ítem 4
La documentación del sistema de calidad está debidamente registrada y disponible para todo el personal.	Ítem 5
Se realiza revisión periódica del sistema de gestión de calidad.	Ítem 6
Se utiliza algún/os tipo/s de indicador/es de alerta para el control del funcionamiento del sistema. En caso afirmativo indíquelo/s.	Ítem 7
El laboratorio cuenta con los recursos necesarios para el adecuado funcionamiento del sistema.	Ítem 8
Existe un programa de formación continua de los trabajadores.	Ítem 9
Existen procedimientos para controlar el calibrado y funcionamiento de aparatos, instrumentos y sistemas.	Ítem 10
Los procedimientos de trabajo incluyen pautas de actuación en materia de seguridad y salud en el trabajo.	Ítem 11
<b>SGP</b>	
La Dirección del laboratorio muestra con su comportamiento cotidiano su preocupación por las condiciones de trabajo del personal.	Ítem 12
Están definidas las funciones y responsabilidades del personal con mando para prevenir riesgos laborales.	Ítem 13
Están identificados los riesgos y se evalúan las condiciones de trabajo existentes para aplicar las mejoras más convenientes.	Ítem 14
Se fijan y controlan periódicamente objetivos concretos para mejorar las condiciones de trabajo.	Ítem 15
Los trabajadores reciben formación y adiestramiento para realizar su trabajo de forma correcta y segura.	Ítem 16

**TABLA I. Asignación de ítems enumerados a las preguntas de los cuestionarios (continuación)**

Preguntas de los cuestionarios	Ítems asignados
Los trabajadores son informados de los riesgos existentes en los puestos de trabajo y de la manera de prevenirlos.	Ítem 17
Los trabajadores o sus representantes participan y/o son consultados sobre acciones que puedan tener efectos sustanciales sobre su seguridad y salud.	Ítem 18
Existe un sistema interno de comunicaciones de riesgos o deficiencias para su eliminación.	Ítem 19
Existen procedimientos escritos de trabajo en aquellas tareas que pueden ser críticas por sus consecuencias.	Ítem 20
Están programadas las revisiones de instalaciones, máquinas y equipos para controlar su funcionamiento seguro.	Ítem 21
Se investigan o analizan los accidentes e incidentes de trabajo para averiguar las causas que los han generado.	Ítem 22
Se facilitan equipos de protección individual certificados a los trabajadores que los precisan, exigiéndoles su uso.	Ítem 23
Se vigila el cumplimiento de las especificaciones de seguridad en la adquisición de máquinas, equipos y productos químicos peligrosos.	Ítem 24
Se controla que los trabajos de subcontratas se realicen de manera segura.	Ítem 25
Están debidamente señalizados los lugares de trabajo.	Ítem 26
Existe personal adiestrado en primeros auxilios e intervenciones ante posibles emergencias, existiendo procedimiento al respecto.	Ítem 27
Las actividades preventivas que se realizan están recogidas documentalmente.	Ítem 28
Los trabajadores con relaciones de trabajo temporales tienen el mismo nivel de protección que los restantes trabajadores.	Ítem 29
Se garantiza la vigilancia periódica de la salud de los trabajadores.	Ítem 30



**TABLA IV. GRUPO B: Laboratorios sin sistema de gestión de la calidad\***

	Grupo B1: Laboratorios públicos docentes									Grupo B2: Laboratorio privado			Grupo B3: Laboratorio público no docente			Global (%)			
	L-9			L-10			Global (%)			L-11			L-12 (Global)			Global (%)			
	S	N	NC	S	N	NC	S	N	NC	S	N	NC	S	N	NC	S	N	NC	
<b>SGC-1</b>																			
Ítem 1		X			X		0	100	0		X			X				X	
Ítem 2																			
<b>SGC-2</b>																			
Ítem 3																			
Ítem 4																			
Ítem 5																			
Ítem 6																			
Ítem 7																			
Ítem 8																			
Ítem 9																			
Ítem 10																			
Ítem 11																			
<b>SGP</b>																			
Ítem 12	X			X			100	0	0	X			X			100	0	0	
Ítem 13	X			X			100	0	0	X			X			100	0	0	
Ítem 14	X			X			100	0	0	X			X			100	0	0	
Ítem 15		X		X			50	50	0	X			X			75	25	0	
Ítem 16	X			X			100	0	0	X			X			100	0	0	
Ítem 17	X			X			100	0	0	X			X			75	25	0	
Ítem 18		X		X			50	50	0	X			X			75	25	0	
Ítem 19	X			X			100	0	0		X		X			75	25	0	
Ítem 20		X		X			50	50	0	X			X			75	25	0	
Ítem 21		X		X			50	50	0	X			X			75	25	0	
Ítem 22		X			X		0	50	50	X			X			50	25	25	
Ítem 23	X			X			100	0	0	X			X			100	0	0	
Ítem 24		X		X			50	50	0	X			X			75	25	0	
Ítem 25			X		X		0	0	100		X		X			25	0	75	
Ítem 26	X			X			50	50	0	X			X			75	25	0	
Ítem 27		X		X			50	50	0	X			X			75	25	0	
Ítem 28		X		X			0	100	0	X			X			50	50	0	
Ítem 29	X			X			100	0	0		X	X	X			75	0	25	
Ítem 30	X			X			100	0	0	X			X			75	25	0	
		D			D			D			M			D			M		

\*S=Si; N=No; NC=No Contesta.

**TABLA V. Resultados individuales de los cuestionarios en los laboratorios de la institución pública docente**

	L-1			L-2			L-3			L-4			L-5			L-6			L-7			L-8			L-9			L-10			GLOBAL (%)					
	S	N	NC	S	N	NC	S	N	NC	S	N	NC	S	N	NC	S	N	NC	S	N	NC	S	N	NC	S	N	NC	S	N	NC	S	N	NC	S	N	NC
<b>SGC-1</b>																																				
Ítem 1	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			80,0	20,0	0,0
Ítem 2		X			X			X			X			X			X			X			X			X			X		12,5	87,5	0,0			
<b>SGC-2</b>																																				
Ítem 3	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			100,0	0,0	0,0			
Ítem 4	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			100,0	0,0	0,0			
Ítem 5		X			X			X			X			X			X			X			X			X			X		12,5	87,5	0,0			
Ítem 6		X			X			X			X			X			X			X			X			X			X		25,0	75,0	0,0			
Ítem 7		X			X			X			X			X			X			X			X			X			X		0,0	87,5	12,5			
Ítem 8	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			75,0	25,0	0,0			
Ítem 9	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			62,5	37,5	0,5			
Ítem 10	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			75,0	25,0	0,0			
Ítem 11	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			87,5	12,5	0,0			
<b>SGP</b>																																				
Ítem 12	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			100,0	0,0	0,0			
Ítem 13	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			50,0	40,0	10,0			
Ítem 14	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			80,0	10,0	10,0			
Ítem 15	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			60,0	40,0	0,0			
Ítem 16	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			90,0	10,0	0,0			
Ítem 17	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			90,0	10,0	0,0			
Ítem 18	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			80,0	10,0	10,0			
Ítem 19	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			70,0	20,0	10,0			
Ítem 20	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			20,0	60,0	20,0			
Ítem 21	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			80,0	20,0	0,0			
Ítem 22	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			60,0	20,0	20,0			
Ítem 23	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			80,0	10,0	10,0			
Ítem 24	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			80,0	20,0	0,0			
Ítem 25	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			50,0	0,0	50,0			
Ítem 26	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			80,0	10,0	10,0			
Ítem 27	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			40,0	50,0	10,0			
Ítem 28	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			0,0	90,0	10,0			
Ítem 29	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			80,0	0,0	20,0			
Ítem 30	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			80,0	10,0	10,0			

**TABLA VI. Laboratorios públicos docentes frente al laboratorio público no docente\***

	Docentes			No docente		
	Global (%)			L-12 (Global)		
	S	N	NC	S	N	NC
<b>SGC-1</b>						
Ítem 1	80,0	20,0	0,0	X		
Ítem 2						
<b>SGC-2</b>						
Ítem 3						
Ítem 4						
Ítem 5						
Ítem 6						
Ítem 7						
Ítem 8						
Ítem 9						
Ítem 10						
Ítem 11						
<b>SGP</b>						
Ítem 12	100,0	0,0	0,0	X		
Ítem 13	50,0	40,0	10,0	X		
Ítem 14	80,0	10,0	10,0	X		
Ítem 15	60,0	40,0	0,0	X		
Ítem 16	90,0	10,0	0,0	X		
Ítem 17	90,0	10,0	0,0	X		
Ítem 18	80,0	10,0	10,0	X		
Ítem 19	70,0	20,0	10,0	X		
Ítem 20	20,0	60,0	20,0	X		
Ítem 21						
Ítem 22	60,0	20,0	20,0	X		
Ítem 23	80,0	10,0	10,0	X		
Ítem 24	80,0	20,0	0,0	X		
Ítem 25	50,0	0,0	50,0	X		
Ítem 26	80,0	10,0	10,0	X		
Ítem 27	40,0	50,0	10,0	X		
Ítem 28	0,0	90,0	10,0	X		
Ítem 29	80,0	0,0	20,0	X		
Ítem 30	80,0	10,0	10,0	X		
		D		D		

\*S=Sí; N=No; NC=No Contesta.

**TABLA VII. Laboratorios de Institución Pública frente a laboratorios privados**

	Públicos									Privado		
	Docentes			No docente			Global (%)			L-11 (global)		
	Global (%)			L-12 (global)			L-1 al L-10 y L-12					
	S	N	NC	S	N	NC	S	N	NC	S	N	NC
<b>SGC-1</b>												
Ítem 1	80	20	0	X			73	27	0	X		
Ítem 2												
<b>SGC-2</b>												
Ítem 3												
Ítem 4												
Ítem 5												
Ítem 6												
Ítem 7												
Ítem 8												
Ítem 9												
Ítem 10												
Ítem 11												
<b>SGP</b>												
Ítem 12	100	0	0	X			100	0	0	X		
Ítem 13	50	40	10	X			55	36	9	X		
Ítem 14	80	10	10	X			82	9	9	X		
Ítem 15	60	40	0	X			64	36	0	X		
Ítem 16	90	10	0	X			91	9	0	X		
Ítem 17	90	10	0	X		X	82	18	0	X		
Ítem 18	80	10	10	X			82	9	9	X		
Ítem 19	70	20	10	X			73	18	9		X	
Ítem 20	20	60	20	X			27	55	18	X		
Ítem 21	80	20	0	X			82	18	0	X		
Ítem 22	60	20	20	X			64	18	18	X		
Ítem 23	80	10	10	X			82	9	9	X		
Ítem 24	80	20	0	X			82	18	0	X		
Ítem 25	50	0	50	X			55	0	45		X	
Ítem 26	80	10	10	X			82	9	9	X		
Ítem 27	40	50	10	X			45	45	9	X		
Ítem 28	0	90	10	X			9	82	9	X		
Ítem 29	80	0	20	X			82	0	18		X	
Ítem 30	80	10	10	X			73	18	9	X		
		D		D			D			M		

**TABLA VIII. Siniestralidad laboral en los laboratorios de la Institución Pública docente ocurrida entre enero de 2001 y septiembre de 2004**

Sexo	Tipo accidente trabajo	Forma lesión	Ubicación	Naturaleza
M	Con baja (11 días)	Sobreesfuerzo sobre el sistema musculoesquelético	Miembro superior	Torceduras o esguinces
H	Con baja (7 días)	Sobreesfuerzo sobre el sistema musculoesquelético	Mano	Torceduras o esguinces
H	Sin baja	Golpe por objetos/ herramientas	Manos	Heridas
H	Sin baja	Golpe por objetos/ herramientas	Manos	Heridas
H	Sin baja	Choque contra objetos	Manos	Contusiones
M	Con baja (16 días)	Pisada sobre objetos	Pies	Torceduras o esguinces
M	Sin baja	Golpe por objetos/ herramientas	Manos	Heridas
H	Sin baja	Golpe por objetos/ herramientas	Manos	Heridas
H	Sin baja	Choque contra objeto	Miembro inferior	Contusión y aplastamiento
H	Sin baja	Choque contra objeto	Manos	Otras heridas
M	Sin baja	Causados por seres vivos	Manos	Otras heridas
H	Sin baja	Choque contra objeto	Miembro inferior	Contusión y aplastamiento
H	Con baja (15 días)	Caída al mismo nivel	Manos	Torcedura, esguince, distensión
H	Sin baja	Causados por seres vivos	Manos	Otras heridas
M	Con baja (15 días)	Caída al mismo nivel	Miembro inferior	Torcedura, esguince, distensión

En relación a las quince contingencias registradas (el 33% han causado baja, con una duración media de 12,8 días), observamos que la forma de producción de estos accidentes han sido sobreesfuerzos sobre el sistema musculoesquelético (2 casos-13,3%), animales de laboratorio (2 casos-13,3%), golpes por objetos o herramientas (4 casos-26,7%), choques contra

objetos (4 casos-26,7%), pisadas sobre objetos (1 caso -6,7%) y caídas al mismo nivel (2 casos-13,3%).

La mayoría de los accidentes (66,3%) afectan a las manos y en igual porcentaje afectan a los hombres, si bien son las mujeres las que mayor número agrupan al referirnos sólo a las contingencias que causaron baja.

**TABLA IX\*. Resumen de las evaluaciones de riesgos en cuatro laboratorios elegidos al azar, según el método del INSHT**

	L-2		L-4		L-6		L-10	
	V.O.	V.S.	V.O.	V.S.	V.O.	V.S.	V.O.	V.S.
<b>CONDICIONES DE SEGURIDAD</b>								
Lugares de trabajo	D	D	D	MD	D	D	D	D
Herramientas manuales	C	C	D	D	D	D	D	M
Manipulación de objetos	D	D	D	D	MD	D	D	D
Aparatos a presión y gases	D	D	D	D	M	M	D	D
Incendios	D	D	D	D	D	D	D	D
Sustancias químicas	MD	MD	D	MD	D	D	MD	D
<b>CONDICIONES MEDIOAMBIENTALES</b>								
Contaminantes químicos	D	D	D	D	D	M	D	D
Contaminantes biológicos	M	M	MD	D	D	D	D	D
Ventilación y climatización	D	D	D	D	D	M	D	M
Iluminación	M	M	M	M	M	C	M	M
Calor y frío	M	C	C	C	C	C	M	M
Radiaciones no ionizantes	M	M	M	C	M	C	M	M
<b>CARGA DE TRABAJO</b>								
Carga física	C	C	C	C	C	C	C	C
Carga mental	D	M	D	M	D	M	D	D
<b>ORGANIZACIÓN DEL TRABAJO</b>								
Factores de organización	M	M	C	C	M	C	C	C

\*V.O.=Valoración objetiva por aplicación del método; V.S.=Valoración subjetiva del técnico; C=Correcta; M=Mejorable; D=Deficiente; MD=Muy deficiente.

**TABLA X\*. Evaluaciones de riesgos del resto de laboratorios realizada por el técnico (interpretación subjetiva)**

	Valoraciones del técnico							
	L-1	L-3	L-5	L-7	L-8	L-9	L-11	L-12
<b>CONDICIONES DE SEGURIDAD</b>								
Lugares de trabajo	M	D	D	D	M	D	C	D
Herramientas manuales	M	M	D	M	M	M	C	C
Manipulación de objetos	M	D	M	D	M	D	M	M
Aparatos a presión y gases	D	D	M	D	D	D	M	M
Incendios	D	D	M	D	D	D	M	M
Sustancias químicas	D	D	D	D	D	D	M	M
<b>CONDICIONES MEDIOAMBIENTALES</b>								
Contaminantes químicos	D	D	D	D	D	D	M	D
Contaminantes biológicos	M	D	M	M	D	D	M	M
Ventilación y climatización	D	D	M	M	D	D	C	D
Iluminación	C	M	M	M	D	M	C	M
Calor y frío	M	C	C	M	M	M	C	M
Radiaciones no ionizantes	C	C	C	M	C	M	C	M
<b>CARGA DE TRABAJO</b>								
Carga física	C	C	C	C	M	C	M	M
Carga mental	M	D	M	M	M	M	M	M
<b>ORGANIZACIÓN DEL TRABAJO</b>								
Factores de organización	C	M	C	M	C	M	M	M

\*C=Correcta; M=Mejorable; D=Deficiente; MD=Muy deficiente.

## DISCUSIÓN

Tras aplicar los cuestionarios a todos los laboratorios de la muestra (Tabla II) y en relación a la existencia o no de un Sistema de Gestión de la Calidad (ítem 1), éste existe en la mayor parte de los laboratorios (66,7%), si bien todos ellos son laboratorios públicos docentes, y se trata mayoritariamente de un sistema de carácter interno, ya que sólo está reconocido externamente en uno de ellos (12,5%) (ítem 2).

Por otra parte, en cuanto al **Sistema de Gestión de la Calidad (SGC)**, las principales deficiencias se han hallado en el 87,5% de los casos en relación a la documentación del sistema (ítem 5) y al uso de indicadores de alerta para controlar su funcionamiento (ítem 7) y en el 75% a la revisión periódica del mismo (ítem 6).

En lo que respecta al **Sistema de Gestión de la Prevención de Riesgos Laborales (SGPRL)**, donde más deficiencias se encuentran es en la documentación de las actividades preventivas (ítem 28\*), que falla en el 75% de los casos y la existencia de procedimientos en tareas críticas (ítem 20), que falla en el 50%. La situación general puede considerarse deficiente, puesto que estos dos ítem pertenecen al grupo de los que se habían considerado de mayor peso.

Analizando los datos de la Tabla III (laboratorios con SGC implantado), ocho laboratorios refieren tenerlo, perteneciendo todos ellos a la Institución Pública docente. En la mayoría (87,5%) este sistema de gestión es de carácter interno y falla en el 87,5% de los casos en los criterios relativos tanto a la documentación del sistema (ítem 5), como a la revisión periódica del mismo (ítem 6) y en el 100% de los casos en relación con la utilización de indicadores de alerta para el control de su funcionamiento correcto (ítem 7). En lo que respecta al único laboratorio reconocido externamente (12,5%) sólo falla en cuanto a la documentación del sistema (ítem 5). Por lo tanto, se puede observar que la gestión de la calidad es mejor cuando está reconocida por tercera parte frente a una gestión interna sin reconocimiento exterior (si bien solo es un laboratorio el que tiene este reconocimiento).

En cuanto al **SGPRL**, por su parte, en los laboratorios con sistema de gestión de calidad propio (no reconocido externamente) resulta de-

\* Se han señalado en negrita los ítem correspondientes a los criterios de mayor peso en la actividad preventiva.

deficiente, por presentar anomalías en las cuestiones relativas a la definición de las funciones y responsabilidades del personal con mando sobre prevención (57,1%) (ítem 13), la existencia de procedimientos escritos de trabajo en tareas críticas (71,4%) (ítem 20) y la recogida de las actividades preventivas documentalmente (100%) (ítem 28). La valoración del sistema de gestión preventiva del laboratorio con sistema de calidad reconocido externamente no se realiza ante la gran cantidad de preguntas no contestadas.

Por lo tanto, en el caso de que exista un SGC, si éste está certificado/acreditado parece traer como consecuencia una mejor gestión de la calidad; no obstante no se puede afirmar con rotundidad pues solo existe un laboratorio reconocido externamente frente a siete que no lo están. De cualquier manera, el simple hecho de que exista un propósito de trabajar con unas condiciones de calidad adecuadas (sistema de gestión de calidad a nivel interno en el laboratorio) parece no garantizar la mejora en las condiciones de seguridad y salud de los trabajadores. Hay que intentar que este propósito sea firme mediante el reconocimiento externo del sistema de gestión de la calidad, consiguiendo así tanto la mejora de la calidad en el servicio prestado como la mejora en las condiciones de trabajo.

En la Tabla IV se agrupan los laboratorios sin SGC implantado. Si se analizan por separado, los dos laboratorios públicos docentes solo presentan deficiencia de su SGPRL en la recogida de las actividades preventivas documentalmente (ítem 28), el laboratorio privado en la existencia de un sistema interno de comunicaciones de riesgos para su eliminación (ítem 19) y el laboratorio público no docente, tanto en la información de riesgos a los trabajadores en sus puestos de trabajo y la manera de prevenirlos (ítem 17) como en la vigilancia periódica de su salud (ítem 30).

En los laboratorios de carácter público el SGPRL resulta deficiente y si se analiza la situación conjuntamente -públicos y privado- (última columna), resulta que, aunque existen deficiencias en el sistema de gestión preventiva, ninguna de ellas cuenta con el mayor porcentaje, por lo que se podría considerar el SGPRL como mejorable.

Parece, por tanto, que la inexistencia de un SGC ha influido, en este caso, en unas mejores condiciones en materia de seguridad y salud respecto a los laboratorios que sí tenían implantado tal sistema (al menos a nivel interno), al contrario de lo que cabría esperar. Esto hace

pensar que puede no existir un claro entendimiento en las preguntas planteadas en los cuestionarios, a pesar de que el entrevistador estuvo presente a la hora de cumplimentar los mismos en el 91,5% de los casos y pudo aclarar cualquier aspecto planteado por los entrevistados.

Cuando analizamos los laboratorios de la Institución Pública docente (Tabla V), y en relación al **SGPRL**, independientemente de la existencia o no de **SGC**, se han obtenido como deficiencias la inexistencia de procedimientos en tareas críticas (60%) (**ítem 20**), de personal adiestrado en primeros auxilios e intervenciones ante emergencias (50%) (**ítem 27**) y de documentación de las actividades preventivas (90%) (**ítem 28**), con porcentajes ligeramente superiores a cuando se valoran todos los laboratorios conjuntamente (Tabla II), situación que puede considerarse deficiente.

No obstante, existen en menores porcentajes deficiencias de algunas otras variables (formación, información, vigilancia de la salud, etc.) que se han realizado por parte de la propia Institución Pública docente, lo cual indica que hay cierto grado de desconocimiento sobre las tareas que en materia de prevención se gestionan desde la propia institución (ya que todos deberían haber contestado afirmativamente en estas cuestiones). Esto implica que no es percibido adecuadamente por los laboratorios, debiéndose mejorar estos canales de comunicación.

Al comparar resultados entre ambas instituciones públicas (Tabla VI) y teniendo en cuenta que sólo hay una unidad muestral de este último, el **SGC** existe en la mayoría de laboratorios docentes (80%), mientras que no existe en el no docente y en cuanto al **SGPRL** se observan las siguientes diferencias:

- En los laboratorios docentes los trabajadores son informados de los riesgos en sus puestos de trabajo (**ítem 17**), mientras que en el no docente no es así.

- En los laboratorios docentes no existen procedimientos escritos de trabajo en tareas críticas (**ítem 20**), mientras que en el no docente sí existen.

- En el laboratorio no docente existe personal adiestrado en primeros auxilios a diferencia de los laboratorios docentes (**ítem 27**).

- En los laboratorios docentes no están recogidas documentalmente las actividades preventivas, al contrario que ocurre en el laboratorio no docente (**ítem 28**).

- En el laboratorio no docente no se garantiza la vigilancia periódica de la salud de los trabajadores, mientras que en los docentes sí (**ítem 30**).

Pese a las diferencias observadas en ambos casos, el **SGPRL** en el laboratorio no docente también puede considerarse deficiente, al presentar deficiente el **ítem 17**.

Como se ha comentado anteriormente, parece que la existencia de un **SGC** en los laboratorios docentes (mayoritariamente a nivel interno) no ha influido, en este caso, en unas mejores condiciones en materia de seguridad y salud, pues los dos resultan con una gestión preventiva deficiente. Incluso en este caso los laboratorios docentes presentan en general mayor número de deficiencias (**ítem 20, 27 y 28**) que el no docente (**ítem 17 y 30**) e igualmente mayor número de deficiencias críticas (negrita en la tabla).

En la última de las situaciones comparativas (laboratorios de las instituciones públicas frente al laboratorio clínico privado) y en relación al **SGC**, éste existe en la mayoría de laboratorios públicos (73%), mientras que no existe en el privado. En cuanto al **SGPRL** se observan las siguientes diferencias:

- En los laboratorios públicos existe un sistema interno de comunicaciones frente al laboratorio privado (**ítem 19**).

- En el laboratorio privado sí existen procedimientos escritos de trabajo en tareas críticas, a diferencia de los laboratorios públicos (**ítem 20**).

- En el laboratorio privado no se refiere nada respecto al control de los trabajos de subcontratas (**ítem 25**) ni al de trabajadores con relaciones de trabajo temporales (**ítem 29**), al contrario que en los de carácter público.

- En el laboratorio privado sí se recogen documentalmente las actividades preventivas, mientras que en la mayoría de los de carácter público no se hace (**ítem 28**).

Por tanto, la situación global de los laboratorios públicos con respecto a su sistema de gestión preventiva podía evaluarse como deficiente (por presentar deficiencias en los **ítem 20 y 28**), mientras que dicho sistema tendría una valoración de mejorable en el caso del laboratorio clínico privado, con una sola deficiencia en el **ítem 19** (no considerado crítico).

También parece que en este caso la existencia de un sistema de gestión de la calidad (mayoritariamente a nivel interno) no influye sobre la seguridad y salud.

Analizando los datos de siniestralidad laboral (Tabla VIII), la mayoría de accidentes laborales se debieron a unas inadecuadas condiciones de seguridad, principalmente relativas a lugares de trabajo y manipulación de objetos y herramientas. Estos accidentes quizás se podrían haber evitado con la adecuada gestión preventiva en los lugares de trabajo, fundamentalmente relativas al orden y limpieza de los mismos; no hay que olvidar que los accidentes expuestos son los que aparecen registrados en los laboratorios pero existen otros que sin estar registrados han sido notificados verbalmente durante la evaluación de riesgos y que han producido lesiones: mordeduras de animales de laboratorios, salpicaduras, cortes, pinchazos, etc., así como aquellos que han ocurrido y no han producido lesiones (incidentes). Existe por tanto una deficiente notificación de estas contingencias que por leves no se valoran, a pesar de existir un procedimiento específico de notificación de las mismas, y que puede traducir una falta de sensibilización en cuanto a la gestión de los riesgos laborales.

Al analizar los datos de las evaluaciones de riesgos de los laboratorios docentes, según la metodología del INSHT (Tabla IX) se observa que prácticamente coinciden las valoraciones objetivas y subjetivas, tal y como se observa a continuación para cada uno de los grandes grupos de condiciones de trabajo (entre paréntesis la valoración subjetiva):

- Lugares de trabajo: **D (D)**.
- Herramientas manuales: **D (D)**.
- Manipulación de objetos: **D (D)**.
- Aparatos a presión y gases: **D (D)**.
- Incendios: **D (D)**.
- Sustancias químicas: **entre D y MD (entre D y MD)**.
- Contaminantes químicos: **D(D)**.
- Contaminantes biológicos: **D (D)**.
- Ventilación y climatización: **D (entre D y M)**.
- Iluminación: **M (M)**.
- Calor y frío: **entre M y C (C)**.
- Radiaciones no ionizantes: **M (entre M y C)**.
- Carga física: **C (C)**.
- Carga mental: **D (M)**.
- Factores de la organización: **entre M y C (C)**.

Por su parte, si se agrupan estos factores en los cuatro grupos más genéricos: condiciones de seguridad, condiciones medioambientales, carga de trabajo y organización del trabajo, se

obtendrían las siguientes valoraciones objetivas y subjetivas (entre paréntesis):

- Condiciones de seguridad: **D (D)**.
- Condiciones medioambientales: **D (M)**.
- Carga de trabajo: **entre D y C (entre M y C)**.
- Organización del trabajo: **entre M y C (C)**.

Como puede observarse, el único caso en que no existe discordancia entre ambas valoraciones es en el relativo a las condiciones de seguridad, ya que éstas son menos influenciadas por cuestiones tales como: predisposición personal, tiempo de exposición, grado e intensidad de exposición, etc.

Por último, de manera general, se podría concluir que tanto la valoración objetiva como la subjetiva resultan deficientes en los cuatro laboratorios analizados. Además, esta valoración coincide en todos los casos con la que se hizo de su sistema de gestión preventiva en el análisis inicial de la situación (ver última fila de la Tabla II).

Para el resto de laboratorios a los que se ha aplicado la valoración del técnico (Tabla X), el análisis de riesgos por separado arroja los siguientes resultados:

- Lugares de trabajo: **D**.
- Herramientas manuales: **M**.
- Manipulación de objetos: **M**.
- Aparatos a presión y gases: **D**.
- Incendios: **D**.
- Sustancias químicas: **D**.
- Contaminantes químicos: **D**.
- Contaminantes biológicos: **M**.
- Ventilación y climatización: **D**.
- Iluminación: **M**.
- Calor y frío: **M**.
- Radiaciones no ionizantes: **C**.
- Carga física: **C**.
- Carga mental: **M**.
- Factores de la organización: **M**.

Agrupando estos factores en los cuatro grupos referidos anteriormente, se obtienen las siguientes valoraciones:

- Condiciones de seguridad: **D**.
- Condiciones medioambientales: **M**.
- Carga de trabajo: **M**.
- Organización del trabajo: **M**.

Como puede observarse, en la organización del trabajo la situación es más desfavorable que en el caso anterior en que se había considerado como Correcta (valoración subjetiva).

## CONCLUSIONES

En primer lugar hay que mencionar que, debido a que la muestra seleccionada para el estudio no es lo suficientemente representativa, las conclusiones obtenidas no se pueden extrapolar a la población general de laboratorios clínicos, si bien pueden servir como planteamiento de hipótesis para trabajos similares, a fin de obtener unos resultados más concluyentes. Una muestra más representativa podría aportar luz sobre la aparente discrepancia entre tener establecido un Sistema de Calidad y una menor respuesta en el Sistema de Gestión de la Prevención de Riesgos Laborales.

A través del estudio se pone de manifiesto que en aquellos laboratorios en los que se ha aplicado el método del INSHT para evaluar las condiciones de trabajo, los resultados no difieren de los obtenidos en la evaluación inicial de la gestión preventiva, mientras que en los que han sido evaluados por el propio técnico, la situación varía con respecto al análisis inicial, donde se obtenían en su mayoría resultados más desfavorables.

Del análisis de los accidentes de trabajo ocurridos en los laboratorios analizados, se observa que la mayoría se debieron a unas deficientes condiciones de trabajo, derivadas de la inadecuada gestión preventiva existente en los laboratorios. En cualquier caso, es necesaria una mejora en la notificación y registro de las contingencias ocurridas en los mismos.

Es cierto que no se pueden extrapolar los resultados a la población general de laboratorios clínicos y que la existencia de una muestra demasiado pequeña confiere poca fiabilidad a las comparaciones realizadas, como se ha mencionado anteriormente, pero en cualquier caso, tanto por la experiencia obtenida como por la bibliografía consultada, sí que estamos en disposición de poder afirmar que queda mucho por recorrer tanto en la gestión de la calidad como de la prevención de riesgos laborales en los laboratorios, que se conseguirían enormes beneficios, sobre todo si se implantaran estos sistemas de manera integrada, y que merece la pena intentarlo aunque ello no sea una fácil tarea. En este sentido, cabría hacer las siguientes recomendaciones:

Si el laboratorio no cuenta con ningún sistema de gestión de la calidad implantado, lo ideal sería empezar directamente con la implantación de la norma UNE-EN ISO 15189:2003 específica

para laboratorios clínicos [utilizando la guía para su implantación (ISO 22869)]. Si el laboratorio ya está certificado en calidad según la norma UNE-EN ISO 9001:2000, sería conveniente que se preparase para cumplir los requisitos técnicos de la norma UNE-EN ISO 15189:2003, y una vez preparado solicitar la auditoría al organismo autorizado (ENAC) para conseguir la acreditación, abandonando la certificación (que está incluida en la anterior).

En cuanto a la prevención de riesgos laborales, convendría que se integrase a la vez que se implanta el sistema de gestión de la calidad, porque tienen planteamientos en su mayoría coincidentes y se conseguiría disminuir la burocracia y los costes de implantación, así como una mejor formación de los miembros de la organización y, por consiguiente, una gestión empresarial más racional y eficaz. Como elemento de ayuda para la implantación del sistema de gestión preventiva se pueden utilizar las diferentes normas en materia de seguridad y salud: Directrices de la Oficina Internacional del Trabajo, Directrices del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, OHSAS, etc.

Para que la implantación de dicho sistema tenga éxito, deberían tenerse en cuenta las siguientes consideraciones:

- La Dirección debe mostrar su interés constante en lo que a seguridad y salud en el trabajo se refiere. La prevención debe considerarse como una función más, porque de otra manera sería impensable lograr una buena gestión preventiva.

- Es necesario que toda la estructura de la empresa ejerza funciones preventivas y que exija su cumplimiento.

- Se deben evaluar los factores de riesgo, las causas y los daños previsibles, aplicando las técnicas de diagnóstico más idóneas a cada caso.

- La formación es indispensable y debe realizarse de acuerdo a las exigencias de cada puesto y los mandos deben participar en un plan de acción continuada.

- Los trabajadores deben ser debidamente informados verbalmente y, cuando sea necesario, también con instrucciones escritas.

- Es totalmente necesario establecer los criterios para que la participación de los trabajadores sea posible y efectiva.

- Hay que cuidar que se elaboren procedimientos de trabajo, velar para que el personal

afectado los cumpla y actualizarlos periódicamente.

- Se deben asignar equipos de protección personal a todos los trabajadores de forma personalizada, cuidando que éstos participen en su selección y elaborar un procedimiento al respecto.

- En las licitaciones de contrataciones y subcontratas deben figurar especificaciones para que los trabajos se realicen de forma segura y de modo que se vigile su cumplimiento.

- Toda la información generada debería estar documentada y a disposición de la autoridad laboral.

- Los trabajadores con relaciones de trabajo temporales deben recibir atención especial respecto a la información y formación para la realización segura de sus tareas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. RÓDENAS DE LA ROCHA S. Gestión de Sistemas de Calidad en el Laboratorio de Análisis Clínicos. [http://www.raf.es/pdf/acadcorresp\\_recepcion/Sofia%20Rodenas.pdf](http://www.raf.es/pdf/acadcorresp_recepcion/Sofia%20Rodenas.pdf) (Fecha de consulta: mayo de 2004).
2. ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE NORMALIZACIÓN Y CERTIFICACIÓN. Sistemas de Gestión de Calidad. Fundamentos y Vocabulario. Norma UNE-EN ISO 9000:2000. AENOR. Madrid. 2000.
3. MÉDICA DE TARRAGONA. La calidad en el laboratorio clínico. La certificación total. <http://www.medicadetarragona.es/aula/Laboratorio/calidad.htm> (fecha de consulta: junio de 2004).
4. ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE NORMALIZACIÓN Y CERTIFICACIÓN. Sistemas de Gestión de Calidad. Requisitos. Norma UNE-EN ISO 9001:2000. AENOR. Madrid. 2000.
5. ORGANIZACIÓN INTERNACIONAL DE NORMALIZACIÓN/COMISIÓN ELECTROTÉCNICA INTERNACIONAL. Requisitos generales para la competencia técnica de los laboratorios de análisis. Guía ISO/IEC 25:1990.
6. Norma UNE-EN 45001:1997. Criterios generales para el funcionamiento de laboratorios de análisis.
7. DYBKAER R. Acreditación de los laboratorios clínicos mediante la norma ISO 15189:2003. *In vitro veritas* 2003; 4. <http://www.acclc.es/invitroveritas/vol4/art47.html> (Fecha de consulta: junio de 2004).
8. SOCIEDAD VALENCIANA DE MICROBIOLOGÍA CLÍNICA (SVAMC). La Calidad en el Laboratorio de

Microbiología: una propuesta de aplicación práctica. [http://calidad.svamc.org/CAL\\_TEORIA\\_01.HTM](http://calidad.svamc.org/CAL_TEORIA_01.HTM) (Fecha de consulta: septiembre de 2003).

9. CANALIAS REVERTÉ F, FUENTES ARDERIU, X. La acreditación y la certificación del laboratorio clínico. *In vitro veritas* 2003; 4. <http://www.acclc.es/invitroveritas/vol4/art57.html> (Fecha de consulta: abril de 2004).
10. SALIDOTERCERO M.J. Nivel de salud y calidad de la empresa: autoevaluación simplificada del modelo EFQM (I). Nota Técnica de Prevención 496. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. 1998.
11. BERNAL DOMÍNGUEZ F, CASTILLO MUÑOZ M, CEJALVO LAPEÑA A., Hernández Calleja A. y colaboradores. Evaluación de las condiciones de trabajo en pequeñas y medianas empresas. Metodología práctica. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. 2ª Edición. 1996; Pág.5-6.
12. CENTRO PANAMERICANO DE INGENIERÍA SANITARIA Y CIENCIAS DEL AMBIENTE (CEPIS). Riesgos Ocupacionales de los trabajadores de salud. 1997. <http://www.cepis.ops-oms.org/eswww/proyecto/repdisc/publica/repindex/rep061.html> (Fecha de consulta: septiembre de 2003).
13. BULTÓ NOVIOLA M., DE BLAS SALVADOR S., GADEA CARRERA E., GUARDINO SOLÁ X. y colaboradores. Seguridad y Condiciones de Trabajo en el Laboratorio. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. 2ª Edición. Madrid, 2001; Pág. 164.
14. AZCUÉNAGA LINAZA L.M. Guía para la implantación de un sistema de prevención de riesgos laborales. 2ª edición. Fundación CONFEMENTAL. 1999; Pág. 9.
15. CONSTITUCIÓN ESPAÑOLA. Título I. Capítulo III, artículo 40.2. 27 de diciembre de 1978 (BOE nº 311, de 29 de diciembre de 1978).
16. Real Decreto Ley 1/95, de 24 de marzo, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley del Estatuto de los Trabajadores. Artículo 19. Título I. Capítulo II, Sección 2ª (BOE nº 75, de 29 de marzo de 1995).
17. FREMAP. Publicación Básica de Prevención de Riesgos Laborales. Capítulo IX: Metodología para implantar un sistema de gestión de prevención de riesgos laborales (SGPRL). 2003.
18. RUBIO ROMERO J.C. La polémica ISO 18000. Artículo de ECOFIELD. 2003. <http://www.ecofield.com.ar/archivo/a-012.htm> (Fecha de consulta: mayo de 2004).
19. RUBIO ROMERO J.C. Sistemas de gestión de la seguridad y salud en el trabajo. ¿Certificables o no certificables?. *Directrices de la Organización Internacional del Trabajo (OIT) VS Norma OHSAS 18001*. Sección Jurídica, número 14. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). 2001.

# Síntomas de duelo en familiares de personas con daño cerebral adquirido

## Grief symptoms in relatives of people with traumatic brain injury

Universidad de Deusto

López de Arróyabe E.  
Calvete E.

### RESUMEN

En este estudio se adaptó el Inventario Texas Revisado de Duelo (ITRD) a familiares de personas con daño cerebral adquirido (DCA). En el estudio participaron 223 familiares. El análisis factorial confirmó, con buenos indicadores de ajuste, la estructura del inventario, consistente en dos escalas: Comportamiento en el pasado y Sentimientos actuales. Ambas escalas correlacionaron significativamente con síntomas de depresión y ansiedad. No hubo diferencias en síntomas en función del tiempo transcurrido desde la lesión. La comparación de las puntuaciones obtenidas en la muestra de familiares de DCA con las obtenidas en dolientes de otros estudios previos mostró que las primeras se encontraban dentro del rango habitual para las escalas del ITRD. Estos resultados se interpretaron como indicadores de la presencia de síntomas de duelo ante el DCA sufrido por el familiar. Finalmente el estudio analizó las repercusiones de estos resultados para la intervención con las familias.

**Palabras clave:** Daño Cerebral Adquirido, Familias, Duelo, Depresión y Ansiedad.

López de Arróyabe E, Calvete E.  
Síntomas de duelo en familiares de personas con daño cerebral adquirido  
*Mapfre Medicina*, 2005; 16: 266-276

### Correspondencia:

E. Calvete  
Departamento de Psicología,  
Universidad de Deusto  
Apdo. 1, 48080 Bilbao  
E-mail: ecalvete@fice.deusto.es

### ABSTRACT

In this study the Texas Revised Inventory of Grief was adapted to family members of persons with traumatic brain injury (TBI). 223 family members participated in the study. Factor analysis confirmed, with good adjustment indexes, the structure of the inventory, which consisted of two scales: Past behaviour and present feelings. Both scales correlated significantly with symptoms of depression and anxiety. There were not differences in symptoms depending on the time passed since the brain injury. The comparison of our sample with previous studies' grief samples indicated that families of victims of traumatic brain injury obtained grief scores in the usual range for ITRD subscales. These findings were interpreted as indicators of symptoms of grief in front of the TBI experienced by the family member. Finally, the implications of these results for intervention with families were discussed.

**Key words:** Traumatic Brain Injury, Brain Damage, Families, Grief, Depression, and Anxiety.

López de Arróyabe E, Calvete E.  
Grief symptoms in relatives of people with traumatic brain injury  
*Mapfre Medicina*, 2005; 16: 266-276

**Fecha de recepción:** 25 de enero de 2005

### INTRODUCCIÓN

El término daño cerebral adquirido (DCA) hace referencia a cualquier lesión producida sobre un cerebro previamente desarrollado, con independencia del origen causal (e.g., traumático, vascular, tumoral, infeccioso). Se estima que en España pueden existir actualmente entre 50.000 y 75.000 afectados con necesidad de asistencia intensiva debido a la pérdida de independencia funcional y otros 2.500 en estado vegetativo o de mínima conciencia (1).

Además de las consecuencias para la persona afectada, el DCA produce también unas consecuencias propias y exclusivas en la familia. Algunas investigaciones han llegado a plantear que muchas familias soportan un nivel de estrés incluso mayor que el que sufren los propios pacientes, al tener una mayor conciencia de la situación (2).

Por otro lado, los programas de rehabilitación actuales incorporan la familia como un componente esencial. Es decir, «la familia es co-víctima y parte del problema pero también es parte de la solución» (3). De hecho, será muy difícil restablecer el equilibrio individual si no se logra resolver la crisis del sistema familiar (4).

Hay algunos aspectos que agravan el impacto del DCA en el familiar y no se presentan de forma tan drástica en otras patologías:

1. La vida cambia en un instante y no hay preparación previa (5). No hay unas normas sobre cómo actuar o que esperar (6).
2. El número de causas tan diferentes que pueden ocasionar un DCA hace que las consecuencias y altas sean también muy diferentes (7). De ello se deriva una extraordinaria variabilidad entre las familias en cuanto al impacto del DCA y su afrontamiento (8).
3. El DCA puede implicar secuelas de naturaleza muy diversa, tales como problemas sensoriales, físicos, dificultades cognitivas, disfunciones sociales y cambios en la personalidad. Del complejo de estresores para la familia, los más destructivos parecen ser los cambios cognitivos y de personalidad del afectado/a (9, 10, 11, 12, 13, 14).
4. El estrés y la carga del familiar tienden a ser crónicos al igual que algunos de los cambios producidos por el daño cerebral y en muchos casos no sólo no disminuyen sino que pueden incluso aumentar con el paso del tiempo (15, 16, 17, 18, 19, 20, 21).

Las circunstancias anteriores determinan que las familias pasen a través de un proceso caracterizado por una serie de etapas. Lezak (citada en ref. 22) describió seis fases que se presentan en la Tabla I. En dichas fases incluyó el constructo de duelo como una consecuencia del DCA, con el mismo nivel de relevancia que síntomas como depresión, ansiedad, estrés, etc.

De alguna manera, toda pérdida significativa entraña la necesidad de un duelo. Si se trata de una persona, la pérdida no está forzosamente ligada a la muerte. Freud (citado en ref. 23) introdujo en 1917 el término de duelo como una reacción no sólo ante la muerte de un ser querido, que constituye el duelo por excelencia, sino ante pérdidas menos obvias (24).

Kubler-Ross (citada en ref. 25), en su extenso trabajo sobre las reacciones psicológicas ante la evidencia de una enfermedad terminal, describió las siguientes etapas: (1) Negación y aislamiento: *No me lo puedo creer*, (2) Ira: *¿Por qué me pasa esto a mí?*, (3) Pacto, negociación: *Has-ta que no me ponga bien, no voy a...*, (4) Depresión: *Esto me ha destrozado la vida*, y (5) Aceptación: *Tengo que sobrevivir con ello, lo mejor que pueda*. Este modelo ha sido extensamente estudiado en cuanto a la pérdida que entraña el fallecimiento de un ser querido. Sin embargo, los estudios que hacen referencia a otras pérdidas y su relación con un proceso de duelo (e.g., enfermedad mental, lesión medular, etc.) son escasos, a pesar de que la evidencia clínica sugiere que en estos casos también tiene lugar un proceso de duelo (26, 27, 28).

Para Solomon y Draine (citados en ref. 29), muchos de los familiares de personas con una enfermedad mental grave y crónica experimentan un profundo sentimiento de pérdida cuando su familiar enferma, siendo el ajuste hacia esta pérdida similar al duelo como respuesta a una muerte. La extensión de dicho duelo varía según características individuales, gravedad de la enfermedad mental y cantidad de apoyo social disponible.

En los últimos años ha surgido interés por la aplicación del concepto de duelo a la reacción ante el DCA. Varios autores han identificado indicadores de duelo. Por ejemplo, Romano (28) en un estudio con pacientes con daño cerebral en rehabilitación, describió las siguientes características del familiar, definidas ya entonces como impactantes: (a) Una persistencia general y prolongada negación de la gravedad, naturaleza y pronóstico de la lesión. (b) Elaboración de fanta-

TABLA I. Fases descritas por Lezak (1986) en las familias de personas afectadas por DCA

Fase	Tiempo después de la hospitalización	Percepción del familiar sobre el paciente	Expectativas del familiar	Reacción del familiar
I	0-1 a 3 meses	Resulta un poco difícil debido al cansancio, debilidad...	Completa recuperación en un año	Buena
II	1-3 meses a 6-9 meses	No hay cooperación ni motivación, egocéntrico/a...	Completa recuperación si el afectado/a trabaja duro	Ansiedad Desconcierto
III	6-9 meses a 9-24 meses, puede continuar indefinidamente	Irresponsable, irritable, vago/a, egocéntrico/a...	No va a depender de que se sepa cómo ayudarle	Depresión Desánimo Culpabilidad Sentimiento de volverse loco/a
IV	9 meses o más; puede continuar como un niño/a	El afectado/a es distinto, difícil,	Pocas o no cambian	Depresión Desesperanza Sentimiento de estar atrapado/a
V	15 meses o más; con una fecha tope por lo general	Con la dificultad de que depende como un niño/a	Pocas o no cambian	Lamentación Duelo
VI	18-34 meses y más	Con la dificultad de que depende como un niño/a	Pocas o no cambian	Reorganización emocional o al contrario Retirada emocional

sías irreales sobre la recuperación del paciente. Los familiares imaginaban mejorías «medibles» que en realidad no habían ocurrido. (c) Variedad de respuestas inapropiadas hacia el paciente y el equipo, incluyendo la suposición de que la capacidad cognitiva en el coma o en el daño cerebral grave, permanecían intactas, y (d) Cólera, furia inapropiada hacia el equipo, presumiblemente bajo el mecanismo psicológico de protección. Muchos de los sentimientos experimentados (por ejemplo, ira, dolor, culpa, negación y temor) son similares a los que aparecen cuando se llora la muerte de una persona querida (30).

Konig et al. (27), en un estudio realizado con 235 familiares de personas con un DCA, también observaron patrones emocionales y de conducta semejantes a los presentados por Kubler-Ross en familiares de fallecidos. Pero asimismo detectaron diferencias tales como expectativas no realistas y creencias infundadas, ya que se subestimaban las consecuencias de la lesión, máxime cuando «no saltaban a la vista», y un gran miedo a la «vuelta a la normalidad».

Hay aspectos específicos del DCA que podrían imprimir un carácter especial al proceso de duelo que experimentan las familias. Sin duda,

el elemento más importante es que la persona con DCA es una persona que ha sobrevivido pero que de alguna manera es una persona diferente. Algunos autores denominan a esta nueva situación que nos fuerza a dejar de ser de una manera para tener que ser de otra nueva y desconocida como «muerte parcial» (31). Johnson y McCown (19) hablan, en este sentido, del «extrañamiento» que produce el hecho de que el paciente se comporta inevitablemente de forma distinta a como lo hacía antes del trastorno.

Por otro lado, el estudio del duelo en este contexto se ve limitado por la ausencia de instrumentos específicos para evaluar el duelo ante el DCA. Este problema ha afectado, en general, a todas las investigaciones sobre las reacciones de duelo experimentadas por las familias cuando uno de sus miembros desarrolla una enfermedad mental grave. Miller, Dworkin, Ward y Barone (citados en ref. 32) adaptaron el Inventario Texas Revisado de Duelo para medir duelos no resueltos de familiares de pacientes con enfermedad mental grave (esquizofrenia y trastorno bipolar). Sorprendentemente los resultados revelaron bajos niveles de duelo iniciales (al principio de la enfermedad) y más altos en el

presente. Sin embargo, en la actualidad no disponemos de estudios que evalúen los síntomas de duelo en familiares de personas con DCA con una metodología similar.

El objetivo principal del presente estudio consistió en evaluar la presencia de indicadores de duelo en familiares de personas con daño cerebral adquirido. Debido a la ausencia de instrumentos de medida específicos para este colectivo, se adaptó el Inventario Texas Revisado de Duelo (ITRD) a la situación de pérdida que tiene lugar cuando un familiar cercano sufre un DCA. Se planteó la hipótesis de que este inventario presentaría una estructura factorial similar a la obtenida en muestras de familiares de personas fallecidas. Asimismo, se esperó que las puntuaciones obtenidas en síntomas de duelo por parte de familiares de personas con DCA serían equivalentes a las obtenidas por familiares de personas fallecidas. El apoyo a estas hipótesis se consideró indicador de la existencia de duelo en este colectivo. Finalmente, con el objetivo de explorar la validez empírica del ITRD en este nuevo contexto, se estudió su asociación con medidas de depresión y ansiedad.

## MÉTODO

### Participantes

En el estudio participaron una muestra de 223 familiares de personas con DCA (miembros de asociaciones de afectados y familiares que pertenecen a la Federación Española de Daño Cerebral Sobrevenido, FEDACE) y una muestra de 22 madres de personas fallecidas, de la Asociación de Apoyo al Duelo KRISALIDA de Vizcaya.

Un 72.2 % de los familiares de personas con DCA fueron mujeres y un 26.9% varones. Las edades de los participantes estuvieron entre 20 y 77 años (Edad Media = 48.86, DT = 12.63). Un 38.1% eran padres/madres de persona afectada, un 34.1% cónyuges, un 15.9% hijos, y el 11.1% hermanos. El 44.4% trabajaban fuera de casa, 31.8% eran amas de casa y el 13.5 % estaban jubilados.

El 83% de la muestra de familiares de personas con DCA vivían con la persona afectada. El promedio de tiempo que llevaban asociados era de 4.54 años (DT = 3.07) y el tiempo promedio transcurrido desde el daño cerebral hasta el momento de la realización del estudio era de 8.15 años (DT = 5.77).

### Variables e Instrumentos de Medida

Se empleó el Inventario Texas Revisado de Duelo (ITRD) (33) para evaluar los síntomas de duelo. Consta de 21 ítems divididos en dos factores: Comportamiento en el pasado y Sentimientos actuales, con un formato de respuesta tipo Likert de cinco puntos (5 = *completamente verdadera*, 1 = *completamente falsa*). La versión en español presenta adecuadas propiedades psicométricas (34). En su adaptación a familiares de personas con DCA la redacción de los ítems fue modificada sustituyéndose la referencia a la «muerte» por la de daño cerebral adquirido.

Los síntomas de ansiedad fueron evaluados mediante la Escala de Depresión del Centro para Estudios Epidemiológicos (CES-D) (35). Esta escala consiste en 20 afirmaciones que deben evaluarse en una escala de cuatro puntos (0 = *nunca o rara vez*, 3 = *siempre o la mayor parte del tiempo*). Estudios previos con la versión en español han confirmado su estructura factorial y han mostrado un coeficiente alpha de .90 en estudiantes universitarios (36). En este estudio el coeficiente alpha fue .91.

Para la detección de síntomas de ansiedad se empleó la escala de Ansiedad de la adaptación española del SCL-90-R (37). Es una escala compuesta por 10 ítems. La intensidad del sufrimiento de cada síntoma se gradúa en una escala Likert desde 0 (*ausencia total de molestias relacionadas con el síntoma*) hasta 4 (*molestia máxima*). En este estudio el coeficiente alpha fue .91.

### Procedimiento

En todos los casos las asociaciones de familiares y afectados actuaron como mediadoras para hacer llegar los cuestionarios a las familias y para su recogida. Los cuestionarios fueron contestados anónimamente a fin de garantizar la confidencialidad y la sinceridad en las respuestas.

## RESULTADOS

### Estructura factorial del ITRD adaptado a familiares de personas con DCA

Se realizó un análisis factorial confirmatorio basado en el método de máxima verosimilitud mediante el programa LISREL 8.52 (38), en el

que se probó la hipótesis de que un modelo de dos factores correlacionados (comportamiento en el pasado y sentimientos actuales de duelo) explicaría adecuadamente las intercorrelaciones entre los ítems del ITRD. Siguiendo las recomendaciones de diversos autores (39, 40) se evaluó la adecuación del ajuste mediante el CFI (Comparative Fit Index) y el NNFI (Non-Normed Fit Index). Asimismo, se usó el RMSEA (the Root Mean Squared Error of Approximation), ya que ha sido recomendado como uno de los indicadores mejores para la evaluación de modelos (41). Generalmente los valores de NNFI y CFI de .90 o mayores reflejan un buen ajuste, y los valores que oscilan entre .80 y .90 representan un ajuste entre adecuado y bueno. Un valor RMSEA en torno a .05 refleja un ajuste fino del modelo en relación a sus grados de libertad, mientras que valores de hasta .08 reflejan un error razonable en la estimación (42).

La Tabla II recoge los coeficientes Lambda de cada ítem en su factor correspondiente. Tal y como puede observarse todos los coeficientes fueron adecuados y en todos los casos los valores fueron significativamente diferentes de cero (Valor absoluto de  $t$  mayor que 1.96). Los indicadores de ajuste fueron adecuados,  $\chi^2(188) = 458$ , RMSEA = .08, NNFI = .96, CFI = .96. Se estimaron los coeficientes alpha para ambas escalas del ITRD, siendo .79 y .94 para las escalas de Comportamiento en el pasado y Sentimientos Actuales, respectivamente. Ambas escalas correlacionaron entre sí .59, tal y como se refleja en la Tabla III.

Se analizaron las diferencias en síntomas de duelo en función del género mediante una serie de test  $t$ . Las diferencias de género fueron estadísticamente significativas para Comportamiento en el Pasado,  $t(217) = 4.05$ ,  $p < .001$ . Las mujeres obtuvieron puntuaciones más altas que los hombres (Media = 26.40, DT = 6.95 vs. Media = 22.08, DT = 6.85).

#### Asociación entre las escalas de ITRD y síntomas de depresión y ansiedad

Como un indicador de validez del ITRD se estudió su asociación con síntomas de depresión y ansiedad. Tal y como se presenta en la Tabla III, ambas escalas correlacionaron significativamente con ambos tipos de síntomas.

Asimismo, se estudió los cambios que tienen lugar a lo largo del tiempo en los síntomas de duelo. Con este fin los participantes fueron agru-

padados en cuatro grupos, atendiendo el tiempo transcurrido desde la ocurrencia del DCA: Grupo 1 (0 a 2 años,  $n = 20$ ), grupo 2 (3 a 5 años,  $n = 60$ ), grupo 3 (6 a 10 años,  $n = 71$ ), y grupo 4 (11 o más años,  $n = 70$ ). Se realizaron análisis de la varianza para evaluar si los síntomas psicológicos variaban dependiendo del tiempo transcurrido. Los resultados mostraron que los síntomas de duelo, ansiedad y depresión eran similares y que no había diferencias estadísticamente significativas dependiendo de esta variable.

#### Comparación en puntuaciones de duelo con familiares de personas fallecidas

En la Tabla IV se presentan las medias y desviaciones típicas para ambas escalas del ITRD obtenidas tanto en la muestra y submuestras de este estudio como en otros estudios publicados. A fin de comparar las puntuaciones obtenidas en este estudio con las otras se calculó el tamaño del efecto siguiendo las orientaciones de Cohen (43). El tamaño del efecto ( $d$ ) puede entenderse como una diferencia estandarizada (es decir, la diferencia de medias de dos grupos dividida por la desviación típica). Habitualmente se consideran los valores .20, .50 y .80 como indicadores de  $d$  bajo, moderado y alto. Siguiendo este criterio podemos observar que las puntuaciones de duelo obtenidas en la muestra de familiares de personas con DCA son menores que las obtenidas en otras muestras (por ejemplo, madres de la asociación Krisalida o dolientes que participaron en un programa de intervención), pero que a la vez son superiores a las obtenidas en otros grupos de dolientes, por ejemplo, dolientes que no participaron en el programa de intervención en el estudio de González Villar, Madoz, Calle, Jurío et al., (citados en ref. 44) o viudos/as del estudio de Thompson, Gallagher, Futterman, Gilewski y Peterson, (citados en ref. 45). Los valores  $d$  oscilan entre pequeños y altos.

#### DISCUSIÓN

Este estudio pretendió evaluar la presencia de síntomas de duelo en familiares de personas con daño cerebral adquirido, empleando para ello la adaptación del Inventario Texas Revisado de Duelo a este colectivo. Los resultados mostraron que este instrumento presenta una es-

TABLA II. Coeficientes Lambda-Y de los ítems del ITRD adaptado a familiares de personas con DCA

	Lambda-Y
<b>Comportamiento en el pasado</b>	
1.- Tras el daño cerebral de mi familiar, me costaba relacionarme con algunas personas	0.52
2.- Tras su daño cerebral, me costaba concentrarme en mi trabajo	0.58
3.- Tras su daño cerebral, perdí el interés en mi familia, amigos y actividades fuera de casa	0.75
4.- Tenía la necesidad de hacer las cosas que mi familiar afectado hubiera querido hacer	0.39
5.- Después de aquello estaba más irritable de lo normal	0.54
6.- En los tres primeros meses después de su daño cerebral, me sentía incapaz de realizar mis actividades habituales	0.70
7.- Me sentía furioso/a porque con su daño cerebral es como si me hubiera abandonado	0.59
8.- Tras su daño cerebral me costaba trabajo dormir	0.55
<b>Sentimientos Actuales de Duelos</b>	
1.- Todavía tengo ganas de llorar cuando pienso en él/ella antes de..	0.78
2.- Todavía me pongo triste cuando pienso en él/ella antes de...	0.74
3.- No puedo aceptar su situación actual	0.71
4.- A veces le/la echo mucho de menos (al/la de antes )	0.72
5.- Todavía me resulta doloroso traer a la memoria su recuerdo (al/la de antes)	0.81
6.- A menudo me quedo ensimismado/a pensando en él/ella antes de...	0.80
7.- Lloro a escondidas cuando pienso en él/ella antes de...	0.78
8.- Nadie podrá ocupar jamás el lugar que él/ella (el/la de antes...) ha dejado en mi vida	0.67
9.- No puedo dejar de pensar en él/ella antes de...	0.83
10.- Creo que no es justo que haya sufrido un daño cerebral adquirido	0.45
11.- Las cosas y las personas que me rodean todavía me hacen recordarle/la antes de...	0.64
12.- Soy incapaz de aceptar su daño cerebral	0.73
13.- A veces me invade la necesidad de que él/ella esté conmigo tal y como era antes de	0.73

tructura factorial similar a la encontrada en familiares de personas fallecidas, lo cual confirma la similitud del constructo. Además el ITRD mostró propiedades psicométricas muy adecuadas, expresadas en los diversos indicadores de ajuste del modelo factorial y en los coeficientes alpha de las escalas, los cuales fueron muy similares a los obtenidos en otras muestras.

Por otro lado, para confirmar la presencia de síntomas de duelo en las familias de personas con DCA, se compararon las puntuaciones obtenidas en las dos escalas del ITRD (Comportamiento en el pasado y Sentimientos actuales) con las obtenidas en una muestra de madres cuyo hijo/a había fallecido recientemente y con las de otras muestras de dolientes descritas en artículos publicados (33, 44, 45). Los resultados mostraron, en general, que los familiares de personas con DCA presentan puntuaciones intermedias, dentro del rango de las halladas en otras muestras de dolientes. Es decir, puntua-

ron más bajo que algunas muestras de dolientes pero más alto que otras.

Si en la medición de duelo en familiares de afectados por un DCA las puntuaciones obtenidas son equivalentes a las obtenidas en otros grupos de dolientes (familiares de personas fallecidas), los resultados apoyan la conclusión de que efectivamente los familiares de afectados por un DCA establecen un proceso de duelo.

Por otro lado, los resultados de este estudio mostraron que, en contraste con lo que suele ocurrir en el duelo por una persona fallecida, en el caso de DCA los síntomas de duelo, al igual que los de depresión y ansiedad, no se ven afectados por el paso del tiempo.

Como explicación, existen diversos factores diferenciadores en el DCA que dificultan la elaboración de la pérdida en comparación con el duelo de una persona fallecida: La continua presencia de la persona afectada tiene el potencial de interferir con los intentos de los miembros de la familia para conseguir un ajuste psicológico

ante la pérdida ocurrida (46). Es un duelo por una persona que está viva. En comparación con la muerte, no existe un soporte social ni rituales para dicho duelo (22). A su vez, el familiar describe al afectado/a como una persona desconocida. La tarea de los familiares no consiste en afrontar una pérdida bien definida (como la muerte), sino en «ajustarse» continuamente a la personalidad, la conducta y los cambios cognitivos del paciente (19). El familiar debe establecer nuevos lazos afectivos con la persona afectada: *Decir adiós al familiar «perdido» y preparar la bienvenida al «nuevo»* (6). Por todo ello, se pone en cuestión que las familias con un miembro aquejado de trastornos neuroconductuales lleguen a alcanzar alguna vez un nivel finito de aceptación de los cambios de éste (47). Parece un proceso sin un final.

El tiempo transcurrido desde que ocurrió el DCA, (en nuestro estudio 8 años de media), nos recuerda el concepto de dolor crónico o «tristeza crónica» (48). El «dolor crónico» es utilizado para describir el estado de los familiares de personas mentalmente discapacitadas, aludiendo a la oportunidad perdida de una vida mejor si no se hubiera producido la discapacidad física o mental (19). Desde este punto de vista, el ajuste y la aceptación del familiar no es un objetivo final o viable, sino que se ve a la familia como en duelo perpetuo por las oportunidades perdidas de una vida mejor. La estructura subyacente de la vida familiar es de desánimo, resignación y a veces, desesperación, es decir, parecen no llegar a la recuperación. Sus sentimientos de dolor y la pena profunda se reactivan ante algún acontecimiento (dificultad/trabajo) que recuerde la lesión o tenga que ver con ella. En cuanto aparecen estresores externos o internos, la familia puede reverberar u oscilar en torno a determinados problemas clave considerados como «resueltos» lo

**TABLA III. Coeficientes de correlación entre las escalas del ITRD y síntomas de depresión y ansiedad**

	1	2	3	4
1. Comportamiento en el pasado	1			
2. Sentimientos Actuales	.59*	1		
3. Depresión	.52*	.51*	1	
4. Ansiedad	.44*	.40*	.77**	1

\* p < .001

que les hace retornar a fases anteriores (49). La pérdida reaparece de forma periódica, de tal forma que la familia constantemente debe reajustarse y redefinir sus roles. Por otra parte, a veces la familia no avanza más allá de la fase del dolor o se queda anclada en la fase de la rabia descrita por Kubler-Ross.

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV-TR) (50), clasifica el duelo entre «los problemas adicionales que pueden ser objeto de atención clínica». Por tanto, la presencia de síntomas de duelo no resuelto cobra relevancia clínica a la hora de programar la intervención con dichas familias. En este sentido, Miller (citado en ref. 51) propone la terapia de apoyo al duelo como un complemento muy apropiado en la intervención con familias de enfermos mentales graves. Los profesionales, por tanto, podrían adoptar dicha perspectiva y adquirir los conocimientos necesarios y específicos para asumir la tarea de acompañar al familiar en tan delicado cometido.

La responsabilidad recae en el profesional, éste debe idear de forma creativa nuevos caminos sobre todo a la hora de aplicar técnicas de colaboración con el familiar. Sin embargo, es un arduo y difícil cometido. La mayoría de los programas de las disciplinas de rehabilitación no enseñan a los estudiantes cómo en la práctica se infrutiliza la alianza profesional-familia. Este punto debe ser considerado, estimulando a los investigadores a redefinir sus programas de atención en el campo del daño cerebral (52, 53).

A la hora de ayudar a las familias, puede resultar de gran ayuda el conocimiento de las fases por las que previsiblemente pasen los familiares. Siguiendo a Lezak (22), el foco de la ayuda debería ser distinto en cada una de ellas. De hecho, muchas familias no están emocionalmente preparadas para escuchar o integrar lo que el profesional le enseña o pauta hasta pasados varios años tras la lesión (54). Es muy importante ofrecer la ayuda en el momento más propicio para ello, el factor tiempo transcurrido desde la lesión, puede afectar la receptividad del familiar para dejarse ayudar, sobre todo en aquellos casos en los que el familiar use la evitación y negación como estrategias de afrontamiento primarias.

En la primera fase, cuando el paciente regresa a casa, la mayoría de los familiares se sienten complacidos y están tan absorbidos por la ayuda que prestan al paciente que apenas notan diferencias. En esta fase, la ayuda profesional no puede hacer mucho más que poner las bases de

**TABLA IV. Comparación de las puntuaciones obtenidas en el Inventario Revisado Texas de Duelo entre diversos grupos de familiares de personas con DCA y otras muestras**

Muestra	Tiempo transcurrido	Comportamiento en el pasado	d	Sentimientos actuales	d
Resultados en este estudio con familiares de personas con DCA	a. Familiares, muestra total	25.21 (7.21)		42.07 (14.05)	
	b. Familiares, n = 20	0-2 años	23.65 (7.31)	39.15 (15.84)	
	c. Familiares, n = 59	3-5 años	26.07 (6.79)	43.98 (13.14)	
	c. Familiares, n = 71	6-10 años	25.31 (6.61)	43.99 (13.29)	
	d. Familiares, n = 67	11 años o más	24.82 (8.15)	39.24 (14.73)	
	f. Mujeres familiares, n = 15	0-2 años	25.47 (6.67)	42.87 (15.57)	
	g. Mujeres familiares, n = 46	3-5 años	27.02 (6.66)	44.11 (13.29)	
	h. Mujeres familiares, n = 52	6-10 años	25.56 (6.77)	43.47 (12.21)	
	i. Mujeres familiares, n = 46	11 años o más	26.87 (7.62)	40.61 (13.62)	
	j. Maridos, n = 13		23.54 (6.85)	42.24 (17.52)	
	k. Esposas, n = 62		25.63 (7.31)	42.93 (13.36)	
l. Madres, n = 52		27.58 (7.06)	4.44 (13.18)		
Resultados en este estudio con madres de personas Fallecidas, Asociación Krisalida	Madres dolientes, n = 20	-	32.05 (6.65)	a) -0.95 l) -0.64	a) -0.79 l) -0.69
González Villar et al. (2001)	Dolientes que participaron en un programa de intervención n = 62	8 meses	24.4 (8.06)	a) 0.11 b) -0.10	a) -0.35 b) -0.60
	Dolientes sin intervención, n = 22	8 meses	18.1 (6.03)	a) 0.99 b) 0.83	a) 0.28 b) 0.06
Thompson et al. (1991)	Viudos n = 42	12 meses	18.85 (12.02)	j) 0.42 38.87	(13.40) j) 0.23
	Viudas n = 51	12 meses	19.33 (6.59)	k) 0.90	39.07 (11.20) k) 0.31
	Viudos n = 42	30 meses	17.64 (7.36)	j) 0.81	36.12 (10.12) j) 0.50
	Viudas n = 51	30 meses	17.67 (7.37)	k) 1.08	35.98 (11.46) k) 0.55
Faschingbauer et al. (1981)	Dolientes, n = 152 y 143, respectivamente para ambas escalas	1-5 años	17.8 (8.63)	a) 0.95	37.1 (16.73) a) 0.33
Grabowski y Frantz (1993)	50 Hispanos dolientes		22.4 (10)	a) 0.26	49.2 (12) a) -0.52
Servaty-Seib y Hayslip (2003)	79 adultos	1 año	22.99 (7.51)	a) 0.30	42.99 (15.01) a) -0.06

Nota. Un valor negativo para el tamaño del efecto indica que la puntuación es menor en la muestra de familiares de personas con DCA que se indica con la letra, mientras que los valores positivos indican que la puntuación es mayor.

un futuro apoyo, ayudando a que el familiar vea los cambios de conducta del paciente de una forma más certera.

En la segunda fase, la familia empieza a darse cuenta de la cronicidad de los cambios, sintiendo que algo ha cambiado, pero sin ser capaces de identificar exactamente el qué. El desconcierto es la característica de esta fase. El profesional

debe ayudar a que identifiquen los problemas, entenderlos como secuelas del daño cerebral y saber qué pueden hacer. Todavía el familiar no está preparado para oír que es muy probable que los problemas del paciente sean permanentes, pero tiende a ser más receptivo a la idea de que la recuperación no será completa del todo.

En la tercera fase, la persona afectada querrá retomar las actividades que hacía antes de la lesión, haciendo evidentes en algunos casos sus problemas de razonamiento lo cual se suma a la decepción y el enfado del familiar. Sobre todo el cuidador/a principal, se siente culpable, frustrado/a y desazonado/a. Además, los problemas de conducta poco a poco se van cristalizando en patrones de respuesta habituales y es entonces cuando el familiar considera la posibilidad de que su vida ha sido alterada de una forma cruel e irrevocable. Es en este momento, cuando el profesional puede hablar de forma franca acerca de las secuelas irreversibles del paciente, sin el riesgo de que la familia le rechace. El familiar de alguna manera debería desengancharse del pasado, disociarse de los lazos emocionales y la expectativa habitual que caracterizó su relación premórbida con el paciente. Además deberá desarrollar técnicas de afrontamiento que les ayude a reducir la fricción y confusión en su relación con la persona afectada.

En la cuarta fase, el familiar debe realizar un tremendo esfuerzo para hacer la transición entre lo que queda de la personalidad previa del afectado/a hacia los cambios permanentes habidos en dicha personalidad (a pesar de que en general aparenta ser la misma persona). Aún más, probablemente el afectado/a no mejorará mucho más (o la rehabilitación entrará en una fase de meseta con pequeños cambios y a muy largo plazo). Se hace más evidente aún si cabe la conciencia de la extensión y cronicidad de las secuelas. El familiar es entonces cuando se preocupa de una forma más realista acerca del futuro del afectado/a. Ahora es cuando hay más probabilidades de que el familiar demande ayuda para sí mismo.

La quinta fase es el período del duelo activo, durante el cual el familiar abandona la idea de que retorne la personalidad premórbida del afectado/a. Sus creencias religiosas, la presión social, su culpabilidad, sus recuerdos e incluso un sentimiento de deuda con el afectado/a, son algunos de los muchos factores que pueden obstaculizar el delicado trabajo de realizar un duelo de una persona que está viva. La pena se vive en soledad, en secreto y se prolonga por la frustrante presencia del afectado/a y la ausencia de nuevas formas de relación con él/ella. El profesional debe permitir que la familia realice este duelo y tranquilizarles en el sentido de que lo normal, lo natural es tener emociones encontradas y en conflicto.

En la sexta fase, este conflicto se va resolviendo a través de una reinterpretación de la relación con el paciente. En este punto, el familiar ya ha trabajado gran parte de su pena. El profesional debe sugerir los recursos comunitarios apropiados o ayudar en aquellos casos en los que se plantea una separación o divorcio y ayudar a la familia para que no tenga que acudir más que en momentos de crisis.

### CONCLUSIONES

Siguiendo a Vázquez (citada en ref. 55), la etimología del constructo «duelo» hace referencia, por una parte al «dolor» y por otra al «combate o desafío entre dos». El dolor surge de la pérdida de los vínculos con la persona que ha muerto en tanto que el desafío se establece a nivel intrapsíquico entre las fuerzas de vida y muerte, fantasía y realidad, amor y odio (56). Aunque la mayor parte de los trabajos publicados sobre el tema se han concentrado en el duelo causado por la muerte, el fenómeno de la aflicción está presente en muchos de los déficits neuropsicológicos y de personalidad adquiridos y por lo tanto puede servir de modelo en el campo del DCA, pero teniendo en cuenta las diferencias y dificultades propias del DCA ya mencionadas.

Por lo tanto, un conocimiento de la psicología del duelo (introducir el consejo psicológico durante el duelo) es importante para todos aquellos que estén implicados en el cuidado y atención de personas que están sufriendo transiciones psicosociales, sobre todo en las primeras fases de la tristeza como medio para prevenir posteriores dificultades (57).

### AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha sido posible gracias al apoyo recibido a través de la Beca de Investigación de la Fundación Mapfre Medicina (2004). Las autoras desean agradecer además a todas las asociaciones que colaboraron en el estudio y, en particular, a Patxi Belaza de ATECE-Bizkaia por su valiosa y constante ayuda. Extendemos nuestro agradecimiento al Dr García-García, especialista en Medicina Familiar y Comunitaria (Centro de Salud Kueto-Vizcaya. Unidad de Investigación de Atención Primaria de Vizca-

ya. Osakidetza-Servicio Vasco de Salud) por permitirnos utilizar la versión en español del Inventario Texas Revisado de Duelo y a todos los familiares que nos dedicaron su tiempo y compartieron con nosotras su experiencias y sentimientos.

### BIBLIOGRAFÍA

- GANGOITI, L. *Situación actual de la rehabilitación del daño cerebral*. Minusval, 2002; número especial, Dic. 6-7.
- BROOKS ND. *The head injury family*. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology. 1991; 13: 155-188.
- FERNÁNDEZ GUINEA S, y MUÑOZ CÉSPEDES JM. *Las familias en el proceso de rehabilitación de las personas con daño cerebral sobrevenido*. Psicología.com 1. 1997; 1.
- PONSFORD J, SLOAN S, y SNOW P. *Traumatic brain injury: Rehabilitation for everyday adaptive living*. Lawrence Erlbaum Associates, East Sussex, 1995.
- Bruna Rabassa, O., Mataró Serrat, M., y Junqué Plaça C. *Impacto e intervención en el medio familiar*. En Prous Science (Eds.). Neuropsiquiatría del daño traumático. 1997: 331-346.
- COPE D y WOLFSON B. *Crisis intervention with the family in the trauma setting*. J Head Rehabilitation. 1994; 9 (1): 67-81.
- DEGENEFEE CH E. *Family caregiving and traumatic brain injury*. Health and social work. 2001; 26 (4): 257-268.
- WAALAND PK, y KREUTZER JS. *Family response to childhood traumatic brain injury*. J Head Trauma Rehabilitation 1988; 3 (4): 51-63.
- ANDERSON M, PARMENTERT, y MOK M. *The relationship between neurobehavioural problems of severe traumatic brain injury (TBI), family functioning and the psychological well-being of the spouse/caregiver: path model analysis*. Brain Injury. 2002; 16(9): 743-57.
- ERGH T C, RAPPORT LJ, COLEMAN RD, y HANKS RA. *Predictors of caregiver and family functioning following traumatic brain injury: Social support moderates caregiver distress*. Journal of Head Trauma Rehabilitation. 2002; 17 (2): 155-174.
- GROOM K, SHAW T, O'CONNOR M, HOWARD N, y PICKENS A. *Neurobehavioral symptoms and family functioning in traumatically brain-injured adults*. Archives of Clinical Neuropsychology. 1998; 13 (8): 695-711.
- PONSFORD J, OLVER J, PONSFORD M, y NELMS R. *Long-term adjustment of families following traumatic brain injury where comprehensive rehabilitation has been provided*. Brain Injury. 2003; 17 (6): 453-68.
- SERIO C, KREUTZER J, y GERVASIO A. *Predicting family needs after brain injury: Implications for intervention*. Journal of Head Trauma Rehabilitation. 1995; 10 (2): 32-45.
- WATANABEY, SHIEL A, ASAMIT, TAKI K, y TABUCHI K. *An evaluation of neurobehavioural problems as perceived by family members and levels of family stress 1-3 years following traumatic brain injury in Japan*. Clinical-Rehabilitation. 2000; 14(2): 172-177.
- BROOKS N, CAMPSIE L, SYMINGTON C, BEATTIE A, y MCKINLAY W. *The five year outcome of severe blunt head injury: a relative's view*. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 1986; 49: 764-770.
- DOUGLAS JM, y SPELLACY FJ. *Indicators of long-term family functioning following severe traumatic brain injury in adults*. Brain Injury. 1996; 10: 819-839.
- GILLEN R, TENNEH H, y AFFLECK G. *Distress, depressive symptoms and depressive disorder among caregivers of patients with brain injury*. Journal of Head Trauma Rehabilitation. 1998; 13: 31-43.
- HAWLEY C, WARD A, MAGNAY A, y LONG J. *Parental stress and burden following traumatic brain injury amongst children and adolescents*. Brain Injury. 2003; 17 (1): 1-23.
- JHONSON J, y MCCOWN W. *Terapia familiar de los trastornos neuroconductuales. Integración de la neuropsicología y la terapia familiar*. Desclée De Brouwer S.A., 2001.
- KREUTZER J, MARWITZ JH, y KEPLER K. *Traumatic brain injury: Family response and outcome*. Archives of physical medicine and rehabilitation. 1992; 73: 771-778.
- WADE SL, TAYLOR HG, DROTAR D, STANCIN T, YEATES KO, y MINICH B. *A prospective study of long-term caregiver and family adaptation following brain injury in children*. Journal of Head Trauma Rehabilitation. 2002; 17 (2): 96-111.
- LEZAK MD. *Psychological implications of traumatic brain damage for the patient's family*. Rehabilitation Psychology. 1986; 31 (4): 241-250.
- FREUD S. *Obras completas*. Vol I, Madrid: Biblioteca Nueva. 1973.
- GARCÍA GARCÍA J, LANDAV, TRIGEROS M, CALVO P, GAMINDE Y. *El duelo por la pérdida del cónyuge: un estudio mediante grupos de discusión en atención primaria*. Atención Primaria. 1996; 18 (9): 475-379.
- KUBLER-ROSS E. *On death and dying*. New York: Macmillan. 1969.
- GÓMEZ SANCHO M. *Cómo dar las malas noticias en medicina*. Arán Ediciones, S.A., 1998.
- KONIG P, STEURER-SPITALER H, y WAANDERS R. *Psychological counseling of the family of patients with craniocerebral injuries (psychological family counseling of severely ill patients)* Zentralbl Neurochir. 1992; 53 (2): 78-84.
- ROMANO MD. *Family response to traumatic head injury*. Scan J Rehabilitation Medicine. 1974; 6: 1-4.
- SOLOMON P, y DRAINE J. *Examination of grief among family members of individuals with serious and persistent mental illness*. Psychiatry Q. 1996; 67 (3): 221-34.
- DEBOSKEY D, y MORIN K. *Brain injury: A guide for families*. Tampa general Rehabilitation Center, Florida. HDI Publishers. 1996.

31. DIE TRILL M. Abordaje de los problemas psicológicos durante la enfermedad terminal. Editorial médica panamericana S.A. Enfermería en Cuidados Paliativos. 1998; 211-219.
32. MILLER F, DWORKIN J, WARD M, y BARONE D. A preliminary study of unresolved grief in families of seriously mentally ill patients. Hosp Community Psychiatry. 1990; 41: 1321-25.
33. FASCHINGBAUER TR, DEVAUL R, y ZISOOK S. Texas Revised Inventory of Grief Manual. Houston: Honeycomb Publishing. 1981.
34. GARCÍA-GARCÍA JA, LANDA V, TRIGUEROS MC, CALVO P, y GARMINDE I. Adaptación a nuestro medio del Inventario Texas Revisado de duelo. Actas del I Congreso de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos, Barcelona. 1995.
35. RADLOFF LS. The CES-D Scale: A self-report depression scale for research in the general population. Applied Psychological Measurement. 1977; 1 (3): 385-401.
36. CALVETE E, y CARDEÑOSO O. Creencias y síntomas depresivos: Resultados preliminares en el desarrollo de una Escala de Creencias Irracionales Abreviada. Anales de Psicología. 1999; 15 (2): 179-190.
37. DEROGATIS LR. SCL-90-R. Cuestionario de 90 síntomas revisado. Madrid: TEA 2002.
38. JÖRESKOG KG, y SÖRBOM D. LISREL8 user's reference guide (2<sup>nd</sup> edition). Lincolnwood, IL: Scientific Software International, Inc. 2001.
39. HOYLE RH y PANTER AT. Writing about Structural Equation Models. In R. H. Hoyle (Ed.), Structural Equation Modeling. Concepts, issues, and applications. SAGE. 1995.
40. HU L y BENTLER PM. Fit Indices in covariance structure modeling: Sensitivity to underparameterized model misspecification. Psychological Methods. 1998; 3(4): 424-453.
41. MCCALLUM R y HONG S. Power analysis in covariance structure modeling using GFI and AGFI. Multivariate Behavioral Research. 1997; 32 (2): 193-210.
42. BYRNE B. Structural equation modeling with LISREL, PRELIS, and SIMPLIS: Basic concepts, applications, and programming. Mahwah, NJ: Erlbaum. 1998.
43. COHEN J. Statistical power analysis for the behavioral sciences (2<sup>nd</sup> ed.) Hillsdale, N. J.: Erlbaum. 1988.
44. GONZÁLEZ VILLAR M, MADOZ MN, CALLE F, JURIO J, ARILLI A y FUERTES M. Intervención de ayuda en pacientes en duelo. Atención Primaria. 2001; 27 (2): 71-80.
45. THOMPSON L W, GALLAGHER D, FUTTERMAN A, GILEWSKI M, y PETTERSON J. The effects of late-life spousal bereavement over 30-month interval. Psychology and Aging. 1991; 6: 434-441.
46. HALL K, KARZMARK P, STEVENS M, ENGLANDER J, O'HARE P, y WRIGHT J. Family stressors in traumatic brain injury: a two-year follow-up. Arch Phys Med Rehabilitation. 1994; 75 (8): 876-84.
47. L'ABATE L. A theory of personality development. New York: Wiley. 1994.
48. OLSHANKY S. Chronic sorrow: A response to having a mentally defective child. In R.L. Noland (Ed.), Counseling parents of the mentally retarded-A sourcebook. Springfield, IL: Thomas. 1970.
49. WILLIAMS J. Family reaction to head injury. In J. Williams and T. Kay (Eds.). Head Injury: A family matter, Baltimore: Brookes Publishing Co. 1991: 81-99.
50. Asociación Psiquiátrica Americana. DSM-IV-TR: Manual de Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Masson, Barcelona. 2002.
51. MILLER F. Grief therapy for relatives of persons with serious mental illness. Psychiatry Services. 1996; 47 (6): 633-7.
52. LAROI F. The family systems approach to treating families of persons with brain injury: a potential collaboration between family therapist and brain injury professional. Brain Injury. 2003; 17(2):175-87.
53. MOORE SOHLBERG M, MCLAUGHLIN K, TODIS B, LARSEN J, y GLANG A. What does it take to collaborate with families affected by brain injury? A preliminary Model. J HeadTrauma Rehabilitation. 2001; 16 (5): 498-511.
54. HOSACK KR, y ROCCHIO CA. Serving families of persons with severe brain injury in an area of managed care. HeadTrauma Rehabilitation. 1995; 10 (2): 57-65.
55. VÁZQUEZ N. Aprendiendo a vivir tras una pérdida. La experiencia de Krisalida. Asociación de apoyo al duelo Krisalida. 2004.
56. RAYA B. Caso clínico: el duelo. Revista Norte de Salud Mental, 4, 17. Algorta: Eximen. 2003.
57. PARKES CM. Bereavement: Studies of Grief in Adult Life, 2 Edición. Londres y Harmondsworth. 1986.

## Cuestiones éticas de la investigación farmacogenética: una encuesta a los Comités Éticos de Investigación Clínica en España

### Ethical Aspects on Pharmacogenetic Research: a Survey of Spanish Research Ethics Committees' Attitudes

Universidad de Navarra

Ruiz-Canela M.  
Baena Molina M.<sup>a</sup> J.

#### RESUMEN

**Objetivo:** Conocer la valoración de los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEICs) sobre las cuestiones éticas relacionadas con los estudios farmacogenéticos.

**Material y métodos:** Se envió un cuestionario en 2004 a los 133 CEICs acreditados en España durante 2003.

**Resultados:** Después de 3 envíos, se obtuvo la respuesta de 63 CEICs. Cuarenta (62,5%) de ellos evaluaron durante 2003 Estudios Farmacogenéticos (EFG), si bien en más de la mitad el número de EFG que habían evaluado fue ≤10.

Se observó coincidencia de los CEICs en la valoración de gran parte de las cuestiones bioéticas, no obstante, la opinión fue diversa en algunas cuestiones referentes a los riesgos asociados a los EFG, al consentimiento y a la información sobre los resultados. Se encontraron diferencias entre los CEICs que habían revisado EFG y los que no lo hicieron. El número de CEICs que señaló desconocer la respuesta de algunas de las cuestiones fue mayor entre los que no habían revisado este tipo de estudios.

**Conclusiones:** Se ha comprobado que existen importantes diferencias en la opinión de los CEICs sobre algunos de los problemas éticos que se pueden derivar de la investigación farmacogenética. Esto se podría ver reflejado en los criterios que los CEICs apliquen al evaluar los estudios farmacogenéticos.

**Palabras clave:** Comités Éticos de Investigación Clínica, farmacogenética, ensayos clínicos, revisión ética.

Ruiz-Canela M, Baena Molina M.<sup>a</sup> J  
Cuestiones éticas de la investigación farmacogenética: una encuesta a los Comités Éticos de Investigación Clínica en España  
*Mapfre Medicina*, 2005; 16: 277-283

#### ABSTRACT

**Objective:** To assess the attitudes and practices of Research Ethics Committees (RECs) regarding ethical questions on pharmacogenetics (PGx) research.

**Methods:** A postal survey was sent in 2004 to all the RECs (n=133) registered at Spain in 2003.

**Results:** Sixty three respondents completed and returned questionnaires. Forty (62.5%) of these RECs had reviewed PGx studies in 2003, although more than half of them had reviewed ≤10.

A high percentage of RECs answered most questions in similar terms. However, opinion differed widely regarding several questions such as the risks associated with PGx research, informed consent, and communication of research results. There were differences in the opinion depending on whether RECs had reviewed PGx studies in 2003 or not. The number of RECs that answered "we don't know" to some questions was higher in those that had not reviewed these type of studies.

**Conclusions:** The opinion about several ethical aspects of PGx research varies widely between RECs. This variability could uncover differences in the review criteria of pharmacogenetics studies.

**Key words:** Research Ethics Committees, Pharmacogenetics, Clinical Trials, Ethical Review.

Ruiz-Canela M, Baena Molina M.<sup>a</sup> J  
Ethical Aspects on Pharmacogenetic Research: a Survey of Spanish Research Ethics Committees' Attitudes  
*Mapfre Medicina*, 2005; 16: 277-283

**Correspondencia:**  
Miguel Ruiz-Canela  
Departamento de Humanidades Biomédicas  
Universidad de Navarra  
31080 Pamplona  
E-mail: mcanela@unav.es

**Fecha de recepción:** 8 de marzo de 2005

## INTRODUCCIÓN

La farmacogenética estudia la variabilidad en la respuesta ante un tratamiento debido a factores genéticos del individuo o de la población (1). Durante los últimos años, la aparición de la farmacogenómica ha impulsado el auge de la farmacogenética. La farmacogenómica hace referencia al estudio sistemático de todo el genoma (ADN) y sus productos (ARN, proteínas) en relación con los procesos de diseño, descubrimiento y desarrollo de medicamentos (1). Ambas disciplinas han permitido que el estudio de los aspectos genéticos esté más presente en los ensayos clínicos con medicamentos (2).

En términos generales, la incorporación de la información genética en los ensayos clínicos y estudios epidemiológicos ha ocasionado nuevos problemas en el funcionamiento de los Comités Éticos de Investigación en otros países, observándose cierta variabilidad en la evaluación de este tipo de investigaciones (3-5). En España, los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEICs) son los encargados de revisar los protocolos de los estudios farmacogenéticos y velar por la protección de los sujetos participantes (2). Sin embargo, la novedad de estas investigaciones y la formación requerida para enjuiciarlas puede suponer una dificultad para la evaluación de este tipo de estudios (6). Además, la diversidad de opiniones en este caso puede ser mayor debido a la falta de una legislación específica.

En este artículo se presenta la valoración de CEICs españoles sobre cuestiones éticas relacionadas con los estudios farmacogenéticos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una encuesta a los CEICs acreditados en España durante 2003 según un listado facilitado por la Agencia Española del Medicamento. El cuestionario enviado incluía 40 preguntas de respuesta cerrada (disponible solicitándolo al autor). Tras la elaboración de un primer borrador, el cuestionario fue validado por un panel de expertos en bioética, epidemiología y ensayos clínicos. El cuestionario consta de tres apartados: I) Estimación del número de ensayos clínicos y estudios farmacogenéticos evaluados durante 2003 por el CEIC; con respecto a los estudios farmacogenéticos, se preguntó si eran uno de los objetivos del ensayo clínico o si se

trataba de un subestudio farmacogenético (a modo de apéndice o enmienda del protocolo) (7). II) Características de las hojas de información al paciente de los estudios farmacogenéticos que habían sido revisados durante ese año por el Comité. III) Opinión sobre aspectos generales de los estudios farmacogenéticos (16 cuestiones). En este artículo se presentan los resultados de los apartados I y III.

El cuestionario se envió junto con una carta de presentación dirigida al presidente del comité. En la primera página se pedía indicar la persona que rellenaba el cuestionario (presidente, secretario o un miembro del CEIC). En mayo de 2004 se realizó el primer envío en el que se incluía un sobre con sello para facilitar la respuesta. Para mejorar la tasa de respuesta, el cuestionario se remitió en dos ocasiones más a los CEICs que no habían facilitado su respuesta (durante los meses de junio y septiembre) (8). Por último, en noviembre de 2004 se contactó por teléfono con los CEICs que todavía no habían respondido. Algunos comités señalaron la imposibilidad de responder a las preguntas del apartado I y II debido a las dificultades (habitualmente por falta de personal o de tiempo) para conocer la información solicitada.

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS versión 11.0. Los resultados obtenidos se han comparado utilizando el test exacto de Fisher a dos colas.

## RESULTADOS

El cuestionario se envió a los 133 CEICs acreditados en España durante 2003. De éstos, 63 (47%) CEICs respondieron a las preguntas del apartado III del cuestionario. Los comités pertenecían a 11 comunidades autónomas. Casi la mitad de los CEICs (28) había evaluado durante ese año entre 16-60 ensayos clínicos; y en 10 CEICs el número fue superior a 60. El cuestionario fue contestado por el presidente del CEIC (36%), por el secretario (30%), o por otro miembro del comité (14%); en un 16% no se indicó quien había contestado el cuestionario. En un caso se recibió la opinión del presidente y la de un miembro.

De los CEICs que respondieron, 40 (62,5%) habían evaluado estudios farmacogenéticos durante ese año. En más de la mitad (27) el número de EFG evaluados fue igual o inferior a 10 y sólo en 6 el número fue superior a 20. Con res-

pecto al tipo de EFG, los 40 CEICs habían evaluado subestudios farmacogenéticos. Sólo 21 de estos CEICs habían revisado EFG que formasen parte de los objetivos del ensayo clínico y siempre en un número  $\leq 10$ . Un CEIC, que no respondió al cuestionario, señaló que de forma sistemática no admitían este tipo de estudios.

La mayor parte de los comités estaba de acuerdo en que el tratamiento de la información genética ha de ser similar al que se otorga a otros temas sensibles como la salud o la opinión política (tabla I). Al mismo tiempo, una mayoría opinaba que debía existir una regulación específica para la investigación con muestras genéticas. En ambos casos, la respuesta positiva fue más elevada en el grupo de CEICs que habían evaluado EFG que en los que no lo habían hecho (tabla III). En el grupo de CEICs que no tenían experiencia en la revisión de EFG un 40,9% señaló que el tratamiento de la información debía ser distinto al de otros temas sensibles (tabla III).

La consideración sobre la importancia de los riesgos asociados a los estudios farmacogenéticos fue muy diversa (tabla I); no obstante, el porcentaje que consideraba que eran mínimos fue mayor en los CEICs que no habían revisado EFG (tabla III). Por otra parte, un alto número de CEICs señaló no saber si la farmacogenética

puede, de hecho, conducir a la aparición de genotipos huérfanos; y si el uso de las pruebas farmacogenéticas como prueba de exclusión puede crear problemas para los pacientes afectados. La opinión contraria a que el CEIC sólo debe autorizar las pruebas farmacogenéticas que guarden estrecha relación con el ensayo clínico, procedía de comités que habían evaluado EFG (tablas I y III)

Un 63,5% de los CEICs eran contrarios a autorizar la investigación con muestras identificables cuando no se pudiese contactar con los sujetos para que diesen la autorización (tabla II). Sin embargo, entre los comités que habían evaluado EFG, había 7 que estaban de acuerdo con permitirlo en determinadas ocasiones (tabla III). Se encontró diversidad de opiniones acerca de si el consentimiento general sólo se puede autorizar cuando las muestras vayan a ser anonimizadas. El porcentaje de CEICs contrarios a esta afirmación fue mayor (tabla II), especialmente si tenían experiencia en la evaluación de EFG (tabla III). También la opinión fue diversa en referencia a las cuestiones sobre si el CEIC debe promover que los sujetos y, en determinados casos los familiares, reciban información sobre los resultados de los estudios. En ambas preguntas, menos del 60% de los CEICs lo aprobó, más del 20% contestó negativamente y un porcentaje

TABLA I. Opinión de los CEICs sobre aspectos generales de la investigación farmacogenética\*

	Sí (%)	No (%)	No sabe (%)
El tratamiento de la información genética ha de ser igual al de otros "temas sensibles"	52 (81,3)	11 (17,2)	1 (1,6)
Debería existir una regulación específica para la investigación con muestras genéticas	58 (90,6)	4 (6,3)	2 (3,1)
Los riesgos asociados a los estudios farmacogenéticos son mínimos	21 (33,9)	22 (35,5)	19 (30,6)
La farmacogenética puede suponer la aparición de genotipos huérfanos	45 (71,4)	2 (3,2)	16 (25,4)
La utilización de las pruebas farmacogenéticas como criterio de exclusión en ensayos clínicos fase III puede crear problemas para los pacientes excluidos	38 (59,4)	9 (14,1)	17 (26,6)
Es responsabilidad del CEIC juzgar si los criterios de inclusión-exclusión pueden afectar al valor social de la investigación farmacogenética	49 (76,6)	7 (10,9)	8 (12,5)
El CEIC sólo debe autorizar las pruebas farmacogenéticas que guarden relación directa con el ensayo clínico	54 (85,7)	7 (11,1)	2 (3,2)

\*En un caso se recibió respuesta de dos miembros del CEIC por lo que el número total puede ser 64.

**TABLA II. Opinión de los CEICs sobre el manejo de las muestras y el consentimiento informado en los estudios farmacogenéticos\***

	Sí (%)	No (%)	No sabe (%)
El CEIC puede autorizar en determinadas ocasiones la investigación con muestras identificables sin autorización por no poder contactar con los sujetos	16 (25,4)	40 (63,5)	7 (11,1)
El sujeto de investigación tiene derecho a establecer límites a las investigaciones que se puedan hacer una vez anonimizada la muestra	46 (71,9)	14 (21,9)	4 (6,3)
El almacenamiento de las muestras identificables sólo es aceptable cuando el sujeto conoce la naturaleza precisa de la investigación que se vaya a realizar en el futuro	50 (78,1)	11 (17,2)	3 (4,7)
El consentimiento informado general sólo se puede autorizar cuando las muestras vayan a ser anonimizadas	27 (42,2)	34 (53,1)	3 (4,7)
La complejidad de los estudios farmacogenéticos dificultará a los sujetos la comprensión de la información que se les proporcione	46 (71,9)	13 (20,3)	5 (7,8)
La hoja de información al paciente debe recoger explícitamente el derecho del sujeto a tener acceso a la información genética que se obtenga de él	59 (92,2)	1 (1,6)	4 (6,3)
El CEIC debe promover que los sujetos reciban información general sobre los resultados del estudio	38 (59,4)	17 (26,6)	9 (14,1)
La hoja de información debería especificar si el sujeto será informado sobre los resultados y en qué circunstancias	55 (85,9)	4 (6,3)	5 (7,8)
En determinados casos se puede plantear la obligación de informar a familiares sobre los resultados de los estudios	36 (58,1)	13 (21,0)	13 (21,0)

\*En un caso se recibió respuesta de dos miembros del CEIC por lo que el número total puede ser 64.

elevado (14% y 21% respectivamente) señaló no saber qué hacer.

En general, se observó que los CEICs que no habían revisado EFG durante el 2003, con mayor frecuencia admitieron su desconocimiento (seleccionando la opción "no sabe") ante las preguntas planteadas en el cuestionario. Las preguntas en las que se encontraron las principales diferencias se muestran en la tabla IV. Entre ellas hay que destacar que más del 50% de los CEICs que no revisaron EFG eligieron la opción "no sabe" en la pregunta acerca de si los riesgos asociados a los EFG son mínimos.

## DISCUSIÓN

Este estudio recoge la opinión de 63 CEICs acreditados en España sobre aspectos relacionados con la farmacogenética. Los resultados reflejan que existe una opinión común en mu-

chas de las cuestiones planteadas; de hecho en 10 preguntas (de un total de 16) la opinión mayoritaria es compartida por el 70% de los CEICs (tablas I y II). No obstante, hay que destacar que se encontró una notable variabilidad entre comités respecto a las cuestiones relacionadas con el riesgo asociado a los EFG, con el consentimiento y con la información a los participantes o sus familiares sobre los resultados. También se han encontrado diferencias en la opinión de los CEICs según tengan o no experiencia en la evaluación de EFG; esto se observa especialmente al comparar la cuestión sobre si el tratamiento de la información genética ha de ser similar al que reciben otros temas sensibles, ya que la opinión estaba más dividida entre los que no habían evaluado EFG. Además, la proporción de CEICs que señalaron desconocer la respuesta de algunas de las cuestiones fue mayor entre los que no habían revisado este tipo de estudios.

El porcentaje de respuestas obtenidas puede ser una limitación del estudio, si bien no difiere

**TABLA III. Opinión de los CEICs según hayan o no revisado EFG\***

	Han revisado EFG		No han revisado EFG		Valor p**
	Sí (%)	No (%)	Sí (%)	No (%)	
El tratamiento de la información genética ha de ser igual al de otros "temas sensibles"	39 (95,1)	2 (4,9)	13 (59,1)	9 (40,9)	0,001
Debería existir una regulación específica para la investigación con muestras genéticas	39 (97,5)	1 (2,5)	19 (86,4)	3 (13,6)	0,124
Los riesgos asociados a los estudios farmacogenéticos son mínimos	14 (43,8)	18 (56,3)	7 (63,6)	4 (36,4)	0,310
El CEIC sólo debe autorizar las pruebas farmacogenéticas que guarden relación directa con el ensayo clínico	32 (82,1)	7 (17,9)	22 (100)	0 (0)	0,042
El CEIC puede autorizar en determinadas ocasiones la investigación con muestras identificables sin autorización por no poder contactar con los sujetos	12 (32,4)	25 (67,6)	4 (21,1)	15 (78,9)	0,534
El consentimiento informado general sólo se puede autorizar cuando las muestras vayan a ser anonimizadas	16 (39,0)	25 (61,0)	11 (55,0)	9 (45,0)	0,280

\* Se han excluido los CEICs que señalaron la opción "no sabe" del cuestionario.

\*\* Test exacto de Fisher

sustancialmente de otras encuestas a Comités Éticos de Investigación (4,5,9). Teniendo en cuenta la diversidad respecto a la procedencia y al número de ensayos clínicos y EFG evaluados por los CEICs que respondieron, pensamos que los resultados ofrecen una panorámica de la opinión de los CEICs españoles sobre el tema. Además, es probable que se haya dado una respuesta selectiva, de modo que los CEICs con más experiencia y conocimiento sobre los EFG hayan participado de forma mayoritaria en el estudio. Otra limitación está relacionada con el tipo de cuestionario elegido. Las preguntas con respuesta cerrada han podido simplificar algunos de los problemas planteados en relación con la farmacogenética y, en consecuencia, dificultar la respuesta por parte de los CEICs. Para evitarlo se propuso la revisión del cuestionario a un comité de expertos. Por otra parte, se consideró necesario utilizar este tipo de preguntas para facilitar la respuesta de los CEICs.

No se ha encontrado otro estudio sobre la opinión de los CEICs en relación con la investigación farmacogenética. No obstante, en dos artículos se plantean temas relacionados con los resultados obtenidos en esta investigación. En primer lugar, Moutel y cols. estudiaron el punto de vista de los comités franceses sobre la creación y utilización de bancos de muestras huma-

nas (5). En este estudio se comprobó que los comités consideraron entre sus funciones la determinación sobre cuándo informar a los sujetos sobre los resultados (generales o individuales) de una investigación. En segundo lugar, McWilliams y cols. ponen de manifiesto la variabilidad de actuación entre los comités que evalúan estudios multicéntricos de epidemiología genética sobre la fibrosis quística (3). Este trabajo mostró las diferencias en la valoración del riesgo de los estudios genéticos epidemiológicos, en los cuales el riesgo para los sujetos suele ser de tipo psico-social y el beneficio que se obtiene se traduce habitualmente en un avance científico sin aplicación directa para los que participan en la investigación.

No cabe duda del papel que los CEICs han desempeñado en la mejora de la calidad ética y metodológica de los ensayos clínicos durante los últimos años. Al mismo tiempo, diversos factores como el exceso de trabajo, la carga burocrática o la falta de formación y de uniformidad en los procedimientos han condicionado su eficacia (10,11). A esta situación hay que añadir la mayor complejidad de los protocolos de investigación clínica debido a la aparición de nuevas áreas como la farmacogenómica (6). Los resultados de este estudio muestran que pueden existir diferencias en cuanto a los criterios que

TABLA IV. CEICs que señalaron no saber en relación con algunos aspectos\*

	Han revisado EFG** (%)	No han revisado EFG** (%)
Los riesgos asociados a los estudios farmacogenéticos son mínimos	7 (17,5)	12 (52,2%)
La farmacogenética puede suponer la aparición de genotipos huérfanos	9 (22,5)	7 (30,4)
Es responsabilidad del CEIC juzgar si los criterios de inclusión-exclusión pueden afectar al valor social de la investigación farmacogenética	7 (17,5)	1 (4,3)
El CEIC puede autorizar en determinadas ocasiones la investigación con muestras identificables sin autorización por no poder contactar con los sujetos	3 (7,5)	4 (17,4)
La complejidad de los estudios farmacogenéticos dificultará a los sujetos la comprensión de la información que se les proporcione	1 (2,5)	4 (17,4)
En determinados casos se puede plantear la obligación de informar a familiares sobre los resultados de los estudios	6 (15,0)	7 (30,4)

\*Los CEICs no siempre respondieron a todas las preguntas por lo que el número puede ser inferior a 64.

\*\* El denominador es el número total de CEICs que han revisado (40) o no EFG (23) y han respondido a estas cuestiones.

los CEICs siguen al evaluar los estudios farmacogenéticos. Es necesario explorar más las causas de estas diferencias, especialmente en los aspectos relacionados con los riesgos y beneficios relacionados con la farmacogenética y en las situaciones para solicitar el consentimiento y facilitar información a los sujetos. De este modo se logrará que la protección de los sujetos de investigación sea mayor independientemente del CEIC que lo evalúa.

#### AGRADECIMIENTOS

Este estudio se ha realizado gracias a una Beca de Investigación de la Fundación MAPFRE Medicina 2003-2004. Nuestro agradecimiento a los CEICs que han colaborado en esta investigación.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. EMEA. Position paper on terminology in pharmacogenetics: Committee for Proprietary Medicinal Products. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; 2001.

2. RODRÍGUEZ-VILLANUEVA J, ALSAR M J, AVENDAÑO C, GÓMEZ-PIQUERAS C, GARCÍA-ALONSO F. Estudios farmacogenéticos: guía de evaluación para Comités Éticos de Investigación Clínica. Fundamentos científicos y marco legal (I). *Med Clin (Barc)*. 2003; 120: 63-67.
3. MCWILLIAMS R, HOOVER-FONG J, HAMOSH A, BECK S, BEATY, CUTTING G. Problematic variation in local institutional review of a multicenter genetic epidemiology study. *JAMA*. 2003; 290: 360-366.
4. WHITE MT, GAMM J. Informed consent for research on stored blood and tissue samples: a survey of institutional review board practices. *Account Res* 2002; 9: 1-16.
5. MOUTEL G, DE MONTGOLFIER S, DUCHANGE N, SHARARA L, BEAUMONT C, HERVE C. Study of the involvement of research ethics committees in the constitution and use of biobanks in France. *Pharmacogenetics*. 2004; 14: 195-198.
6. RUIZ-CANELA M. Farmacogenómica: un nuevo desafío para la ética de la investigación. Gijón: Junta General del Principado de Asturias – Sociedad Internacional de Bioética; 2005.
7. RODRÍGUEZ-VILLANUEVA J, ALSAR M J, AVENDAÑO C, GÓMEZ-PIQUERAS C, GARCÍA-ALONSO F. Estudios farmacogenéticos: guía de evaluación para Comités Éticos de Investigación Clínica. Protocolo y hoja de información al paciente (II). *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 101-107.

8. EDWARDS P, ROBERTS I, CLARKE M, DIGUISEPPI C, PRATAP S, WENTZ R, et al. Increasing response rates to postal questionnaires: systematic review. *BMJ*. 2002; 324: 1183-1191.
9. VAN ESSEN G L, STORY D A, POUSTIE S J, GRIFITHS M M, MARWOOD C L. Natural justice and human research ethics committees: an Australia-wide survey. *Med J Aust*. 2004; 180: 63-66.

10. LUCENA M I, BOSCH F, BAÑOS J E. Diez años de comités éticos de investigación clínica: los riesgos de la complacencia. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 257-260.
11. SERRANO M. Las exigencias de la investigación clínica. ¿Hacia un colapso de los CEIC? Punto de vista de la administración. *ICB*. 2004; Mayo (22): 2-6.

# Cotrasplante de células de Schwann y células madre mesenquimales en la paraplejía traumática experimental

## Co-transplantation of Schwann cells and mesenchymal stem cells in experimental traumatic paraplegia

Unidad de Investigación Neurociencias de la FUNDACIÓN MAPFRE-MEDICINA. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

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

### RESUMEN

Teniendo en cuenta observaciones previas acerca de la utilidad de factores neurotróficos liberados por células de Schwann para incrementar los fenómenos regenerativos en la médula espinal traumatizada, en el presente estudio hemos trasplantado una mezcla de células de Schwann ( $5 \times 10^5$ ) y células madre mesenquimales (CMM) adultas, obtenidas del estroma de médula ósea ( $3 \times 10^6$ ) en la cavidad centromedular postraumática de ratas Wistar adultas, previamente parapléjicas por una lesión traumática severa de la médula espinal. La recuperación motora fue evaluada de acuerdo a la escala de BBB en los seis meses siguientes a la intervención y se comparó con la recuperación obtenida tras la administración de CMM ( $3 \times 10^6$ ) sin células de Schwann. Los resultados confirman que la administración intralesional de CMM en la cavidad centromedular postraumática va seguida de una importante y progresiva recuperación motora en animales con una paraplejía crónicamente establecida. Sin embargo, el cotrasplante con células de Schwann, al menos con los parámetros experimentales utilizados en el presente estudio, no obtuvo diferencias estadísticamente significativas con respecto a la administración de CMM sin células de Schwann.

**Palabras clave:** Paraplejía, células madre adultas, células madre mesenquimales, células de Schwann, trasplantes neurales.

Zurita M., Vaquero J., Oya S., Aguayo C.  
Cotrasplante de células de Schwann y células madre mesenquimales en la paraplejía traumática experimental  
*Mapfre Medicina*, 2005; 16: 284-288

### Correspondencia:

Jesús Vaquero  
Hospital Puerta de Hierro.  
28035 Madrid.  
E-mail: jvaqueroc@telefonica.net

### ABSTRACT

Keeping in mind previous observations about the utility of neurotrophic factors released by Schwann cells and increasing regeneration in the injured spinal cord, in the present study we grafted a mixture of Schwann cells ( $5 \times 10^5$ ) and bone marrow stromal cells (CMM), ( $3 \times 10^6$ ) into the postraumatic centromedullary cavity of adult Wistar rats, previously paraplegic due to severe spinal cord injury. The recovery of motor function was evaluated according to the scale of BBB in the six following months, and it was compared with the recovery obtained after the administration of CMM ( $3 \times 10^6$ ) without Schwann cells. Our results confirm that intralesional administration of CMM in the postraumatic centromedullary cavity achieves important and progressive functional recovery in animals suffering a chronically established paraplegia. However, the cograf with Schwann cells, at least with the experimental parameters used in the present study, did not obtain statistically significant differences with regard to the administration of CMM without Schwann cells.

**Key words:** Paraplegia, adult stem cells, mesenchymal stem cells, Schwann cells, neural transplantation.

Zurita M., Vaquero J., Oya S., Aguayo C.  
Co-transplantation of Schwann cells and mesenchymal stem cells in experimental traumatic paraplegia  
*Mapfre Medicina*, 2005; 16: 284-288

### Fecha de recepción: 13 de diciembre de 2004

Este trabajo ha sido realizado Por medio de una Beca de Investigación de la FUNDACIÓN MAPFRE-MEDICINA. 2004.

### INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

En los últimos años diversos estudios experimentales han demostrado que es posible conseguir recuperación funcional de animales parapléjicos por medio de trasplantes neurales. En esta línea de investigación, se ha señalado la utilidad de trasplantes de glía envolvente del bulbo olfatorio (1) o de cotrasplantes de corteza cerebral fetal y nervio periférico (2). Sin embargo, la aplicación clínica de estos estudios presenta graves inconvenientes, no solo de tipo práctico, por la dificultad de obtener el tejido cerebral donante, o por la necesidad de someter a los pacientes a una pauta de inmunosupresión tras el trasplante, sino igualmente, problemas de tipo ético y legal, en el caso de los trasplantes de tejido nervioso fetal. Es por ello, por lo que se hace necesario buscar técnicas alternativas, entre las cuales parece prometedora la terapia de implante de células madre, a la vista de las recientes publicaciones de la literatura, en las que se señala la posible diferenciación, hacia elementos neurales, de las células madre mesenquimales que pueden ser obtenidas del estroma de médula ósea y manipuladas in vitro (3). En esta línea de investigación, hemos obtenido evidencias experimentales a favor de que el implante intramedular de células madre mesenquimales (CMM) de médula ósea logra una clara recuperación funcional en animales crónicamente parapléjicos como consecuencia de una lesión medular traumática (4). Teniendo en cuenta la utilidad del tejido de nervio periférico en los protocolos experimentales de regeneración medular, posiblemente por los factores tróficos derivados de las células de Schwann (2, 5) el objetivo del presente trabajo es estudiar la influencia de las células de Schwann en la recuperación motora de los animales parapléjicos, cuando estas células se implantan intralesionalmente junto con CMM.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este estudio se han utilizado ratas hembras Wistar entre 200-250g de peso. Estos animales, tras ser anestesiados con isoflurano, fueron sometidos a una laminectomía D6-D8 para dejar expuesta la médula espinal y provocarles una lesión por contusión, causante de una paraplejía severa. Tres meses más tarde, tras constatar una paraplejía completa, crónica-

mente establecida, en 10 animales, tras ser nuevamente anestesiados y expuesta la zona de lesión, se administró en la cavidad traumática centromedular, por medio de un microinyector, una suspensión de  $3 \times 10^6$  CMM procedentes de ratas Wistar machos adultos, en un volumen de 50  $\mu$ l de PBS. Otros 10 animales recibieron una mezcla de  $3 \times 10^6$  células madre mesenquimales junto con  $5 \times 10^5$  células de Schwann, también en un volumen total de 50  $\mu$ l de PBS. Se utilizaron igualmente controles, en los que solo se administró PBS con el mismo volumen que el administrado en ambos grupos experimentales.

Los animales fueron rehabilitados diariamente desde el momento de la lesión medular inicial hasta finalizar el periodo de seguimiento tras el trasplante, y se valoró el estado funcional de cada animal al mes, y a los 2, 4 y 6 meses tras el trasplante, por medio de la escala de recuperación motora de BBB (6) a fin de valorar recuperación funcional motora. El grado de recuperación motora entre los dos grupos experimentales fue comparado por medio del test de la t-Student, considerándose significación estadística un valor de  $p < 0.05$ . Seis meses tras el trasplante de CMM, o de CMM con células de Schwann, los animales fueron sacrificados por sobredosificación anestésica y las muestras pertenecientes a la zona de lesión se procesaron para estudios histológicos.

### Obtención de CMM

Las células madre mesenquimales se obtuvieron de médula ósea de fémures y tibias de ratas Wistar machos, sacrificadas por sobredosificación anestésica. Tras eliminar las epífisis, las diáfisis de los huesos fueron lavadas con una jeringuilla de insulina cargada con 1cc de medio DMEM/10%FBS. La médula ósea extraída fue resuspendida de nuevo en medio DMEM/10% FBS, para eliminar los aglomerados celulares y posteriormente filtrada en un filtro de nylon de 70  $\mu$ . La suspensión celular obtenida fue cultivada en un frasco de 75 cm<sup>2</sup> con 10-12 cc de medio alfa-MEM/20% de FBS. En estas condiciones se mantuvieron las células durante 48 horas. A continuación se llevaron a cabo dos lavados con PBS estéril para eliminar todas las células no adherentes (eritrocitos, células madre hematopoyéticas) y se añadió de nuevo medio alfa-MEM/10%FBS. Las células se dejaron crecer a 37°C y 5% CO<sub>2</sub> hasta obtener suficiente número de CMM.

### Obtención y purificación de células de Schwann

Las células de Schwann se obtuvieron de nervios ciáticos de ratas Wistar machos adultos. Los nervios ciáticos, una vez liberados de sus cubiertas de tejido conjuntivo, fueron disgregados por digestión enzimática y puestos en placas de cultivo con medio DMEM/10%FBS con forskolin 2-micromolar, para eliminar posibles fibroblastos, durante 1 semana.

### Preparación de las células a trasplantar

Para preparar los trasplantes, a los cultivos de células madre y de células de Schwann se les eliminó el medio de cultivo y se levantaron las células del frasco de cultivo mediante tripsina (4 ó 5 minutos). A continuación las células se lavaron dos veces por centrifugación y posteriormente se sometieron a recuento celular. A los animales que recibieron solo CMM se les inyectó en la cavidad traumática centromedular una cantidad total de  $3 \times 10^6$  CMM en un volumen total de 50  $\mu$ l de PBS, por medio de un microinyector. Los animales a los que se administró una mezcla de CMM y células de Schwann, recibieron, también en un volumen total de 50  $\mu$ l de PBS, una mezcla de  $3 \times 10^6$  CMM y  $5 \times 10^5$  células de Schwann.

### Estudios morfológicos

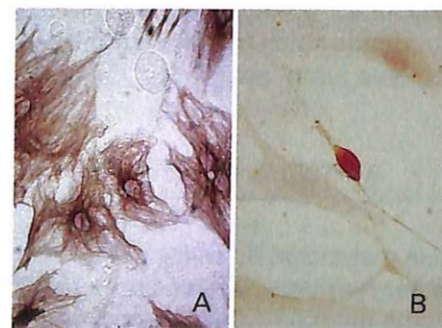
Para el estudio y caracterización de las CMM in vitro se realizaron estudios de marcaje con: CD105, Vimentina y Fibronectina y para el estudio de células de Schwann se realizó un marcaje con S-100. Tras el sacrificio de los animales se estudió la zona del trasplante con técnicas histológicas convencionales y con técnicas inmunohistoquímicas, para estudiar la posible diferenciación neuronal de las CMM administradas (Proteína de Neurofilamentos y Neu-N).

## RESULTADOS

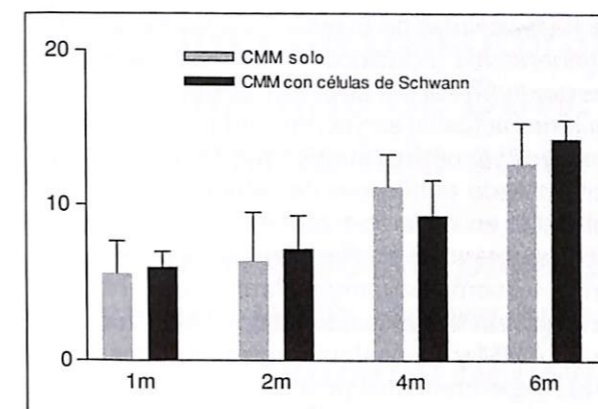
Los estudios in vitro mostraron la típica morfología mesenquimal de las CMM, caracterizadas inmunohistoquímicamente por su expresión de CD105, Vimentina y Fibronectina (Figura 1 A). Las células de Schwann mostraron en cultivo una tí-

pica morfología alargada y expresión constante de S-100 (Figura 1B). Los resultados obtenidos mostraron que los animales que recibieron el implante de CMM o de CMM junto con células de Schwann iniciaban una recuperación motora significativa a partir de las dos primeras semanas después del trasplante y que esta recuperación se hacía progresiva a lo largo del periodo de seguimiento, mientras que los animales control, sin trasplante, permanecían parapléjicos durante todo el estudio. De acuerdo a la escala de BBB, la puntuación media ( $\pm$  desviación estándar) de los animales que recibieron el trasplante de CMM fue de  $5,6 \pm 2,1$  al mes, de  $6,4 \pm 3,1$  a los 2 meses, de  $11,2 \pm 2,1$  a los 4 meses y de  $12,7 \pm 2,6$  a los seis meses del trasplante. Los animales que recibieron como cotrasplante una mezcla de CMM y células de Schwann presentaron un valor medio en la escala de BBB de  $6 \pm 1$  al mes, de  $7,2 \pm 2,1$  a los 2 meses, de  $9,3 \pm 2,3$  a los 4 meses y de  $14,3 \pm 1,2$  a los 6 meses tras el trasplante (Figura 2). El análisis comparativo de estos resultados no mostró diferencias significativas entre ambos grupos experimentales.

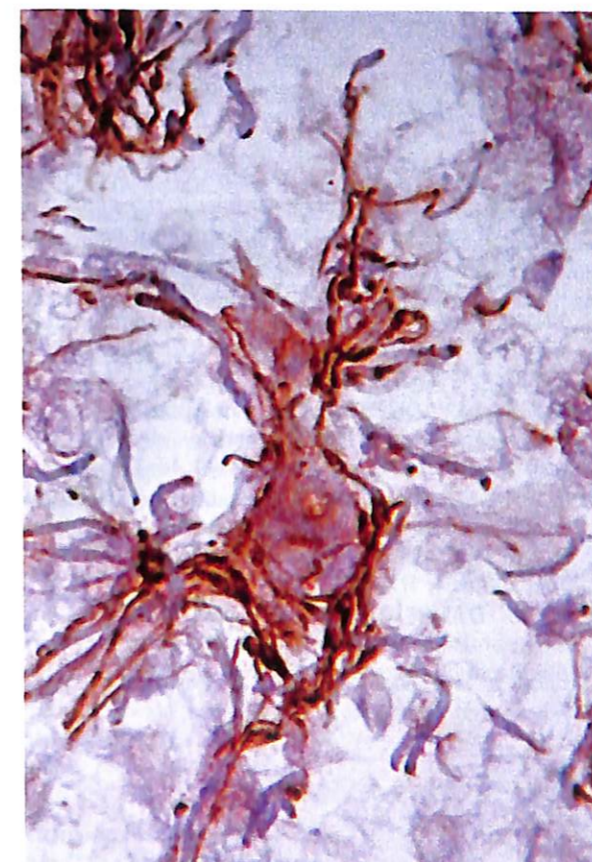
Desde el punto de vista morfológico, tanto los animales que recibieron un trasplante intramedular de CMM como los que recibieron el cotrasplante de CMM y células de Schwann, mostraban fascículos de fibras NF positivas atravesando la cavidad centromedular, entre células de variable tamaño y morfología (Figura 3) mientras que en los animales control, que no recibieron ningún tipo de trasplante la cavidad centromedular se identificó como una estructura vacía o con elementos macrofágicos. Aunque no se realizaron estudios de cuantificación y de comparación estadística, por no ser el objetivo del presente estu-



**Figura 1.** A: Típica morfología, en cultivo, de una célula madre, mesenquimal, obtenida del estroma de médula ósea. Expresión inmunohistoquímica de CD105 ( $\times 200$ ). B: Aspecto, en cultivo, de una célula de Schwann, mostrando expresión de S-100 ( $\times 200$ ).



**Figura 2.** Gráfica que muestra la recuperación de función motora en patas posteriores, a lo largo del periodo de seguimiento, según que los animales recibieran una inyección intramedular de CMM o de CMM junto con células de Schwann. Escala de función motora de BBB. En esta escala, el valor máximo de función motora es de 21. El estudio comparativo no mostró diferencias estadísticamente significativas respecto de ambos grupos experimentales.

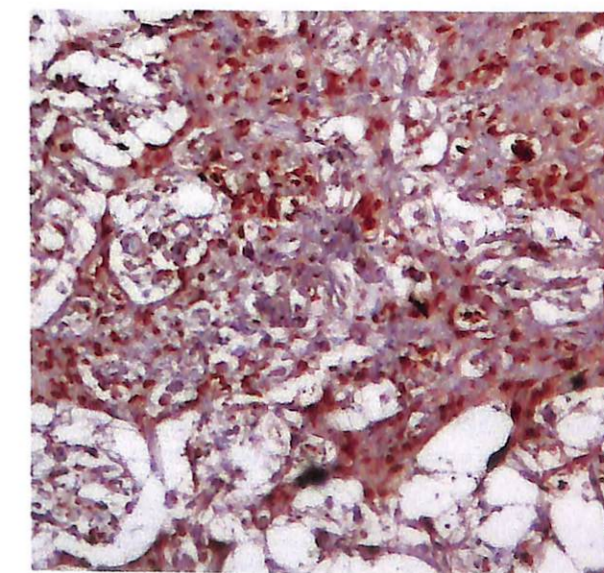


**Figura 3.** Estudio de la cavidad centromedular, seis meses tras la administración intralesional de  $3 \times 10^6$  CMM y  $5 \times 10^5$  células de Schwann. Se aprecian fibras NF-positivas en torno a células de apariencia neuronal ( $\times 200$ ).

dio, cuando se compararon los hallazgos morfológicos entre los animales con trasplante de CMM únicamente y los animales que recibieron cotrasplantes de CMM y células de Schwann, no se observaron grandes diferencias, aunque en el caso de los cotrasplantes, parecía existir un mayor número de células ocupando la cavidad traumática centromedular y expresando positividad a Proteína de neurofilamentos y Neu-N (Figura 4).

## DISCUSIÓN

Los resultados preliminares obtenidos con el presente estudio muestran que, al menos desde el punto de vista funcional, no parecen existir ventajas de la administración intramedular de un co-cultivo de células madre mesenquimales y células de Schwann respecto de la administración única de células madre mesenquimales, en el tratamiento de la paraplejia traumática experimental. Estos hallazgos parecen contradecir observaciones previas a favor de un efecto beneficioso de la presencia de células de Schwann en los fenómenos regenerativos del Sistema Nervioso lesionado (2,5). No obstante, algunas de las posibles explicaciones respecto de los resultados obtenidos en el presente estudio podrían



**Figura 4.** Aspecto de la cavidad centromedular postraumática, seis meses tras la administración intralesional de  $3 \times 10^6$  CMM y  $5 \times 10^5$  células de Schwann. Se observan numerosas células expresando marcaje nuclear de Neu-N, lo que indica su naturaleza neuronal ( $\times 150$ ).

estar en los parámetros técnicos utilizados. Así, debe tenerse en cuenta que el periodo de seguimiento de los animales, tras el tratamiento efectuado, posiblemente sea insuficiente para obtener conclusiones definitivas y por otra parte, la cantidad de células de Schwann administradas en el presente estudio tal vez haya sido insuficiente ( $5 \times 10^5$  células de Schwann en cada animal). Otra posibilidad alternativa de tratamiento, utilizando el cotrasplante como hipótesis de mayor utilidad terapéutica, podría venir dada por realizar un co-cultivo de células de Schwann y CMM previamente a la administración de las células en la cavidad centromedular postraumática. Todos estos factores y variables experimentales deben ser tenidos en cuenta antes de obtener conclusiones definitivas acerca de la ineficacia de utilizar células de Schwann junto con CMM en los tratamientos de reconstrucción medular en la paraplejia postraumática.

Por otra parte, es obvio que en el presente estudio hemos podido confirmar el efecto beneficioso de la administración intramedular de CMM en animales con una paraplejia crónicamente establecida. Además, nuestros presentes resultados confirman estudios previos realizados con el implante intralesional de  $10^6$  CMM por animal (4). Nuestros hallazgos actuales, al menos en lo que respecta al inicio de la recuperación motora de los animales, su ritmo de recuperación y a las modificaciones de la cavidad centromedular no difieren significativamente cuando hemos utilizado un mayor número de CMM en cada animal sometido a este tipo de tratamiento ( $3 \times 10^6$  CMM). Estas observaciones sugieren que el efecto beneficioso de la administración intralesional de CMM no dependería tanto del número de células madre mesenquimales administradas, como de la posible activación de fenómenos locales regenerativos en el tejido medular previamente lesionado, como consecuencia de la presencia de las CMM.

No obstante, creemos que se requieren estudios más detallados acerca de la posible influen-

cia de las células de Schwann en los fenómenos regenerativos inducidos en animales parapléjicos por la presencia de CMM. Si nuestras observaciones actuales son confirmadas con otros parámetros experimentales, fundamentalmente aumentando el número de células de Schwann utilizadas en cada co-trasplante, no sería necesario la obtención de fragmentos de nervio periférico, tal como habíamos planteado, para tratar de optimizar la técnica del trasplante intramedular de CMM y en cualquier caso, ante los resultados experimentales positivos que parecen derivarse del empleo de estas técnicas de trasplante en la paraplejia traumática, es obvio que se requieren nuevos y repetidos estudios experimentales que lleven a un mejor conocimiento de los mecanismos por los cuales las CMM producen su efecto y nos permitan, en un futuro, su aplicación en clínica humana.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. RAMÓN-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.
2. ZURITA M, VAQUERO J, OYA S, MONTILLA J. Functional recovery in chronic paraplegic rats after co-grafts of fetal brain and adult peripheral nerve tissue. *Surg Neurol*. 2001; 55: 249-254.
3. WOODBURY D, SCHWARZ E J, PROCKOP D J, BLACK I B. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate to neurons. *J Neurosci Res*. 2000; 61: 364-370.
4. ZURITA M, VAQUERO J. Functional recovery in chronic paraplegia after bone marrow stromal cells transplantation. *NeuroReport*. 2004; 15: 1105-1108.
5. ZURITA M, VAQUERO J, OYA S. Grafting of neural tissue in chronically injured spinal cord: influence of the donor tissue on regenerative activity. *Surg Neurol*. 2000; 54: 117-25.
6. BASSO D M, BEATTIE M S, BRENNAN J C. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats. *J Neurotrauma*. 1995; 12: 1-21.

## Programa de psicoterapia para madres de bebés con síndrome de Down: abordaje emocional de la diada madre-hijo en el primer año de vida del niño

### *Programme about psychotherapy for mothers of babies with Down syndrome: emotional approach of the relationship between mother-child in the child's first year of life*

Psicóloga del Servicio de Atención Temprana del Centro Príncipe de Asturias (Asociación Síndrome de Down de las Islas Baleares)

Miralles Isem M. C.

#### RESUMEN

Se expone un programa de psicoterapia para madres de bebés con síndrome de Down, cuyo objetivo último consiste en que la modificación en los patrones de interacción madre-bebé incidan positivamente en los cocientes de desarrollo intelectual de los bebés.

El programa de tratamiento que se presenta incorpora el abordaje de las alteraciones emocionales de la madre, en combinación con la administración de pautas educativas y la estimulación psicomotriz practicada al bebé. La muestra del estudio consta de 6 madres experimentales y 6 madres control, divididas en dos grupos (autónomas y sociodependientes) y sus respectivos bebés.

Los resultados de este estudio han puesto de relieve, que la muestra objeto de tratamiento obtiene mejores puntuaciones en los índices de desarrollo intelectual del bebé con respecto al grupo control, siendo los bebés de las madres sociodependientes los que obtienen índices más elevados de desarrollo intelectual.

**Palabras clave:** síndrome de Down, atención temprana, madres sociodependientes, madres autónomas, índice de desarrollo mental, abordaje emocional.

Miralles Isem M C  
Programa de psicoterapia para madres de bebés con síndrome de Down: abordaje emocional de la diada madre-hijo en el primer año de vida del niño  
*Mapfre Medicina*, 2005; 16: 289-297

**Correspondencia:**  
M. Cristina Miralles Isem  
cmiralles2000@yahoo.es

#### ABSTRACT

A program of psychotherapy for mothers of babies with Down syndrome is exposed. The main target of this project is to modify the interactive patterns between the mother and the baby, in order that this affects positively the babies' quotients of intellectual development.

The treatment program incorporates the boarding of the mother's emotional alterations, in combination with the administration of educative guidelines and the psychomotiv stimulation practised to the baby.

The sample of the study consists of 6 experimental mothers and 6 control mothers together with their babies, divided into two groups (independent and socialdependents). The results of this study show that the sample treatment object obtains better results in the intellectual development of the baby compared to the control group, being the babies of the socialdependent mothers those that obtain higher intellectual development.

**Key words:** Down syndrome, early intervention, social-dependent mothers, independent mothers, index of mental development, emotional boarding.

Miralles Isem M C  
Programme about psychotherapy for mothers of babies with down syndrome: emotional approach of the relationship between mother-child in the child's first year of life  
*Mapfre Medicina*, 2005; 16: 289-297

**Fecha de recepción:** 5 de enero de 2005

## INTRODUCCIÓN

Existe acuerdo unánime en las publicaciones sobre Atención Temprana (AT), respecto a que el desarrollo emocional es paralelo al cognitivo y ambos se entrelazan de modo inseparable condicionándose mutuamente (1), por lo que actualmente no se concibe la AT sin contemplar la inclusión de los aspectos emocionales como un factor que debe ser necesariamente abordado.

La actitud emocional de los padres y el entorno afectivo en que vive el niño, influye en la forma de organizar la función del hipotálamo, ayudan a construir el esquema vegetativo del bebé para el resto de sus días y condicionan la mayor parte de las respuestas orgánicas que el niño pone en marcha ante el triunfo, el fracaso, el miedo, la angustia, la soledad, la ilusión etc. Cuando el feto o el niño, en su primera infancia, se ven sometidos a condiciones adversas de crianza, tiende a diseñar una actitud de bloqueo o de hiperalerta y una función vegetativa de tipo simpático. Esta situación de bloqueo e hiperalerta puede persistir a pesar de que hayan cambiado radicalmente sus condiciones de vida. Es decir, los niños tendrán tendencia a vivir en un estado de alerta o de estrés y este estado de estrés, podrá, a su vez, condicionar sus ritmos, la función de su metabolismo, los esquemas de relación con el entorno, su actitud de comunicación abierta o defensiva, la función del sistema límbico y del tálamo y, en suma, todos los procesos de reconocimiento del entorno y de su adaptación a la realidad (1), con los consiguientes declives en el desarrollo intelectual que todo ello conlleva.

Por tanto, el cuidador principal, al principio de la vida, es el responsable de favorecer, impedir o dificultar el desarrollo cognitivo según las pautas de apego afectivo que proporcione al bebé. Aunque es más frecuente que los padres de niños con síndrome de Down (SD) proporcionen un ambiente afectivo adecuado, provocador de reacciones y una buena disposición para sacar al niño adelante, en ocasiones, encontramos en la práctica profesional, padres que presentan patrones disfuncionales de interacción, los cuales provocan declives en el desarrollo intelectual del niño. Por ello, si queremos que la intervención en AT sea eficaz debemos incorporar la expresión y el manejo de las emociones (2) y aplicarlo paralelamente a la estimulación del bebé.

Si bien es cierto que existe acuerdo unánime en la literatura sobre AT respecto a la necesidad de incorporar a estos programas un abordaje emocional de la diada padres-hijo, no se ha desarrollado hasta el momento, ningún programa psicoterapéutico específico que contemple las particularidades del trastorno emocional que sufren los padres de bebés con síndrome de Down.

El objeto de este estudio es el diseño de un programa de psicoterapia para el cuidador principal (generalmente la madre), con el fin de sincronizar sus respuestas a las señales que el bebé emite en su búsqueda de proximidad y contacto, con el fin último de que la representación mental que el bebé genera a partir de sus primeras experiencias de interacción, incida positivamente en su cociente de desarrollo intelectual.

Para ello hemos atendido a los sentimientos de rechazo del cuidador principal, a las pautas incorrectas de su estilo educacional y a la estimulación psicomotriz del bebé.

## MÉTODO

La muestra inicial, experimental (n = 6) y control (n = 6) están constituidas por bebés de entre dos meses y medio y tres meses de vida y cuyo Índice de Desarrollo Mental (IDM)<sup>1</sup> pre-tratamiento en ambos grupos (M = 91,5, Sx = 1,11) fue obtenido mediante la Escala Bayley de Desarrollo Infantil (BSID).

La muestra, pre-tratamiento, además, reunía las mismas características temperamentales medidas con el Infant Behavior Questionnaire (IBQ) de Rothbart para niños de 3 a 12 meses. De acuerdo con las valoraciones cualitativas del IBQ, se seleccionaron aquellos bebés de temperamento «fácil» (3).

La selección de la muestra de bebés estuvo condicionada, como es lógico, a que sus respectivas madres manifestaran en las entrevistas personales iniciales, actitudes de rechazo implícito o explícito hacia el bebé, pues sólo podían ver la carga futura que les suponía tener un hijo discapacitado.

Las madres de estos bebés fueron divididas en 2 grupos: experimental (n = 3) y control (n = 3),

<sup>1</sup> El IDM es una puntuación típica normalizada que tiene las mismas características numéricas que el conocido cociente intelectual, sólo que los autores de la Escala Bayley lo denominan IDM.

de cara a comprobar la eficacia del tratamiento en cuanto a la disminución o eliminación de las conductas de rechazo, traducidas en un aumento de la frecuencia de conductas dirigidas a la interacción positiva con el bebé. La línea base de las interacciones se llevó a cabo mediante la evaluación del tipo de apego que la madre proporcionaba. Para llevar a cabo esta evaluación nos basamos en la observación de la interacción madre-hijo en las sesiones de estimulación y registramos conducta a conducta, el antecedente y el consecuente de cada interacción madre-bebé atendiendo a la conductas asociadas con la sensibilidad parental (3), las cuales evaluamos mediante un riguroso análisis funcional de las verbalizaciones de la madre y mediante su interacción con el niño. Las conductas asociadas a la sensibilidad parental evaluadas fueron las siguientes: aceptación de las peculiaridades del hijo/a con SD, cooperación entendida como el grado en que la iniciativa de la interacción parental se realiza teniendo en cuenta el estado y la actividad del niño, accesibilidad o disponibilidad cuando el bebé demanda su contacto mediante señales, expresividad emocional y carencia de rigidez frente a la monotonía y aplanamiento afectivo.

De esta manera, constituimos una muestra de madres formada por los siguientes patrones anómalos de interacción (3): apego inseguro huido o Tipo A (n = 5) y apego inseguro resistente o Tipo C (n = 1),

La línea base de la gravedad de los síntomas depresivos fue evaluada mediante el Inventario de Depresión de Beck (BDI), habiéndose obtenido en todos los casos puntuaciones que oscilaban en un rango entre 24 a 35 puntos, con la consiguiente inclusión de la muestra en la categoría «depresión severa» del BDI.

Con la finalidad de controlar variables extrañas, las madres que componían la muestra se comprometieron a no consumir ningún tipo de psicofármaco, no recibir ningún otro tipo de tratamiento psicológico paralelo y presentar un bajo o nulo absentismo a las sesiones de AT hasta finalizar el programa de tratamiento.

## Objetivos del programa de tratamiento

A continuación se detalla, según un listado de objetivos, el programa que llevamos a cabo. No obstante, en la práctica no seguimos una secuencia tan lineal como la que se presenta, sino que nos regimos por un criterio idiográfico en el

que se priorizaron unos objetivos frente a otros, con la finalidad de mitigar los síntomas más urgentes de cada madre.

### 1. Objetivos para los síntomas depresivos de las madres

Tras el análisis de las distorsiones cognitivas registradas en las primeras entrevistas y mediante el Listado de Creencias Comunes (LCC) de Bas Ramallo (1982), se dividió la muestra de madres en 2 grupos, con la finalidad de que los objetivos terapéuticos fueran más efectivos en relación a sus características de personalidad. Para dicha finalidad seguimos los criterios de intervención de Bas y Andrés (4) para los estilos de personalidad autónomo y sociodependiente de Beck (5).

El grupo 1 (n = 3) está constituido por madres cuyos esquemas cognitivos son de tipo autónomo (5). Es decir, son madres que responden con ira ante la frustración por no haber engendrado al hijo «soñado». Perciben sus metas como bloqueadas y sus elevados niveles de auto-exigencia les impiden ver alternativas (4). Se trata de madres que en la entrevista personal se muestran preocupadas por temas de logros académicos y profesionales y puntúan alto en los factores de «perfeccionismo» y «auto-frustración» del LCC.

El grupo 2 (n = 3) está formado por madres que presentan esquemas de tipo sociodependiente (5). Se trata de madres que en la entrevista personal aluden únicamente a esquemas relacionados con la aprobación externa o el rechazo social y se caracterizan por presentar altas puntuaciones en el factor «Importancia de la aprobación» del LCC.

Aunque la clasificación en autónomos y sociodependientes ha sido cuestionada por ser demasiado simplificada (Robins y col., 1989; Bas y Andrés, 1992) nos sirve en la medida en que es frecuente que las madres encaren el nacimiento de su hijo/a con SD mediante formas muy puras de estilo autónomo o sociodependiente de personalidad, siendo las formas mixtas en nuestro contexto terapéutico menos frecuentes. Otra cuestión diferente es que, las mismas madres se muestren como autónomas en el contexto psicoterapéutico y como dependientes en otro contexto diferente, y viceversa. Además, consideramos que es una clasificación útil en la medida en que incorporamos a la intervención factores adicionales de tipo idiográfico.

### 1.1. Madres autónomas: Objetivos para los síntomas depresivos

En el caso de los sujetos autónomos, la colaboración con el terapeuta, la negociación de los objetivos y la participación activa en su confección, es esencial, ya que para ellas, la «obtención de resultados», la «acción» y la «libertad de elección» son características de personalidad fundamentales (4).

A. Restauración del sentido de competencia buscando soluciones activas a su nueva situación:

– La madre pasa a ser considerada parte del equipo de AT. Para ello, facilitamos a la madre conocimientos básicos acerca de qué es la AT, los logros que un niño con discapacidad intelectual puede alcanzar mediante el Programa de AT, conocimientos acerca del desarrollo afectivo y cognitivo y, en definitiva, cualquier otra información que la madre demande. La inclusión de la madre como coterapeuta del equipo de AT implica sesiones conjuntas donde se discute el procedimiento a seguir para alcanzar un determinado objetivo: cómo se hará, en qué momento del día, en qué espacio físico del hogar, qué materiales se utilizarán. También se evalúa conjuntamente el progreso del bebé y se realizan propuestas para implementar el programa de intervención.

– Refuerzo de los valores positivos de la madre (por ejemplo, las pautas de interacción adaptadas).

– Focalización hacia los logros del bebé. De cara a la información del progreso terapéutico que se le da a la madre, ponemos el punto de referencia en el propio bebé en un momento anterior y no en la normalidad (2). Es una estrategia que genera un sentimiento de competencia en la madre, y por tanto, un mayor número de conductas dirigidas a la adherencia de los objetivos de intervención.

– Participación voluntaria en grupos de padres con asignación de un cargo o una función específica dentro de las sesiones.

B. Aumento de su sensación de libertad y capacidad de elección:

Las madres autónomas califican su situación de «irresoluble»; no ven salida a su nueva situación. En este sentido recurrimos a las Técnicas de Solución de Problemas (D'Zurilla, 1988), poniendo especial énfasis en la «generación de soluciones alternativas», pues es preciso no cerrarles

ninguna opción terapéutica, aun cuando difiera de nuestro paradigma teórico. En estos casos (y como es lógico, siempre que no perjudique al bebé) nos limitamos a entregarles literatura a favor y en contra de estos métodos, con la mayor imparcialidad posible. Lo importante es que cuenten con un torbellino extenso de información que les permita encontrar tentativas de solución ante un «problema» originariamente calificado como «irresoluble» (4).

C. Limitar la auto-observación de las conductas problema, al menos al principio:

Las madres autónomas focalizan su atención hacia los aspectos calificados por ellas como «negativos» del bebé (rasgos físicos y/o cognitivos). Para ello hemos utilizado contraste adaptativo y las técnicas para modificar imágenes de Beck (5) (se incluyen todas salvo la Proyección Temporal, puesto que dentro de la triada cognitiva, estas madres presentan, sobre todo, una visión terrible acerca del futuro que les espera). También hemos utilizado técnicas de inversión de roles (el terapeuta actúa como «fiscal» de su bebé y la madre como «abogada defensora»)

– Programación de actividades gratificantes: Instamos a la madre a que se imponga una actividad diaria en un horario concreto. Para ello nos hemos ayudado de la adaptación española del Cuestionario de Refuerzos de Mac Philyam y Lewinsohn.

– Entrenamiento a familiares y amigos en refuerzo diferencial (extinción cuando la madre emite quejas y refuerzo ante cualquier otra conducta alternativa).

D. Clarificación de sus metas:

– Ejercicios de Rehm de definición de metas realistas: las utilizamos cuando la madre tiene metas poco realistas y cuando existen problemas de pasividad porque está centrada en rumiaciones depresivas.

– Técnica de repetición de metas (5) para aumentar la autoeficacia.

– Al final de cada sesión de AT se proponen ejercicios concretos para estimular al bebé en el contexto familiar (lógicamente, previa advertencia de las consecuencias adversas de una sobreestimulación o una estimulación mal entendida).

E. Reestructuración cognitiva:

Para la reestructuración cognitiva nos basamos en el programa de Beck (5). Un análisis de los errores cognitivos verbalizados en las sesio-

nes de AT revela que las madres autónomas incurren más frecuentemente en los siguientes:

1. Perfeccionismo: incurren frecuentemente en pensamientos automáticos tales como: «debo hacerlo todo perfecto», «debo tener el hijo/a perfecto». Este perfeccionismo se ve reflejado frecuentemente en errores cognitivos tales como:

– Sobregeneralización del nacimiento del hijo discapacitado a todas las facetas de su vida (por ejemplo, «no valgo ni para engendrar un hijo sano ni para nada»).

– Pensamiento dicotómico en cuanto al convencimiento de que todas las características de una persona con SD son negativas y no hay nada positivo en su forma de comportarse y pensar, pues solamente se tienen en cuenta valoraciones referidas a una única dimensión: la capacidad intelectual (por ejemplo: «siempre soñé con que mi hijo iría a la universidad y ahora todas mis ilusiones se han desmoronado»).

Además de la utilización del programa de Beck, tratamos de reestructurar el perfeccionismo discutiendo los absolutos (en el sentido de Ellis) y utilizando los ejercicios de Rehm para metas realistas.

2. Pensamientos asociados a las emociones de ira. Es frecuente que culpen «al mundo» de su situación y que desarrollen sentimientos de agresividad e ira frente al médico que les dio la noticia (con frecuentes intenciones de denuncia); frente a su propia familia por no haberles ayudado lo suficiente al principio; frente a los centros de AT, por no trabajar tan bien como en el extranjero. En definitiva, cualquier información facilitada sobre el SD, o cualquier acción por parte de los profesionales y personas allegadas, es siempre interpretada por la madre como amenazante, incompleta o errónea (6). En este sentido es útil reestructurar las cogniciones referidas a la falta de reconocimiento de los derechos de los demás (4) («cómo se atreven a darme la noticia en el hospital de esta manera», «mi familia debería apoyarme más, no tienen derecho a comportarse así conmigo»).

En este sentido utilizamos, además del programa de reestructuración de Beck, rol-playing en el que la madre representa el papel del médico que da la noticia del nacimiento del niño con SD, el papel de sus familiares ante el nacimiento etc.

3. Excesiva responsabilidad: frecuentemente presentan pensamientos automáticos del tipo «es responsabilidad mía que mi hijo/a salga adelante;

lo que ha salido mal de mi vientre tengo que repararlo yo». Para la reestructuración de esta distorsión cognitiva, nos valemos de los Ejercicios de atribución de la responsabilidad de Rehm.

### 1.2. Madres sociodependientes. Objetivos para síntomas depresivos

Consideramos que, en este caso, la clave es la ayuda incondicional del terapeuta hacia la madre.

A. Utilización de la auto-observación.

Las primeras sesiones se estructuran en términos de ayuda a la madre. Sobre todo, ayudamos a que exploren sus sentimientos, pues tienen dificultad para expresar ante otras personas cómo y qué sienten. Viven en una permanente «fachada social» y sienten vergüenza de sus experiencias emocionales como es la pérdida del sentimiento de amor o rechazo hacia su hijo/a. En este sentido hemos mostrado aceptación incondicional para permitirle que todos estos sentimientos afloren. Los efectos de la terapia se ven intensificados cuando las madres experimentan la sensación de tener un lugar donde expresarse sin ser juzgadas (5).

B. Controlar o trabajar las fuentes de estrés interpersonal:

Es frecuente que las madres sociodependientes se nieguen a comunicar a las personas de su entorno (incluso a veces a los propios familiares) que su hijo/a tiene SD. En este sentido, hemos utilizado: entrenamiento en asertividad que incluye modelado y práctica cognitiva, role-playing con la finalidad de mostrarle una forma de actuar alternativa y para elucidar los factores que interfieren con la expresión adecuada de las emociones, técnicas de solución de problemas, técnicas de habilidades sociales, inoculación de estrés, exposición en vivo gradual a todas aquellas conductas de evitación social que mantienen sus miedos a la crítica y sus sentimientos de inutilidad, participación en grupos de padres, terapia de pareja para aquellos casos en que sea preciso restaurar la comunicación, pues ésta, en ocasiones se rompe debido a la emergencia de un sentimiento de culpa, que en ocasiones, no se puede compartir con el conyuge (6).

C. Reestructuración cognitiva:

Al igual que en el caso de las madres autónomas, la reestructuración está basada en el programa de Beck, con técnicas añadidas en función del tipo de distorsión de que se trate.

La reestructuración cognitiva se dirige a corregir pensamientos automáticos del tipo «debo ser aceptado por todas las personas significativas de mi entorno», «no soporto ser rechazada». Entre este tipo de cogniciones se encuentran frecuentemente las siguientes:

- Inferencias arbitrarias referidas a la no integración del niño en el ámbito social (por ejemplo, «no tendrá ningún amigo», «vamos a ser rechazados en nuestro entorno social por tener un hijo discapacitado»).
- Abstracciones selectivas referida a la discriminación social (por ejemplo, «se reirán de mi hijo en el colegio»).

## 2. Abordaje de otros síntomas de alarma. Técnicas de intervención comunes para autónomas y sociodependientes

Zulueta (6) enumera varios síntomas de alarma frecuentes en las madres de niños con discapacidad, los cuales encubren rechazo, y para los cuales hemos diseñado un abordaje terapéutico.

### 2.1. Actitud de sobreexigencia

Es una actitud característica de las madres autónomas con apego tipo A, las cuales, a veces, ejercen una presión excesiva sobre el niño exigiéndole la realización de habilidades que no corresponden a su momento evolutivo, y que por tanto, hacen que el niño se defienda mostrando problemas conductuales e incluso estereotipias. Para estos casos, utilizamos tablas didácticas informativas acerca de los hitos evolutivos correspondientes a cada edad, explicamos los problemas que acarrea la sobreestimulación o la estimulación malentendida, realizamos ejercicios de Rehm para metas poco realistas y exponemos a las madres a los casos de graves estereotipias en niños sobreestimulados con SD.

### 2.2. Actitud de no esperar nada

Contrariamente al caso anterior, los padres son realistas pero tienen bajas expectativas respecto a lo que su hijo/a puede llegar a progresar, por lo que adoptan una actitud pasiva (6). Es la actitud característica de las madres Tipo C.

Las técnicas utilizadas en este caso incluyen una variedad de estrategias: ensayo cognitivo co-

mo paso previo a la planificación o realización de cualquier tarea en principio complicada para la madre, asignación de tareas graduadas para ir motivando gradualmente a la madre, programación de actividades y especialmente de actividades gratificantes, ejercicios de estado de ánimo y número de actividades de Rehm, reestructuración cognitiva de los pensamientos asociados a estas conductas (ideas de inutilidad, autocrítica o criterios perfeccionistas), ejercicios de Rehm de definición de metas realistas para iniciar tareas que pueden parecerle a la madre difíciles de abordar, entrenamiento en técnicas de solución de problemas, especificación y control de las «profecías autocumplidas», contraste adaptativo.

### 2.3. Actitud de sobreprotección:

Además de rechazo, es una actitud que encubre culpabilidad. En este sentido nos centramos en los sentimientos de culpabilidad de la madre y utilizamos las siguientes estrategias: técnicas para la auto-culpabilización, ejercicios de retribución de Rehm para las atribuciones de responsabilidad, discusión según Beck del autoodio y la autocrítica.

### 2.4. Actitud de huida

Con aquellos padres que prefieren olvidar que su hijo tiene SD, utilizamos exposición en prevención de respuesta a la deficiencia mental en todas sus manifestaciones.

Cuando la actitud de huida se debe a una evitación de la responsabilidad debida a déficits claros en solución de problemas hemos utilizado entrenamiento en técnicas de solución de problemas y ejercicios de rehm de definición de metas realistas.

## 3. Objetivos para la formación de la familia en un estilo educacional efectivo<sup>2</sup>

Las actividades concretas que se realizan con la familia dentro del programa de atención temprana abarcan la información, apoyo y asesora-

<sup>2</sup> En el grupo de madres autónomas la educación del estilo educacional se aborda como instrumento terapéutico en la primera fase del tratamiento con el objetivo para mitigar las síntomas depresivos.

miento acerca de las peculiaridades evolutivas de un niño con síndrome de Down y el entrenamiento en sensibilidad parental (3), para lo cual se entrena a los padres en:

- El desarrollo de habilidades de observación por parte de los padres hacia su hijo, con la finalidad de establecer una percepción e interpretación adecuada de la señal infantil. Esta actividad se ha realizado mediante la discusión de filmaciones de video de las interacciones madre-hijo en el contexto de las sesiones.

- La selección de la respuesta apropiada y realización efectiva de la misma analizando la interacción madre-hijo conducta a conducta analizando los antecedentes y los consecuentes de cada una de ellas dando a conocer a la madre las desincronías existentes en los intercambios (por ejemplo, comportamientos intrusivos o indiferencia). El objetivo último consiste en establecer una interacción sincrónica que se logrará en la medida en que aprendan a interpretar las señales que indican sobrecarga o agotamiento, las que indican buena disposición para la interacción, cuál es el momento del día en el cual es preferible realizar la interacción y la importancia de los estímulos discriminativos.

- Cómo aumentar la comunicación de la diada padres-hijo mediante la toma de turnos comunicativos.

- Administración de las pautas educativas del Programa de Fodor, García-Castellón y Morán (2002).

- Cómo utilizar estrategias de estimulación de una forma ecológicamente relevante, evitando fórmulas demasiado artificiales. Es decir, se enseña a los padres que las actividades que propongan deben ser funcionales; deben servir para acciones cotidianas; las actividades de estimulación no deben ser mecánicas, sino que deben insertarse en el contexto de juegos espontáneos y divertidos.

- Cómo enriquecer el contexto de interacción proporcionando estímulos adecuados.

- Qué consecuencias adversas puede traer consigo una sobreestimulación, una estimulación mal entendida.

## 4. Programa de estimulación temprana

Se ha hecho uso de los programas de estimulación clásicos para SD en función de las necesidades específicas de cada bebé de la muestra. Por lo que respecta al área cognitiva se ha

seguido especialmente el programa de Motos y Candell (1999).

## RESULTADOS

### Grupo de madres autónomas:

Existen diferencias post-tratamiento entre el IDM de los grupos de bebés control (M=57,3, Sx=1,8) y experimental (M=74,3, Sx=2,8) al año de vida del niño. A pesar de esta diferencia de medias entre ambas condiciones experimentales hay que destacar el hecho de que las madres autónomas únicamente han modificado sus conductas de interacción con los bebés y prácticamente no han modificado ni sus distorsiones cognitivas ni las perturbaciones emocionales que presentaban antes del tratamiento. No se aprecia en el «diario de pensamientos» ninguna disminución de la frecuencia de distorsiones referidas al perfeccionismo y a la excesiva responsabilidad. Al contrario, éstas aumentan, observándose una marcada tendencia a la sobreestimulación del bebé, a pesar de haber sido informadas, sesión tras sesión, acerca de las consecuencias adversas de un exceso de estimulación o una estimulación mal entendida. Por otra parte, los pensamientos asociados a las emociones de ira tampoco disminuyen su frecuencia. Al contrario, la agresividad que al principio quedaba circunscrita hacia el médico que dio la noticia del nacimiento del bebé con SD, se ha ido expandiendo hacia otros profesionales que atienden al bebé (fisioterapeuta, psicólogo de AT etc).

La gravedad de la depresión de las madres autónomas postratamiento medida con el BDI sigue siendo severa (rango: 24-35).

Los «grupos de padres» han dado malos resultados para el grupo de madres autónomas, pues únicamente utilizan las ocasiones de reunión para reforzar las distorsiones cognitivas referidas a las emociones de ira.

Las pautas educativas asignadas han sido efectivas para la eliminación de las interacciones características del apego Tipo A, salvo la sobreexigencia y la sobreestimulación, la cual sigue estando presente en todas las madres autónomas postratamiento. Una de ellas, sigue presentando, además, una marcada disposición irritable hacia el bebé.

Las pautas educativas asignadas para la eliminación de las interacciones características del apego Tipo C han sido tratadas con éxito.

Todos los demás componentes del tratamiento, son de tipo conductual, y han resultado ser efectivos. Nos basamos en esta afirmación en base a los autoregistros de dominio y agrado rellenos por los padres y en base al nivel de adscripción a dichos componentes de la terapia (nivel de participación y bajo absentismo a las sesiones).

**Grupo de madres sociodependientes:**

Existen diferencias post-tratamiento entre los IDM de los bebés control (M = 56,6, Sx = 3,4) y experimental (M = 85,6, Sx = 4,6) al año de vida del niño (Tabla I).

La reestructuración cognitiva ha sido muy efectiva tanto por lo que hace a las inferencias arbitrarias como a las abstracciones selectivas características de este grupo de madres. Las tres madres control siguen puntuando dentro del rango de depresión severa del BDI, mientras que las madres sociodependientes del grupo experimental no alcanzan la puntuación para ser clasificadas dentro del rango de depresión del BDI.

Han resultado especialmente útiles las sesiones de grupo para el desarrollo de todos los componentes del tratamiento.

**DISCUSIÓN**

La mejoría de los bebés de las madres autónomas post-tratamiento podría atribuirse únicamente a la administración de los objetivos formativos de la familia en un estilo educacional efectivo y a la estimulación del bebé propiamente dicha, pero no al programa de psicoterapia en sí mismo. Es decir, los componentes conductuales de interacción madre-bebé han sido suficien-

**TABLA I**

		M.AT		M.SD	
Grupo control	Pre	91,3	1,1	91,3	1,1
	Post	57,3	1,8	56,6	3,4
Grupo experimental	Pre	91,3	1,1	91,3	1,1
	Post	74,3	2,8	85,6	4,6
		M	Sx	M	Sx

IDM (BSID) - Índice de Desarrollo Mental de la Escala Bayley de Desarrollo Infantil.

M.AT - Madres Autónomas.

M.SD - Madres Sociodependientes.

tes para provocar una mejoría de los cocientes de desarrollo cognitivo de los bebés.

La mejoría de los IDM de los bebés de las madres sociodependientes post-tratamiento podría atribuirse a cada uno de los componentes del tratamiento asignado (psicoterapia, estimulación temprana y formación en estilo educacional).

Las madres sociodependientes alcanzan puntuaciones medias más altas que las madres autónomas (Gráfico 1). Este hecho podría poner de relieve que, si bien, la corrección de las pautas educativas sería suficiente para mejorar el IDM, aunque no hubiese modificación en el estado emocional, los resultados se ven optimizados si hay, además, un cambio en la expresividad de las emociones.

**BIBLIOGRAFÍA**

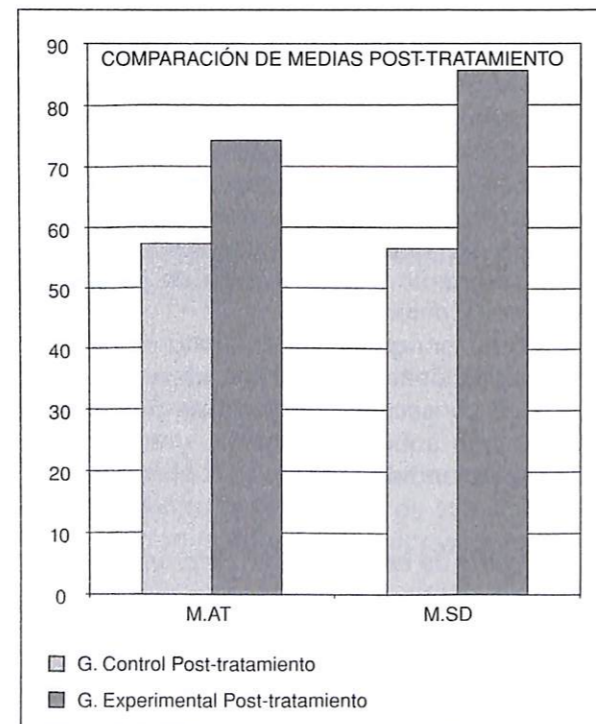
1. AVELLANOSA I. Salud mental y problemática neonatal, un encuentro necesario. En: XII Reunión interdisciplinar sobre poblaciones de alto riesgo de deficiencias; nov 14-15; Madrid; 2004.
2. CANDELL I. Atención Temprana. Federación Española de Síndrome de Down; 2003.
3. GÓMEZ A, VIGUER P y CANTERO M J. Intervención Temprana. Desarrollo óptimo de 0 a 6 años. Pirámide; 2003.
4. BAS F y ANDRÉS V. Terapia cognitivo conductual de la depresión: un manual de tratamiento. Colección:

Terapia de conducta y salud. Fundación Universidad-Empresa; 1994.

5. BECK. Terapia cognitiva de la depresión. 11ª edición. Desclée De Brouwer. Biblioteca de Psicología; 1983.
6. ZULUETA M I. Actitudes de los padres. En: Florez J y Troncoso M.V. Síndrome de Down: Avances en ac-

ción familiar. Fundación Síndrome de Down de Cantabria, Santander, segunda impresión, 1991.

7. ENESCO I. El desarrollo del bebé. Cognición, emoción y afectividad. Psicología y Educación. Alianza Editorial; 2003.
8. FERRÉ J, ARIBAU F. El desarrollo neurofuncional del niño y sus trastornos. Lebón; 2002.



# Material quirúrgico retenido tras cirugía abdominal: importancia clínica y recomendaciones preventivas

## Retained surgical material after laparotomy: clinical importance and preventive recommendations

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo,  
Hospital Central de la Cruz Roja San José  
y Santa Adela

Carvajal Balaguera J.  
Camuñas Segovia J.  
Martín García-Almenta M.  
Oliart Delgado de Torres S.  
Peña Gamarra L.  
Fernández Isabel P.  
Gómez Maestro P.  
Viso Ciudad S.  
Cerquella Hernández C.

### RESUMEN

El olvido de material quirúrgico tras cirugía abdominal, representa un serio problema y origina una amplia variedad de cuadros clínicos. Debido a las implicaciones médico-legales, la mayoría de casos no se publican, por lo que la magnitud del problema es difícil de apreciar. Para el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno, es necesario un alto índice de sospecha, y unas pruebas de imagen eficaces. Nosotros, presentamos un caso de una mujer de 82 años de edad, en la que se encontró en la cavidad abdominal de forma casual, un segmento de drenaje, durante laparotomía de resección de carcinoma colorrectal y que había permanecido asintomática durante aproximadamente 30 años.

**Palabras clave:** *Cuerpo extraño intrabdominal, drenaje quirúrgico retenido, material quirúrgico retenido, complicaciones.*

Carvajal Carvajal Balaguera J, Camuñas Segovia J, et al.  
Material quirúrgico retenido tras cirugía abdominal: importancia clínica y recomendaciones preventivas  
*Mapfre Medicina*, 2005; 16: 298-303

### Correspondencia:

Josué Carvajal Balaguera  
C/ Téllez, 30, Escalera 12, 2.ª planta, puerta 3.  
28007 Madrid  
Tels.: 649078173 – 91 5520026  
e-mail: Josuecarvajal@yahoo.es

### ABSTRACT

A drain piece forgotten in the abdominal cavity after surgery can be very hazardous and may show different clinical presentations. Because of medico legal implications these cases are seldom reported and the true magnitude of this problem is difficult to appreciate. A high index of suspicion coupled with appropriate radiologic techniques is essential to make a timely diagnosis. We report a case of a drain piece forgotten in the abdominal cavity after surgery, in a 82-years-old woman, that remained asymptomatic and that was discovered incidentally after laparotomy resection for colorectal cancer.

**Key words:** *Abdominal foreign body, retained surgical drains, retained surgical material, complications.*

Carvajal Carvajal Balaguera J, Camuñas Segovia J, et al.  
Retained surgical material after laparotomy: clinical importance and preventive recommendations  
*Mapfre Medicina*, 2005; 16: 298-303

**Fecha de recepción:** 18 de enero de 2005

### INTRODUCCIÓN

La utilización drenajes en la cavidad abdominal, sigue siendo un tema controvertido y motivo de debate en múltiples foros científicos. Para los detractores, el drenaje en la cavidad abdominal es rápidamente rodeado por epiplón y asas de intestino, aislando el drenaje y anulando su eficacia. Mientras que para otros, ayuda a cerrar espacios muertos evitando la formación de hematomas y seromas. Con todo; los drenajes no deben sustituir una cuidadosa técnica y una buena hemostasia. Si se decide utilizarlos, el cirujano debe seleccionar el drenaje adecuado (activo o pasivo), tanto si se trata de una indicación profiláctica o terapéutica. El drenaje debe adecuarse al volumen y densidad del débito esperado y cuando el drenaje es escaso o ausente debe retirarse (1,2).

El material con que está hecho el drenaje tiene un máximo interés: Este debe ser blando para evitar decúbitos, no irritante de los tejidos, firme, que permanezca estable en el lugar, resistente a la descompresión y liso para que sea fácil de extraer. Básicamente existen cuatro tipos de drenajes: Penrose, Redón, Jackson-Pratt y catéter de drenaje percutáneo (3).

El drenaje de Penrose (3), es el más antiguo, pasivo y eficaz, pero presenta un significativo riesgo de infección. Es blando, flexible, de caucho de 0,5 a 2 cm de diámetro de varias longitudes, liso o corrugado y generalmente se utiliza para drenar material purulento, seroso o sanguinolento. No debe exteriorizarse por la herida quirúrgica por que incrementa el riesgo de infección y de hernia incisional. El drenaje debe fijarse a la piel para evitar su incorporación accidental. Pueden retirarse de una vez o gradualmente. EL tiempo en el que se deja, va a depender de la indicación, la presencia de débito y la evolución del paciente.

El drenaje tipo Redón (3), es un sistema de aspiración cerrado tiene baja incidencia de infección, pero puede obstruirse fácilmente anulando precozmente su función. Estos son firmes, con múltiples orificios, son de cloruro de polivinilo o de silicona. Los de silicona son más blandos, menos irritativos y probablemente menos proclives a la infección. Estos drenajes son particularmente efectivos bajo grandes colgajos de piel tal como tras cirugía radical de mama y cuello.

El drenaje tipo Jackson - Pratt (3), es una combinación entre el Penrose habitual y aspiración

cerrada. Conserva la acción capilar del Penrose y mantiene la aspiración cerrada sin a penas posibilidad de contaminación. Es el sistema de drenaje más adecuado para la cavidad abdominal. Consta de dos tubos uno externo que ejerce la función capilar y otro interno perforado a través del sistema cerrado.

El catéter de drenaje percutáneo, es un sistema de drenaje habitualmente de silicona, de diversos diámetros y longitudes, utilizados para evacuar colecciones patológicas, colocados con ayuda de técnicas radiológicas (4).

Entre los beneficios de los drenajes intrabdominales se encuentran: a) Evacuar las secreciones purulentas, sangre residual y líquido secundario al transudado. b) Reducir el "espacio muerto", aproximando los tejidos. c) Puede utilizarse como canal de irrigación de cavidades. Entre sus desventajas se cuentan: a) Restringe la movilidad del paciente. b) Producen discomfort y a veces dolor. c) Puerta de entrada de infecciones. d) Pueden producir inflamación y fibrosis en la pared. e) Pueden dañar estructuras vecinas (vasos, nervios, tracto intestinal). f) Pueden obstruirse generando hematomas y seromas. g) Pueden fisurarse y romperse al extraerlo. h) Retrasan la convalecencia (5).

Las complicaciones van a depender del tipo de material de los drenajes: Los de látex son blandos pero producen una fuerte reacción inflamatoria de los tejidos vecinos limitando su utilidad. Los de PVC son más rígidos, menos reactivos y más efectivos, pero pueden fisurarse y romperse cuando se dejan mucho tiempo, sobre todo en contacto con secreción biliar. Los de silicona, en la actualidad son de elección por que son más flexibles, provocan menos reacción inflamatoria y no tienen tendencia a fisurarse cuando se dejan por un prolongado periodo de tiempo (5).

Con ocasión de haber intervenido una paciente de una neoplasia colorrectal, en la que se encontró casualmente durante la laparotomía, un segmento de drenaje retenido, hemos decidido realizar este trabajo con el fin, de valorar la importancia clínica de estos accidentes y establecer algunas recomendaciones preventivas.

### CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 82 años de edad, con los antecedentes personales de: HTA, DM tipo 2,

cardiopatía isquémica, insuficiencia mitral, poli-mialgia reumática, adenoma suprarrenal izquierdo normofuncional, anemia ferropénica, intervenida de hernia inguinal y de apendicitis aguda perforada. La paciente refería encontrarse, asintomática desde el punto de vista abdominal. Sin embargo; tras estudio de anemia, se evidenció un adenocarcinoma de colon sigmoide, por lo que se decidió resección quirúrgica. Durante la laparotomía reapreciaron múltiples adherencias, encontrándose accidentalmente, un segmento de drenaje de 5 cm de longitud, conteniendo en su interior un molde de tejido de granulación, atrapado entre asas de íleon terminal, acompañado por una marcada reacción inflamatoria de carácter aséptico y sin evidencia de solución de continuidad de la pared intestinal (Figuras 1 y 2). Tras liberar las adherencias se extrajo el segmento del drenaje retenido y se realizó la resección de sigma que estaba programada. La evolución postoperatoria transcurrió sin incidencias. En la actualidad la paciente se encuentra asintomática y con buena calidad de vida. Valorando retrospectivamente los estudio radiológicos, se constató la presencia del cuerpo extraño en la radiografía y en la TAC de abdomen (Figuras 3 y 4).

## DISCUSIÓN

La retención de cuerpos extraños en la cavidad abdominal tras cirugía, es rara vez publicada en la literatura por las implicaciones legales que conlleva, por lo que la incidencia real es incierta. Sin embargo; en el estudio de Ibrahim (6) de 54 objetos retenidos dos tercios correspondieron a materiales textiles y un tercio a instrumentos quirúrgicos, lo que correspondió a un caso por cada 9000 a 19000 intervenciones quirúrgicas. En el caso concreto de retención de gasas y compresas, en opinión de Jason y cols (7), puede ocurrir en un caso por cada 1000 a 1500 intervenciones quirúrgicas. En España se puede sospechar la incidencia, si tenemos en cuenta que se realizan aproximadamente 2,25 millones de intervenciones quirúrgicas al año. En un estudio reciente (caso-control), realizado entre 1985 y 2001, y publicado en el New England Journal of Medicine en 2003 (8), se detectaron algunos factores de riesgo implicados en la retención accidental de material quirúrgico, como: en intervenciones urgentes, intervenciones pro-

longadas, cambios inesperados en la estrategia quirúrgica, complicaciones intra-operatorias, alto índice de masa corporal por la excesiva cantidad de grasa, elección defectuosa del tipo de drenaje y ausencia o errores en el recuento del material utilizado durante la intervención. En el estudio de Kaiser y cols (9), en el 10% de los casos de retención accidental, se debieron a la ausencia del recuento del material, fallando por tanto, la estrategia de prevención.

Existe una gran variedad de objetos que pueden quedar retenidos durante una cirugía abdominal, como: compresas, gasas, paños, esponjas, tubos de drenaje, tubos de aspiración, agujas, hojas de bisturí, anillas, adaptadores electro-quirúrgicos, forceps arteriales, separadores, tijeras y pinzas (8,10,11). Entre los materiales accidentalmente retenidos, los textiles (gasas y compresas) son los más frecuentes, debido a que son los que más se usan, son de pequeño tamaño y su versatilidad les permite mimetizarse fácilmente con los tejidos naturales (12). Mientras que la retención accidental de tubos de aspiración y drenajes, ya sea en el transcurso de la intervención o por rotura tras el intento de extracción, es excepcional.

Alrededor del 50% de los materiales retenidos son descubiertos después de los cinco años de la cirugía. Si bien, pueden ser identificados en el postoperatorio inmediato o muchos años después de la intervención (13,14). Un tercio de los pacientes permanecen asintomáticos y otro tercio son descubiertos accidentalmente (15), como nuestro caso.

Las manifestaciones y complicaciones de los materiales retenidos son variables, por lo que el diagnóstico es difícil y la morbilidad es frecuente.

Los objetos textiles están hechos de materiales inertes. Sin embargo; son capaces de inducir una significativa reacción inflamatoria aséptica especialmente tipo granuloma a cuerpo extraño, lo que puede provocar la formación de una masa pseudotumoral con cápsula y calcificaciones. En general este tipo de reacción es de lenta evolución y tiende a dar síntomas tardíamente, incluso años después de la cirugía. Estas lesiones pueden producir problemas mecánicos por compresión (adherencias: oclusión - pseudocclusión) (10) o erosión de órganos vecinos (perforación - fístula) (16). También pueden migrar hacia otros compartimentos o alcanzar la luz del tubo digestivo (17,18), tracto urinario (19) o de vasos sanguíneos. La presentación clínica es variable pudiendo debutar como una masa palpable,

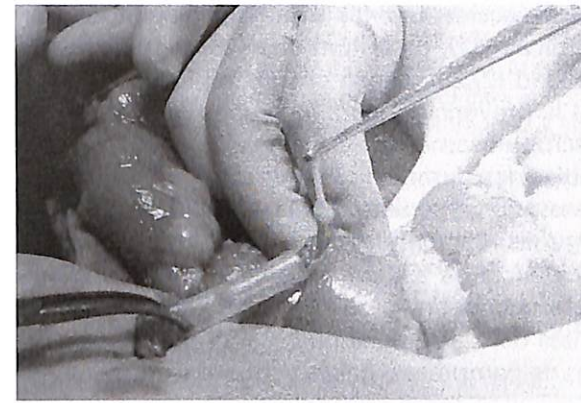


Figura 1. Fotografía intraoperatoria que muestra atrapamiento del cuerpo extraño entre asas de intestino delgado.

obstrucción intestinal y/o hemorragia digestiva. Incluso se ha publicado la expulsión espontánea de cuerpos extraños por vía digestiva. Otra forma de evolución es de actuar como foco para la formación de abscesos (peritonitis), que determina un cuadro infeccioso precoz, en el postoperatorio inmediato (20).

Los drenajes retenidos en la cavidad abdominal pueden tener un curso silente, como el de nuestra paciente o pueden generar múltiples complicaciones: Pueden erosionar la pared intestinal y causar perforación, lesionar la pared vascular y ocasionar hemorragia o promover adherencias que pueden llevar a oclusión intestinal. Además están descritos rotura de drenajes al intentar extraerlo, inclusión del drenaje dentro de la sutura de pared, que impide su extracción, retracción del drenaje dentro de la pared abdominal, hernias a través del orificio del drenaje, contaminación, infección y formación de abscesos.

En la actualidad todo el material quirúrgico, lleva una marca radio-opaca que permite identificar su presencia. No obstante, en ocasiones con el paso del tiempo el material retenido, puede deformarse, plegarse o desintegrarse distorsionando la marca radiológica, constituyendo un problema diagnóstico de difícil solución (20). Cuando el material retenido es rígido, aunque carezca de marca radiológica, como en nuestro caso (Fig. 2), su presencia puede intuirse en base al historial clínico y a las imágenes radiológicas, pero en la mayoría de los casos, no se diagnostica porque no se sospecha, como ha ocurrido en nuestro caso.

Para el diagnóstico, el antecedente clínico más relevante es el de cirugía abdominal previa.

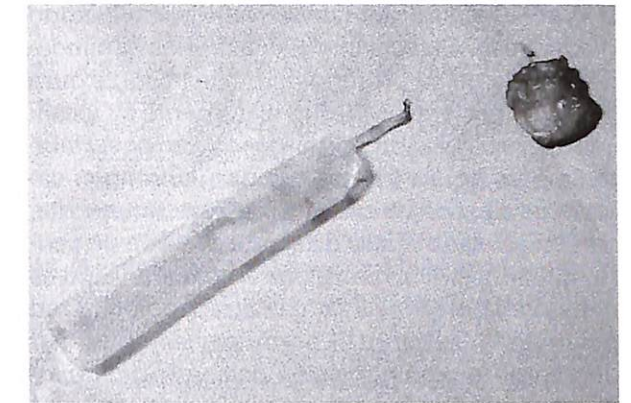


Figura 2. Fotografía del cuerpo extraño retenido.

Las pruebas radiológicas son la clave del diagnóstico.

La radiografía simple de abdomen, constituye la base fundamental del diagnóstico, ya que puede aportar signos inequívocos de la presencia de un cuerpo extraño en la cavidad abdominal, como el caso que presentamos (Fig.3). Aunque; con el paso del tiempo los materiales y sus marcas pueden desintegrarse, por lo que la prueba radiológica puede resultar falsamente negativa (21,22).

La ecografía es muy útil para detectar cuerpos extraños de origen textil, no así para identificar otros objetos, cuando están rodeados de asas intestinales, cuando están muy profundos o cuando el paciente es muy obeso. Su imagen específica es la de masa con borde hiperecogénico, asociada a una sombra posterior muy acusada. Esta sombra acústica esta presente incluso en ausencia de aire y de zonas calcificadas. Algunas veces, puede verse como una lesión quística sin apenas ecos en su interior (21,24).



Figura 3. Radiografía PA de abdomen en la se aprecia imagen sospechosa de cuerpo extraño a nivel de la fosa iliaca derecha (flecha).

La TAC (21,25) es también un buen método diagnóstico. Detecta cuerpos extraños con independencia de su profundidad y de la textura física del paciente. Muestra claramente su localización y su relación con órganos vecinos. Habitualmente en las formas agudas, la imagen característica es la de una lesión bien circunscrita, con un acusado realce de su borde y con un centro que muestra un patrón arremolinado. Esto es debido a la presencia de gas atrapado en la red del material extraño. El borde se hace más evidente tras la administración de contraste. Cuando se detecta en forma tardía la imagen típica es la de una masa encapsulada y en ocasiones con calcificaciones. El material rígido retenido, muestra en la TAC una imagen de alta densidad y brillo, coma la imagen que presentaba nuestra paciente (Fig.4). Ocasionalmente, el aspecto en la TAC de un cuerpo extraño quirúrgico, es lo suficientemente inespecífico como para poder simular un hematoma, un quiste, un tumor o una masa inflamatoria primaria (absceso).

La imagen en la RM de textiles quirúrgicos retenidos es la de una masa de bordes definidos, de contorno realzado y con una densidad heterogénea (ondas, puntos y rayas) en su interior, debido a la deformidad del material retenido (13,21).

Tras el diagnóstico de retención intrabdominal de material quirúrgico, el tratamiento de elección es el de la extracción quirúrgica. La estrategia quirúrgica debe tener en cuenta el tipo de material, el tiempo transcurrido, la localización, las posibles complicaciones y las repercusión sistémica. La vía de abordaje puede ser por vía abierta o laparoscópica. Sin embargo, más allá del diagnóstico y del tratamiento de este ti-

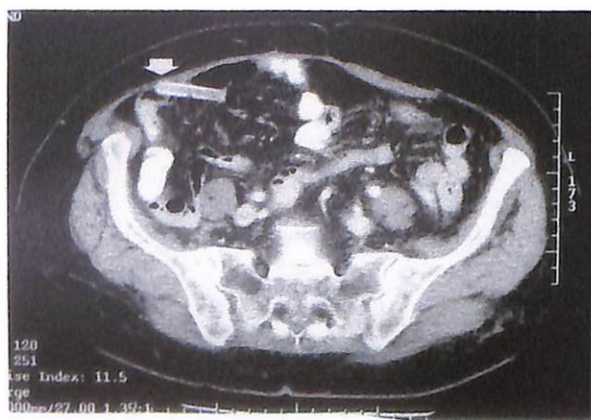


Figura 4. TAC de abdomen que muestra imagen sospechosa de cuerpo extraño (flecha).

po de accidentes, las distintas sociedades quirúrgicas (12), de enfermería (26) y agencias de calidad (27,28), hacen énfasis en la importancia de la prevención, para lo cual es preciso seguir escrupulosamente las medidas de seguridad establecidas durante la intervención y en el postoperatorio inmediato. Estas entidades, sugieren algunas recomendaciones básicas para evitar la incidencia de estos accidentes: Doble recuento del material antes de iniciarse la intervención y antes del cierre de la pared abdominal, número fijo de compresas, gasas y torundas, evitar taponamientos masivos, exploración rigurosa de la cavidad antes del cierre, evitar los recuentos apresurados, lo cual puede ocurrir en procedimientos prolongados o de urgencia, recuento adicional cuando hay cambio de personal, utilizar exclusivamente material con marcas radiopacas, evitar cambios repentinos en la estrategia quirúrgica, ante la duda y en intervenciones en las que han actuado varios equipos quirúrgicos, conviene realizar siempre un control radiológico, dejar drenaje si es absolutamente necesario, seleccionar el drenaje más adecuado y mantener una vigilancia estrecha hasta su extracción.

### CONCLUSIÓN

La retención abdominal de material quirúrgico tras la intervención, además de las implicaciones medicolegales, habitualmente conlleva una importante morbilidad para el paciente, por lo que se deben extremar las medidas de seguridad establecidas antes de concluir la intervención y se debe valorar detenidamente en cada caso, tanto la necesidad real como el tipo de drenaje más idóneo, como también la conveniencia de una cuidadosa manipulación postoperatoria del drenaje.

### BIBLIOGRAFÍA

1. HOCHBERG J, MURRAY G F. Principles of operative surgery. Antisepsis, technique, sutures and drains. En : SABISTON D C Jr, LYERLY H K. Textbook of surgery. The biological bases of modern surgical practice. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1997; 253-263.
2. FLANAGAN S, LOGAN D, JOSEPH M G. Optional sump: novel use of triple lumen drainage system. ANZ J Surg 2002; 72: 807-807.

3. BERLIN R B, JAVNA S L. Closed suction wide area drainage. Surg Gynecol Obstet 1992; 174: 421-424.
4. STYLIANOS S, MARTIN E C, LAFFEY K J, BIXON R, FORDE K A. Percutaneous drainage of intra-abdominal abscesses following abdominal trauma. J Trauma 1989; 29: 584-587.
5. WANG J Y, HSIEH J S, CHEN F M, LEE L W, HOU M F, HUANG Y S, HUANG T J. Rectal perforation secondary to surgical drains after low anterior resection: a report of two cases and review of the literature. Kaohsiung J Med Sci 2002; 18: 146-148.
6. IBRAHIM I M. Retained surgical sponge. Surg Endosc 1995; 9: 709-710.
7. JASON R S, CHISOLM A, LUBTSKY H W. Retained surgical sponge simulating pancreatic mass. J Natl Med Assoc 1979; 71: 501-503.
8. GAWANDE A, STUDDERT D, ORAV E J, BRENNAN TA, ZINNER M J. Risk factors for retained instruments and sponges after surgery. N Engl J Med 2003; 348: 229-235.
9. KAISER C W, FRIEDMAN S, SPURLING K P, SLOWICK T, KAISER H A. The retained surgical sponge. Ann Surg 1996; 224: 79-84.
10. QUANTZ M A, BROWN R. Late presentation of an intra-abdominal foreign body. Can J Surg 1997; 40: 249-250.
11. GONZALEZ-OJEDA A, RODRIGUEZ-ALCANTAR D A, ARENAS-MARQUEZ H. Retained foreign bodies following intra-abdominal surgery. Hepatogastroenterology 1999; 46: 808-812.
12. JAWAID M. Gossypiboma – the forgotten swab. Pak J Med Sci 2003; 19: 141-143.
13. ROUMEN RMH, WEEDENBURG HPG. MR features of a 24-years-old gossypiboma. Acta Radiol 1998; 39: 176-178.
14. RAJPUT A, LOUD PA, GIBBS JF, KRAYBILL WG. Gossypiboma (foreign bode) manifesting 30 years after laparotomy. J Clin Oncol 2003;21:3700-3703.
15. SANCHO CALATRAVA E, MESEGUER GARCIA P, GONZALEZ FERNÁNDEZ A, SANTOS BLANCO JM. Gasas y compresas retenidas: Clínica, diagnóstico, tratamiento y prevención. A propósito de dos casos de larga evolución. Cir Esp 1993;53:500-502.
16. FERNÁNDEZ LOBATO R, MAILLO C, PÉREZ G, FRADEJAS J M, DÍAZ JIMÉNEZ L, CAMARERO MARINA

- E. Cuerpos extraños postoperatorios. Revisión de 12 casos. Cir Esp 1995; 58: 142-145.
17. GIMENO SOLSONA F, VILANA PUIG R, NAVARRO GÓMEZ J M, ROVIRA FIUS J M. Migración al tubo digestivo de gasas quirúrgicas como causa de obstrucción intestinal. Radiología 1987; 29: 25-27.
18. RISHER W H, MCKINNON M P. Foreign body in the gastrointestinal tract: intraluminal migration of laparotomy sponge. South Med J 1991; 84: 1042-1045.
19. LEPPANIEMI A K. Intravesical foreign body after inguinal herniorrhaphy. Scand J Urol Nephrol 1991; 25: 87-88.
20. HYSLOP J, MAULL K. Natural history of the retained surgical sponge. South Med J 1982; 75: 657-660.
21. RAJAGOPAL K V, LAKHKAR B N, MEHTA P, THOMAS P. Radiological quiz-abdomen. Ind J Radiol Imag 2002; 12: 129-130.
22. O'CONNOR A R, COAKLEY F V, MENG M V, EBERHARDT S. Imaging of retained surgical sponges in the abdomen and pelvis. Am J Roentgenol 2003; 180: 481-489.
23. SERRA J, MATIAS-GULU X, CALABUIG R, GARCIA P, SANCHO F J, PUIG LA CALLE J. Surgical Gauze pseudotumor. AJ Surg 1988; 155: 235-237.
24. JAIN M, JAIN R, SAWHNEY S. Gossypoma: ultrasound-guided removal. J Clin Ultrasound 1995; 23: 321-323.
25. COSKUN M, BOYVAT F. CT features of a pericardial gossypipoma. Eur Radiol 1999; 9: 728-730.
26. RENO D, LOBB J. Recommended practices for sponge, sharp, and instrument counts. AORN Recommended Practices Committee. En: 2000 standars, recommended practices and guidelines: with official AORN staments. Denver, Colorado: Association of operating room nurses; 2000: 213-219.
27. GIBBS V C, AUERBACH A D. The retained surgical ponge. En: SHOJANIA K G, DUNCAN B W, McDONALD K M. Makinghealth care safer: a critical analysis of patient safety practices. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality 2001: 255-257.
28. BALDONEDO CERNUDA R F, RODRIGUEZ GETINO JA, ÁLVAREZ PÉREZ J A, MOSTEIRO DÍAZ M P, JORGE BARREIRO J I. Gasas y compresas retenidas. Cir Esp 1999; 65: 143-149.

## «El saludable ritmo del caballo»

La utilización del caballo para la mejora de la salud ha causado inquietudes en personas de distintas épocas y de procedencias muy diversas. Ya en el siglo V a.C., Hipócrates dedicó un capítulo sobre como andar a caballo en su obra Ejercicios Naturales, donde hace mención al «saludable ritmo del caballo».

Personajes históricos como Galeno de Pérgamo, Hieronimus Cardanus, Mercuriales, Lord Thomas Sydenham y Joseph Tissot, entre otros, hacían una distinción entre la equitación tradicional y el uso del caballo como medio de terapia para los soldados heridos, para la recuperación de ataques de gota y para la prevención y rehabilitación de otras muchas patologías.

Pero sin duda, hubo un suceso que marcó la historia de las terapias ecuestres. La amazona danesa Lise Hartel sufrió poliomielitis unos años antes de participar en los Juegos Olímpicos de Helsinki y su fisioterapeuta la Sra. Bodiker tuvo la idea de tratar y reeducar a Lise mediante su pasión: la equitación. En 1952 Lise ganó la medalla de plata en la disciplina de doma clásica en la Olimpiada de Helsinki, repitiendo este mismo metal cuatro años más tarde en las Olimpiadas de Melbourne.

A partir de este acontecimiento comenzó el interés de numerosos profesionales centroeuropeos de la salud por este tipo de terapias, dando como resultado diversas investigaciones y proyectos. Actualmente, las terapias ecuestres se desarrollan en países de todo el mundo, llegando incluso en algunos casos como los de Suecia, Italia o Francia, en los que este método terapéutico está incluido dentro del sistema sanitario nacional.

En España cada vez son más los centros que disponen de instalaciones adaptadas y profesionales con experiencia en este tipo de terapias. En 2004 se puso en marcha la Federación Española de Terapias Ecuestres (FE-TE) que tiene como objetivo el ayudar a promover, divulgar y profesionalizar este tipo de terapias en nuestro país. En este sentido, será decisivo el apoyo y la implicación de las instituciones públicas y privadas.

### TERAPIAS ECUESTRES

Podemos definir las Terapias Ecuestres como todas aquellas actividades que se realizan con el caballo (ya sea montado o pie a tierra) y cuya finalidad es ayudar a la rehabilitación, reeducación, normalización y socialización de personas con alguna discapacidad física, psíquica, sensorial o psicológica, o con alguna problemática social o comportamental.

Estas terapias tienen una de sus bases en el medio-caballo. El paciente-alumno es sacado de su entorno

normalizado de terapia, para llevarle junto al que será su mejor amigo: el caballo. Sin darse apenas cuenta de que está realizando una terapia, jugará, disfrutará y realizará un deporte junto a un animal que no le rechazará ni le pedirá explicaciones por su discapacidad. Además, un monitor le ayudará a comprender e interactuar mejor con su nuevo amigo.

Dependiendo del tipo de discapacidad y de las características de cada persona, se utiliza una de las modalidades de terapia y se emplea un caballo determinado para conseguir los objetivos marcados. Por este motivo, se distinguen varias modalidades de terapia ecuestre:

- **Hipoterapia:** tratamiento fisioterapéutico y psicomotriz, en base neurofisiológica, con ayuda del caballo. Es un tratamiento más dentro de la rehabilitación para las personas con discapacidad o limitación funcional.

- **Equitación Terapéutica:** tratamiento psico-social realizado mediante el caballo y utilizando las herramientas que éste nos aporta: el medio-caballo, la equitación y el entorno. Se pueden trabajar aspectos de las distintas áreas de intervención como la psicomotora, cognitiva, emocional y relacional. El caballo actúa como elemento motivador, permitiendo al terapeuta trabajar los distintos aspectos planteados como objetivos.

- **Volteo terapéutico:** esta modalidad de terapia exige atención, concentración, autocontrol, confianza, tolerancia, seguridad, autoestima, trabajo en equipo y respeto a los demás, estableciendo de forma espontánea y natural pautas y límites en los alumnos y provocando un visible proceso de formación de conductas, valores éticos, morales, respeto y efecto socializador. Es una forma psicopedagógica de intervención en la que a través del caballo se desarrollan conductas psicosociales positivas y disminuyen los déficit en las áreas de la motricidad y la cognición

- **Psicoterapia asistida:** son intervenciones dirigidas hacia un objetivo específico como parte integral de un proceso de rehabilitación, mediante la interacción entre el caballo y el paciente. El terapeuta opera a través del caballo obteniendo información acerca del paciente e ideando actividades posteriores para obtener resultados. Se basa en el lenguaje no verbal, en el lenguaje del cuerpo, en el especial diálogo emocional, instintivo y también lúdico que se produce entre el animal y el ser humano. Por su parte, el terapeuta intervendrá cuando sea necesario para evitar los posibles riesgos que puedan aparecer en la relación entre el animal y el paciente.

- **Equitación adaptada:** enseñanza de la equitación tradicional orientada al deporte o al ocio y con las adap-

taciones tanto físicas como pedagógicas y de reglamento para cada caso en particular. El objetivo es desarrollar al máximo las habilidades del jinete en el manejo del caballo buscando su integración, así como distintas mejoras en su discapacidad.

### TERAPIA FÍSICA

En el caso de encontrarse ante un paciente con discapacidad física se emplearía la Hipoterapia como tratamiento. Esta modalidad aprovecha las condiciones físicas del caballo, las reacciones del jinete y la motivación favorable que se produce en un medio que no es el habitual de una terapia. El trabajo rehabilitador incidiría de manera global en los sistemas nervioso, vestibular, circulatorio, digestivo, respiratorio, articular y muscular.

El caballo es guiado por el monitor de terapias ecuestres sin que el jinete realice ninguna acción de mando sobre él. La terapia es impartida por un profesional de la salud (fisioterapeuta, médico, logopeda, terapeuta ocupacional, etc) dependiendo de los objetivos buscados. Este tipo de terapia debe ser prescrita o autorizada por un médico.

Es necesario que el terapeuta tenga conocimientos de neurofisiología para entender la patología que estamos tratando, conocer los beneficios que el caballo nos aporta y así sacarle el mayor rendimiento posible. El efecto de los tratamientos clásicos de fisioterapia se contemplan dentro de la hipoterapia e incluso se ve intensificado en algunos aspectos gracias a las insustituibles posibilidades que nos aporta el caballo (reacciones de equilibrio y enderezamiento, reflejos, coordinación, control postural, etc.).

Un caballo al paso transmite al jinete entre 90 y 110 impulsos por minuto, que éste recibe como oscilaciones de su cuerpo en las tres direcciones del espacio y provocando en él movimientos arriba-abajo, adelante-atrás, anteverción-retroverción de pelvis, desplazamientos laterales y rotaciones. Todos estos movimientos se pueden variar en amplitud y velocidad de repetición, variando la amplitud y ritmo del paso del caballo. Además, por su morfología, cinesiología, psicología y temperatura corporal nos aporta un gran número de beneficios:

- **Transmisión de información:** esteroceptiva (estímulos táctiles, olfativos, auditivos, visuales, etc.) y propioceptiva (provocada por el movimiento del caballo).

- **Movimiento tridimensional:** esta transmisión de movimiento estimula el desarrollo psicomotor a nivel de

reacciones de enderezamiento, reflejos, coordinación, equilibrio y control postural. Además, facilita la disociación de la cabeza de la cintura escapular y la disociación del tronco de la cintura pélvica, posibilitando el del tronco sobre los isquiones sin las influencias negativas que podemos tener de los miembros inferiores, consiguiendo así un movimiento muy similar al deambular humano.

- **Transmisión de calor:** el caballo tiene una temperatura corporal más alta que la humana, lo que supone una pequeña ayuda más para la relajación muscular.

- **Movimiento fascial:** a partir de los movimientos tridimensionales se producen otros de cizallamiento al tejido facial con el consiguiente beneficio a nivel visceral.

- **Ambiente lúdico:** un aspecto muy importante es que esta terapia se desarrolla en un ambiente diferente al que diariamente se encuentran estas personas, ya sea en colegios, clínicas y gimnasios. Gracias a esto su actitud es muy positiva, ya que acuden con la intención de divertirse con un elemento motivador muy especial: el caballo. Esto hace que la terapia sea mucho más efectiva que en otras condiciones ambientales. Además, el caballo no pide cuentas, no enjuicia, la relación con él siempre es sincera, está siempre disponible y no exige altos niveles verbales ni sociales.

Todo este tratamiento debe seguir una rigurosa metodología realizada por el equipo multidisciplinar de cada centro:

- Prescripción médica o por lo menos visto bueno del médico.
- Vacuna antitetánica.
- Autorización del padre o tutor en caso de ser necesaria.
- Contacto con otros profesionales que traten a la persona.
- Valoración inicial tanto pie a tierra como sobre el caballo.
- Planteamiento de objetivos.
- Elección del caballo para cada paciente-alumno.
- Valoraciones al finalizar cada sesión.
- Valoraciones periódicas con replanteamiento de objetivos.

Este equipo multidisciplinar será el que evalúe a cada individuo, decidirá que áreas de la persona se trabajarán y dependiendo de ello, cual de los profesionales existentes dirigirá las sesiones.

Más información [www.fundacioncarriegos.com](http://www.fundacioncarriegos.com)  
Equipo multidisciplinar "Fundación Carriegos"

## MAPFRE ENTREGA LOS PREMIOS 2005 DE INVESTIGACIÓN, DESARROLLO, INNOVACIÓN Y HUMANIDADES



D. José Manuel Martínez, Presidente de MAPFRE.

La FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA hizo entrega de los «Premios 2005 de Investigación, Desarrollo, Innovación y Humanidades». El acto se celebró en la sede social de FREMAP, en Majadahonda, Madrid, siendo presidido por José Manuel Martínez, Presidente de MAPFRE, y asistiendo Carlos Álvarez, Presidente de la FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA; José Luis Cabello, Director General de la FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA; y Narciso de Foxá, Alcalde de Majadahonda, otras personalidades del mundo de la medicina, la ciencia y la empresa.

Los cinco premios, dotados con un importe de 15.000 euros cada uno, han sido los siguientes:

- **PREMIO INVESTIGACIÓN CARDIOVASCULAR** al mejor trabajo presentado en la reunión anual de la American Heart Association y publicado en la revista «Circulation», una de las revistas de cardiología con más prestigio en todo el mundo.

Los premiados han sido el **Dr. Manuel Pan Álvarez-Ossorio** y el **Dr. Miguel Romero Moreno**, ambos Facultativos Especialistas de Área del Servicio de Cardiología en el Hospital Universitario Reina Sofía

de Córdoba, por el estudio «Comparación entre stents de droga: Rapamicina versus paclitaxel en lesiones coronarias de alto riesgo de reestenosis, estudio randomizado».

- **PREMIO DESARROLLO DE LA TRAUMATOLOGÍA APLICADA** al mejor trabajo sobre el empleo de una nueva técnica, quirúrgica o clínica, en la especialidad de Traumatología y Cirugía Ortopédica.

El premiado ha sido el **Dr. Alberto Francés Borrego**, Facultativo Especialista de Área en Cirugía Ortopédica y Traumatología en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, por el estudio «Resultados de la técnica de Ling en la cirugía de revisión del vástago femoral».

- **PREMIO INNOVACIÓN EN LA MEDIDAS DE SUPERACIÓN DE LA DISCAPACIDAD**, destinado a la persona o institución más involucrada en el campo de la superación de la discapacidad.

El premio ha recaído en la **Asociación Paz y Bien**, entidad privada sin ánimo de lucro, creada en Sevilla, en 1979, con el objetivo de potenciar la calidad de vida de las personas con discapacidad psíquica y de me-



En la foto, de izquierda a derecha, Carlos Álvarez Jiménez, Presidente de FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA; Arturo Luis Coello Villanueva, Secretario General de la Fundación Reina Sofía por el Premio Institución Ejemplar; José Manuel Martínez, Presidente de MAPFRE; Alberto Francés Borrego, Premio Desarrollo a la Traumatología, Inés Milá Mencos, en representación de la Fundación Vicente Ferrer por el Premio «A Toda una Vida Profesional»; José Luis Cabello Flores, Director General de FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA; Miguel Romero Moreno y Manuel Pan Álvarez-Ossorio, Premio Investigación Cardiovascular, y Fray Rafael Pozo Bascón, de la Asociación Paz y Bien, por el Premio Innovación en las Medidas de Superación de la Discapacidad.

nores con dificultades de adaptación. Ha recogido el galardón su fundador y director, Rafael Pozo.

- **PREMIO A TODA UNA VIDA PROFESIONAL**, dirigido a una persona mayor de 65 años con una carrera profesional volcada en ayudar a las personas más necesitadas.

El premiado ha sido **Vicente Ferrer**, catalán de 85 años que, debido a su avanzada edad y lugar de residencia, India, no ha podido recoger el premio. En su lugar asistió Inés Milá, Coordinadora General de la Fundación Vicente Ferrer, entidad española fundada en 1996 con el objetivo de asegurar la continuidad de «Rural Development Trust en Anantapur», un proyecto creado por Vicente Ferrer en 1969 para ayudar a las personas más desfavorecidas de esta comunidad india.

- **PREMIO INSTITUCIÓN EJEMPLAR**, dirigido a la institución u organización que más ha destacado en su labor social.

El premio de este año ha recaído en la Fundación Reina Sofía, organismo creado en 1977 gracias a la aportación personal de Su Majestad la Reina. Entre los objetivos de esta institución, sin ánimo de lucro, está «la promoción, ayuda y desarrollo de las necesidades de toda clase de hombres y mujeres y su más plena integración en la comunidad social». En 2002, la Fundación Reina Sofía presentó el «Proyecto Alzheimer» con el propósito de intentar aliviar las consecuencias que esta enfermedad ocasiona en las personas y en su ambiente familiar. El galardón fue recogido por Arturo Coello, Vocal Director de la Fundación Reina Sofía.

La FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA fue constituida en 1989 como una entidad cultural privada, sin ánimo de lucro, para la promoción y el apoyo a la investigación científica; la formación, docencia y divulgación en el área de la salud, y el fomento de la plena integración de los discapacitados.

Jornada:

## El Alzheimer: ¿capacidad para decidir?

El pasado 19 de octubre FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA, junto a la Asociación de Familiares de Alzheimer de Barcelona y MAPFRE QUAVITAE, organizó, en el auditorio de la Torre MAPFRE de Barcelona, la Jornada **EL ALZHEIMER: ¿CAPACIDAD PARA DECIDIR?**

La actividad, a la que asistieron más de 160 profesionales, fue dirigida a familiares y profesionales que trabajan con enfermos de Alzheimer. Estuvo marcada con el objetivo de abordar de forma multidisciplinar los distintos aspectos que se plantean en el manejo diario de este tipo de pacientes.



por la Dra. Carmen H. de Larramendi, Patrona de la FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA y por el Dr. Jaume Raventos Monjo, Director General del Consorci Hospitalari de Catalunya, se trataron aspectos éticos que influyen en los momentos de decisión. Se resaltó la importancia de la «Buena Gestión de la Información», de la libertad y autonomía de los individuos y de la importancia de la Información amplia pero concisa en cada momento de la enfermedad, así como conocer cuanto antes la voluntad del enfermo.

La conferencia de clausura fue impartida por el Sr. Antoni Calvo López, Coordinador Técnico de Atención a las personas ma-



El acto fue inaugurado por D. José Manuel Inchausti Pérez, Director Territorial de MAPFRE Catalunya, y la D.ª Nuria Carrera i Comes, Presidenta Delegada del Área de Bienestar Social de la Diputación de Barcelona.

La Primera Mesa Redonda sobre «Capacidad de decisión médico-paciente», moderada por el Dr. José M.ª Antón García, de la FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA, trató de manera secuencial de las diferentes etapas por la cual el paciente y el familiar pasan hasta el fallecimiento.

En la Segunda Mesa Redonda sobre «La incapacidad del enfermo de Alzheimer» moderada



yores y a la Dependencia del Departamento de Bienestar y Familia de la Generalitat de Catalunya, y por el Sr. Ignasi Finas i Sanglas, Regidor de Salud Pública del Ayuntamiento de Barcelona, en la que se dio un repaso a los programas de ayuda y atención al dependiente en Catalunya.

La Jornada la cerró el Regidor de Salud del Ayuntamiento y el Sr. Amadeo Ferrajoli Sabater, Director de Marketing de MAPFRE QUAVITAE, dando ánimo tanto a Instituciones como a Asociaciones y Administración a seguir por el camino emprendido a fin de que los dependientes tengan la CALIDAD DE VIDA que se merecen.



## La FUNDACIÓN MAPFRE, la FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA y la Universidad de Santiago de Compostela han firmado un Convenio General de Colaboración para la realización de actividades conjuntas

El rector de la Universidad de Santiago de Compostela, D. Senén Barro y el Presidente de las FUNDACIONES MAPFRE y MAPFRE MEDICINA, Don Carlos Álvarez Jiménez, firmaron en el Salón Rectoral del Colegio de San Xerome el pasado 9 de noviembre un convenio marco de colaboración académica y científica, con la asistencia de profesores de la Universidad y representantes de la Fundación.

El objeto del presente convenio es establecer las bases y mecanismos de colaboración entre la USC y las Fundaciones para coordinar sus actividades e intercambios académicos y promover el fortalecimiento de sus respectivos programas de docencia e investigación.

Para el cumplimiento del objeto materia de este Convenio, las partes llevarán a cabo las siguientes actividades:

- Desarrollo de proyectos conjuntos de formación e información para los profesionales de ambas entidades o del exterior.
- Desarrollo conjunto de investigaciones sobre materias de mutuo interés.
- Encomendarse mutuamente trabajos o estudios determinados que alguna de las partes esté en condiciones de efectuar.
- Intercambio de información, documentación, publicaciones y material audiovisual.

Una comisión técnica, formada por tres representantes de la USC y otros tantos de MAPFRE, se encargará de determinar las acciones aprobadas y factibles de ejecución, de coordinar la elaboración y firma de los convenios específicos y de dar seguimiento a los convenios, evaluando sus resultados.



En la foto, Don Carlos Álvarez Jiménez Presidente de la FUNDACIÓN MAPFRE y MAPFRE MEDICINA, y Don Senén Barro Ameneiro, Rector Magnífico de la Universidad de Santiago de Compostela, en el momento de la firma.

**MAPFRE MEDICINA**  
**Vol. 16**  
**ÍNDICE TEMÁTICO**

**CIRUGÍA**

- Material quirúrgico retenido tras cirugía abdominal: importancia clínica y recomendaciones preventivas 298  
J. Carvajal Balaguera, J. Camuñas Segovia, M. Martín García-Almenta, S. Oliart Delgado de Torres, L. Peña Gamarra, P. Fernández Isabel., P. Gómez Maestro, S. Viso Ciudad, C. Cerquella Hernández

**GESTIÓN SANITARIA**

- Posibilidades y limitaciones de un seguro de cuidados de larga duración para mayores dependientes en España 52  
J. Costa i Font
- Nivel socio-sanitario de las personas adultas con discapacidad intelectual de Salamanca 122  
J. A. Mirón Canelo, M. Alonso Sardón, A. Serrano López de las Hazas, N. De Godos Álvarez
- Implantación de un programa de Gestión de la Prevención de Riesgos Laborales en el Sistema de Gestión de Calidad de un laboratorio clínico para la optimización de costes 248  
M. R. Caballero González, F. J. Nieto Lorit, J. Marañón López
- Síntomas de duelo en familiares de personas con daño cerebral adquirido 266  
E. López de Arróyabe, E. Calvete
- Cuestiones éticas de la investigación farmacogenética: una encuesta a los Comités Éticos de Investigación Clínica en España 277  
M. Ruiz-Canela, M.ª J. Baena Molina

**INVESTIGACIÓN**

- Administración intralesional de factor de crecimiento nervioso en un modelo experimental de tumor neuroectodérmico indiferenciado 30  
J. Vaquero, M. Zurita, S. Oya, C. Aguayo

- Polimorfismo T102C del receptor 5HT2A y rendimiento cognitivo en la alteración cognitiva leve 62  
C. Solé-Padullés, D. Bartrés-Faz, C. Junqué, M. T. Colomina, A. Moya, I. C. Clemente
- Expresión de IL-10 CD40L en pacientes de lupus eritematoso 95  
P. López Suárez, A. Suárez Díaz
- Utilización de células madres mesenquimales del estroma de la médula ósea para el tratamiento de la paraplejía traumática experimental 115  
J. Vaquero, M. Zurita, S. Oya, C. Aguayo
- Efectos moduladores de los fitoestrógenos sobre la diferenciación de osteoblastos humanos 174  
A. R. de Gortázar, V. Alonso, P. Esbrit
- Transdiferenciación neuronal de células madre mesenquimales de médula ósea humana 167  
M. Zurita, J. Vaquero, S. Oya, C. Aguayo
- Acciones neurotróficas de la hormona de crecimiento durante el desarrollo y envejecimiento cerebral 195  
N. Palacios, F. Sánchez-Franco, I. Sánchez, M. Sánchez-Grandes, L. Cacicedo
- Cotrasplante de células de Schwann y células madre mesenquimales en la paraplejía traumática experimental 284  
M. Zurita, J. Vaquero, S. Oya, C. Aguayo
- LGF («LIBER GROWTH FACTOR») como factor de proliferación, migración y diferenciación de las células madre neurales y su posible utilidad en enfermedad de Parkinson 237  
E. Bazán, A. S. Herranz, D. Reimers, R. Alonso, J. J. Díaz-Gil, M.ª V. T. Lobo, C. L. Paíno, M.ª J. Asensio

**MEDICINA DEL TRABAJO**

- Estudios de casos sobre el distrés laboral en profesionales de la educación especial 36  
I. Paula
- Entrenamiento físico en trabajadores con enfermedad respiratoria ocupacional 24  
R. Manero Alfert, M. Kristen
- Un modelo simple para la evaluación integral del riesgo a lesiones músculo-esqueléticas (MODSI) 86  
R. Manero Alfert, L. Soto, T. Rodríguez

- Riesgo biológico accidental entre trabajadores de un área sanitaria 106  
A. C. Parra Madrid, M. Romero Saldaña, M. Vaquero Abellán, A. Hita Fernández, G. Molina Recio
- Sintomatología depresiva asociada al trabajo como causa de incapacidad temporal en la Comunidad de Madrid 184  
B. Rodríguez Ortiz de Salazar, A. Gómez Gállego, Á. García Parra, I. López Gómez

**MEDICINA INTERNA**

- Factores determinantes del pronóstico en ictus isquémico en Cuba 15  
A. J. Rodríguez López, R. Pila Pérez, R. Pila Peláez, A. R. Vargas Rodríguez
- Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en pacientes con 89 o más años: descripción de una serie de 96 casos 3  
T. Datino, M. Martínez-Sellés, A. Puchol, H. Bueno
- Hiperclaridad pulmonar: revisión y comentario, a propósito de un caso 69  
P. García Méndez, A. Bartolomé Villar, E. Llamas Cascón, M. J. Bartolomé Villar, A. R. Delgado Lacosta, F. de la Gala Sánchez
- Tratamiento trombolítico en la trombosis valvular protésica. Experiencia en el Instituto de Cardiología de Cuba 81  
F. M. Cáceres Loriga, H. Pérez López, K. Morlans Hernández, B. A. Sainz González de la Peña, J. Valiente Mustelier, M. A. Marrero Miragaya, F. Rodiles Aldana
- Linfadenitis axilar primaria de etiología tuberculosa: importancia clínica y diagnóstico diferencial 147  
J. Carvajal Balaguera, M. Martín García-Almenta, S. Oliart Delgado de Torres, J. Camuñas Segovia, P. Fernández Isable, L. Peña Gamarra, S. Viso Ciudad, P. Gómez Maestro,

- M. L. González Morales, C. Cerquella Hernández
- Miocarditis por fiebre Q: presentación de un caso 223  
S. Suárez Ortega, I. Coello García, J. M. Rodríguez Fernández, M. E. Arkuch Saade, O. Sanz Peláez, P. Betancor León
- Obesidad: aspectos patogénicos, alteraciones cardiovasculares asociadas y estrategias terapéuticas 209  
F. L. Moreno Martínez, O. J. López Bernal, R. J. Llanes Pelegrín, S. Cepero Franco, N. Rodríguez Oliva
- Afectación estructural cardiovascular precoz detectada mediante ecocardiografía bidimensional y doppler en el adolescente hipertenso 159  
G. A. Pérez Fernández, J. A. Jiménez Trujillo, Y. Márquez Espino, I. Miranda Aladro, C. Santana Santana, C. Martínez Espinoza

**OFTALMOLOGÍA**

- Efectividad de la dacriocistorrinostomía transcanalicular en el tratamiento del lagrimeo del anciano 140  
G. Plaza, F. Beteré

**PSICOLOGÍA**

- Sistema de intervención psicológica en unidad de cuidados intensivos neonatales: intervención psicológica en padres de niños prematuros 130  
B. León Martín, M. Poudereux Mozas, C. Giménez Rodríguez, A. Belaústegui Cueto
- Programa de psicoterapia para madres de bebés con síndrome de Down: abordaje emocional de la diada madre-hijo en el primer año de vida del niño 289  
M. C. Miralles Isern

# MAPFRE MEDICINA

## Boletín de Suscripción

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

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

A/A. Secretaría de Redacción

Fecha: .....

Nueva suscripción       Cambio de domicilio

Nombre: .....

Apellidos: .....

Centro de trabajo: .....

Cargo: .....

Especialidad: .....

Dirección en la que desea recibir la revista: .....

Población: .....

Provincia: .....

País: ..... C. P.: .....

Teléfono: ..... E-mail: .....

Dirección que nos facilita:    Empresa     Domicilio

Marcar con una X cuando el suscriptor sólo quiera recibir la revista.

NOTA: Los datos personales de los suscriptores serán incorporados y tratados en el fichero Revista, cuya finalidad es enviar las revistas e informar de las actividades fundacionales: becas, cursos, jornadas, seminarios y publicaciones. El órgano responsable del fichero es FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA y la dirección donde el interesado podrá ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición ante el mismo es: Ctra. de Pozuelo a Majadahonda, s/n, 28220 Majadahonda (Madrid), todo lo cual se informa en cumplimiento del artículo 5 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

# Capsidol

Crema de Capsaicina al 0,025%

El analgésico tópico de nueva generación

Mecanismo  
neuroanalgésico

Aprobado  
FDA

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

**COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada 100 g contienen: oleoresina de capsico (expresada en Capsaicina) 0,025 g, (1 g de crema contiene: 0,00025 g de capsaicina). **Excipientes** (miristato de isopropilo, ácido esteárico, propilenglicol, monomiristato de glicerina, dietanolamina cetil fosfato, alcohol cetílico, alcohol 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 toxicidad.

**Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria.** El empleo de CAPSIDOL no altera la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria. **Efectos indeseables.** El principal efecto indeseable descrito es la reacción de ardor inicial que se produce tras la aplicación del producto. Esta reacción suele disminuir con el tiempo a medida que prosigue el tratamiento a la dosis recomendada. En algunas personas, reacciones alérgicas (quemazón o picor). En este caso suspender el tratamiento. **Sobredosisificación.** La intoxicación aguda es prácticamente imposible con el uso adecuado de la especialidad. En caso de ingestión accidental o contacto con los ojos, se recomienda acudir a un centro médico indicando la cantidad ingerida. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS Propiedades farmacodinámicas.** Aunque el mecanismo de acción preciso de la capsaicina no está aún perfectamente elucidado, la evidencia actual sugiere que su efecto farmacológico está basado en una depleción de la sustancia P, y en la prevención de su acumulación 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