

MAPFRE MEDICINA

SUMARIO

SUMMARY

79	EDITORIAL			EDITORIAL	79
	ARTÍCULOS ORIGINALES			ORIGINAL ARTICLES	
83	Control biológico de la exposición laboral a citostáticos en personal sanitario. Ensayo de mutagenicidad urinaria	X. SOLANS LAMPURLANÉS R. BALLESTER GIMENO J. PÉREZ NICOLÁS		Biological monitoring of occupational exposure to cytostatic agents. Urinary mutagenicity assay	83
91	Estudio de la apoptosis oligodendroglial tras un traumatismo de la médula espinal y su modificación mediante la administración de metilprednisolona	J. VAQUERO M. ZURITA S. OYA		Study of the oligodendroglial apoptosis after spinal cord injury and its modification by means methylprednisolone administration	91
101	Gestación y trabajo: protocolización de la asistencia a la trabajadora embarazada en Salud Laboral. II. Protocolo de revisión médico-laboral de la trabajadora embarazada	J. BASCUAS HERNÁNDEZ V. ALCALDE LAPIEDRA J. RUBIO SÁNCHEZ et al.		Pregnancy and work: occupational health procedure for pregnant women at work. II. Occupational health procedure for pregnant women	101
112	Terapia ocupacional en el estado vegetativo y de mínima conciencia: estimulación sensorial	S. SANZ A. DE POBES M. P. BOVÉ et al.		Occupational Therapy in vegetative and minimally conscious states: sensory stimulation	112
118	Replicación del virus de la hepatitis C en lesiones cutáneas de liquen plano	J. OLALQUIAGA LOEWE N. ORTIZ-MOVILLA P. GARCÍA MORRÁS et al.		Hepatitis C virus replication in lichen planus lesions	118
128	Estudio sobre la incidencia de la incapacidad permanente para el trabajo, según sectores y ramas de actividad	A. ARANCÓN VIGUERA		Study about the incidence of permanent inability for working, related to different sections and branches of the economical activity	128



FUNDACION MAPFRE MEDICINA

SUMARIO

(continuación)

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Reducción de costes mediante *gated* SPET de perfusión miocárdica precoz en los pacientes con dolor torácico y ECG no diagnóstico en Urgencias

134

J. CANDELL RIERA
G. OLLER MARTÍNEZ
R. MORENO
et al.

REVIEW ARTICLES

Cos reduction using early myocardial perfusion gated SPET in patients with chest pain and non-diagnostic ECG in the Emergency room

134

Nuevas consideraciones sobre aspectos clásicos del uso de los beta bloqueadores en la hipertensión arterial

141

G. A. PÉREZ FERNÁNDEZ
H. GARCÍA JACOMINO
L. M. REYES HERNÁNDEZ
et al.

New considerations about classical aspects of the use of beta-blockers in arterial hypertension

141

148 LITERATURA MÉDICA

MEDICAL LITERATURE 148

151 NORMAS PARA LA PUBLICACION

INSTRUCTIONS FOR PUBLISHING ARTICLES 151

SUMMARY

(continued)

MAPFRE MEDICINA

ÓRGANO DE EXPRESIÓN DE LA FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA

Editor: José Luis Cabello Flores
Director Científico: Pedro Guillén García
Director Técnico: Francisco de la Gala Sánchez

Comité de Redacción:

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

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

Consejo Asesor:

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

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

Secretaría de Redacción:
Carmen Amado Castela

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

ISSN: 1130-5665

MAMEE6 15(2) 79-154 (2004)

 FUNDACION MAPFRE MEDICINA

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

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

 APP
ASOCIACIÓN DE PRENSA PROFESIONAL

 FIPP
MIEMBRO DE LA FEDERACION INTERNACIONAL DE LA PRENSA PERIODICA

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.

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





FUNDACION MAPFRE MEDICINA

<http://www.mapfremedicina.es>



-  **INFORMACION**
-  **BECAS**
-  **PUBLICACIONES**
-  **AGENDA**
-  **DISCAPACIDAD**
-  **COLABORACION**

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

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

Correo electrónico:
infofmm@mapfremedicina.es

El 30 de noviembre de 2003 se cumplieron dos siglos del inicio de la Real Expedición Filantrópica de la vacuna, dirigida por el médico alicantino Francisco Javier de Balmis y Berenguer, que permitió llevar a América y Filipinas el primer tratamiento preventivo eficaz contra la viruela. El rey Carlos IV apoyó con entusiasmo y entrega el proyecto ya que anualmente fallecían en la América española más de 400.000 personas víctimas de tan terrible enfermedad.

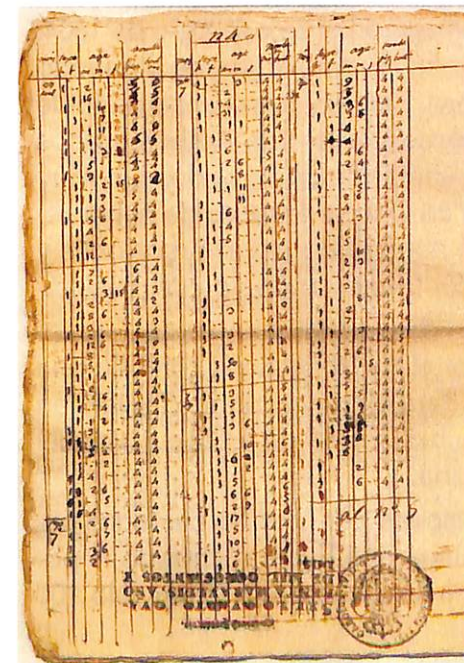
El 14 de mayo de 1796 el médico inglés Edward Jenner llevó a cabo la primera inoculación contra la viruela en el niño de ocho años de edad James Phipps. El doctor Jenner había recogido material purulento de unas pústulas de una mujer que ordeñaba vacas y se había contagiado de la enfermedad que padecían estos animales denominada vacuna. Con posterioridad, el 1 de julio del mismo año, el niño fue de nuevo inoculado, en esta ocasión con pus de las pústulas de un enfermo de viruela, sin que James padeciese la enfermedad. La difusión, por Inglaterra de este descubrimiento, produjo una auténtica convulsión entre los médicos, partidarios y opuestos a esta práctica, hasta que los que veían una oportunidad de evitar la enfermedad, resultaron triunfantes.



Desde Inglaterra, con rapidez, se extendió a Europa y, en España el doctor Piguillem en 1800, en Puigcerdá procedió a las primeras vacunaciones. Nuestro país no fue ajeno a las disputas surgidas en otros lugares y los argumentos para desprestigiar o apoyar la nueva técnica eran acalorados. Merece destacarse al médico Miguel Germán que viajó a Londres para aprender de primera mano el método. Ignacio María de Luzuriaga, médico de la familia real, fue un entusiasta defensor, conservándose documentación del estado general de vacunados en Madrid bajo su dirección desde

1801. Carlos IV, que había visto fallecer a familiares directos, hermanos e hijo, hizo vacunar a la familia real. La labor llevada a cabo por otro médico de la Real Familia, Ignacio de Jaúregui, ha de ser resaltada.

Las noticias que llegaban a la Corte de los estragos que la viruela causaba en Ultramar, junto a la petición de auxilio que el cabildo de Santa Fe de Bogotá había enviado en 1802, contribuyeron a que el Rey consultara al Consejo de Indias la posibilidad de enviar una expedición con la vacuna contra la enfermedad. La falta de técnicas para la conservación del virus hizo que se estudiaran varias soluciones y la elegida fue la de Balmis que proponía utilizar la técnica brazo a brazo para su transporte. El 1 de septiembre de 1803, Carlos IV, emite un edicto en el que anunciaba a todos los funcionarios y autoridades religiosas de la corona en ultramar la llegada de una expedición de vacunación, ordenando:



- Vacunar gratis a toda la población.
- Enseñar a preparar las vacunas en las distintas ciudades de los virreinos.
- Organizar Juntas de Vacunación encargadas de llevar el registro de los vacunados y de mantener el virus vivo para proseguir las vacunaciones en el futuro.



La elección de Francisco Javier de Balmis, cirujano de Cámara y del Cuerpo de Sanidad Militar, con experiencia en América por haber trabajado como cirujano en el hospital del Amor de Dios en Méjico, se vió avalada por su traducción de la obra de Jacques-Louis Moreau de Sarthe, *Traité Historique et Pratique de la Vaccine* editada en 1801.

El miércoles 30 de noviembre de 1803, al mando del Teniente de Fragata Don Pedro del Barco, zarpa del puerto de La Coruña, la corbeta María Pita, con la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna. Además de Balmis, viajaban los médicos José Salvany y Lleoparte, Manuel Julián Grajales y Antonio Gutiérrez y Robledo. Como practicantes cirujanos, Fran-

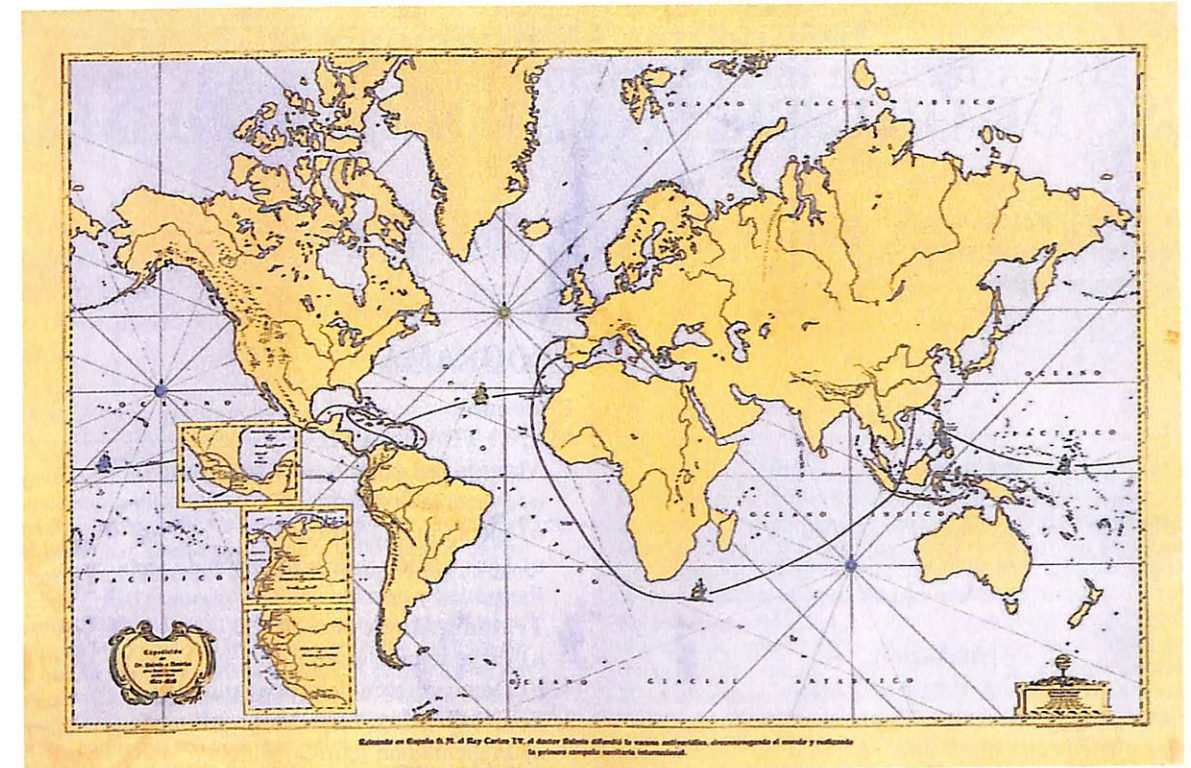
cisco Pastor Balmis y Rafael Lozano Pérez, completaban la expedición, los enfermeros Basilio Bolaños, Ángel Crespo y Pedro Ortega. Balmis había diseñado el traslado del virus mediante vacunaciones durante el viaje de niños, en edades comprendidas entre los ocho y diez años que no hubiesen sufrido la enfermedad. La vacunación se realizaría de dos en dos con una semana de intervalo entre ellas. Se eligió a 22 niños de La Coruña, del Colegio de Expósitos de dicha ciudad bajo la tutela de Isabel Sendales y Gómez rectora de la institución.

La primera escala se realizó en las Islas Canarias, donde procedieron a las vacunaciones. La primera escala americana fue Puerto Rico, donde llegaron el 9 de febrero de 1804. A continuación, Venezuela, donde la expedición se disgregó en dos. Un grupo al mando de Balmis continuó hasta Méjico, centroamérica y Filipinas. Salvany fue el encargado de mandar el segundo grupo que dirigió sus pasos hacia América del Sur. Ambos grupos sufrieron diversas catástrofes y penalidades aunque la suerte de ambos jefes fue muy distinta. Así, Balmis el 4 de agosto de 1806 desembarca en Lisboa después de haber recorrido Méjico, centroamérica, Filipinas y Macao. Sufrió naufragios, incomprensiones y envidias pero con su fuerte carácter y entereza supo hacer frente a todo tipo de dificultades. Desde Lisboa viajó a España para rendir cuentas al Rey.

Salvany hizo escala en Colombia donde, navegando por el río Magdalena contrajo una enfermedad que le hizo perder un ojo. Llega a Ecuador, Perú y Bolivia, donde falleció en la ciudad de Cochabamba el 21 de julio de 1810. Salvany había enviado a Chile a Manuel Grajales para proceder a vacunar esta región americana.

Ambas expediciones organizaron las Juntas de Vacunaciones por cuantas ciudades pasaron, realizando una ingente labor para erradicar la plaga que había diezmando la población americana, donde según McNeill, la población de México se redujo, en sólo 100 años, de 25 a 1,6 millones.

El propio Jenner, al conocer el alcance de la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna escribió: «No me imagino que en los anales de la historia haya un ejemplo de filantropía tan noble y tan extenso como este».



La expedición de Balmis, sufragada por el Erario Público supone la primera acción de medicina preventiva mediante el programa de vacunación en masa en los territorios de ultramar. Supuso el apoyo de la monarquía española a las nuevas técnicas sanitarias comenzando el registro de las personas vacunadas. En esta labor no sólo tienen protagonismos los médicos sino todas las personas que formaron parte de las Juntas de Vacunación y que, en conceptos actuales, dan origen a la salud pública. Los objetivos de la expedición eran muy amplios además de la vacunación debían instruir a los médicos, crear las mencionadas Juntas de Vacunación encargadas de conservar la vacuna en el tiempo.

Este hito fue el comienzo de las campañas masivas de vacunación contra la viruela que permitió llegar a declarar el último caso de viruela en el mundo en Somalia en 1977 y declarar erradicada la enfermedad por la OMS el 8 de mayo de 1980.

Agradecemos al profesor don Juan Jiménez Collado, Secretario de la Real Academia Nacional de Medicina, las facilidades que nos ha dado para la realización de este Editorial, permitiéndonos consultar los fondos bibliográficos de la Academia.

VII Jornadas Teórico-Prácticas para
Terapeutas Ocupacionales
USO DE ÓRTESIS EN PATOLOGÍA DE MANO

Sevilla, 17 y 18 de junio de 2004

Impartido por:

Dña. Cristina Alegri

Terapeuta Ocupacional Especialista en mano.
Presidenta de la Asociación Argentina de
Terapeutas de la mano.

Organización:

Dña. Elisa Martínez Utrera

Dña. Victoria Eugenia García Hernández
Terapeutas Ocupacionales del Hospital FREMAP
de Sevilla.

Dirección:

Dr. D. Francisco Huesa Jiménez

Jefe Servicio de R.H. del Hospital FREMAP de Sevilla.

Dr. D. Jesús García Díaz

Dr. D. Juan Vargas Montes

Médicos Rehabilitadores del Hospital FREMAP
de Sevilla.

Dirigido a:

TERAPEUTAS OCUPACIONALES

La inscripción incluye:

documentación, cafés, almuerzo de trabajo y diploma.

FECHA: 17 y 18 de junio de 2004

LUGAR: Centro de Prevención y Rehabilitación
FREMAP

Avda. de Jerez, s/n
41012 SEVILLA

PROGRAMA

17 de junio

MANO TRAUMÁTICA**1. Manejo del edema post-traumático.**

- Presentación teórica.
- Elección de técnicas.
- Descripción y demostración de técnicas.
Preguntas y comentarios.

2. Tratamiento de la cicatriz.

- Presentación teórica.
- Demostración de procedimientos.

3. Sensibilidad: evaluación-reeducación

- Presentación teórica.
- Demostración de procedimientos.
Preguntas y comentarios.

4. Férulas con materiales no convencionales.

- Demostración de férulas con poliuretano.
- Demostración de férulas con plastazote.
- Seriadas de yeso.
Preguntas y comentarios.

5. Tratamiento de la rigidez de la mano.

- Preguntas y comentarios.

18 de junio

MANO REUMÁTICA**1. Tratamiento de la rizartrrosis del pulgar.****2. Tratamiento del desvío cubital de los dedos.****3. Tratamiento post-quirúrgico de la artroplastia M.C.F****4. Programa de protección articular.****INFORMACIÓN:**

FREMAP - Centro de Prevención y Rehabilitación
Maribel Jiménez (Dpto. Rehabilitación)
Avda. de Jerez, s/n - 41012 Sevilla
Tel.: 954 24 91 82 - Fax: 954 24 92 96

Control biológico de la exposición laboral a citostáticos en personal sanitario. Ensayo de mutagenicidad urinaria

Biological monitoring of occupational exposure to cytostatic agents. Urinary mutagenicity assay

¹ Centro Nacional de Condiciones de Trabajo
Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo
Barcelona
² Unión de Mutuas
Castellón

Solans Lampurlanés X.¹
Ballester Gimeno R.²
Pérez Nicolás J.¹

RESUMEN

El objetivo del estudio ha sido la evaluación de la exposición ocupacional a citostáticos de 13 individuos del servicio de farmacia y oncología de un hospital mediante un ensayo de control biológico. Como grupo control del estudio participaron once trabajadores del área administrativa del mismo hospital. En el grupo expuesto se diferenció entre exposición directa, producida por la preparación y/o administración de estas sustancias, y exposición indirecta, derivada del aseo de enfermos, obtención de muestras biológicas en pacientes de quimioterapia y la manipulación de residuos. En este último caso, la posible exposición se puede producir tanto con la propia sustancia, como con sus correspondiente metabolitos.

Se obtuvieron muestras de orina de 24 horas tras tres días consecutivos de trabajo, que se analizaron mediante el ensayo de mutagenicidad urinaria test de Ames con las cepas TA98 y TA100 de *Salmonella typhimurium* sin y con activación metabólica S9.

No se han obtenido diferencias significativas en la actividad mutagénica en orina de la población expuesta comparada con la población control. Este mismo resultado se ha obtenido al comparar los dos grupos de exposición, directa e indirecta. Únicamente se ha detectado excreción de mutágenos en la orina de los individuos fumadores con la cepa TA98 y activación metabólica. En un 20% del total de la población estudiada no se han obtenido resultados al provocar su orina toxicidad para *Salmonella typhimurium*.

Palabras clave: Exposición ocupacional, citostáticos, control biológico, mutagenicidad urinaria, test de Ames.

Solans Lampurlanés X, Ballester Gimeno R, Pérez Nicolás J
Control biológico de la exposición laboral a citostáticos en personal sanitario. Ensayo de mutagenicidad urinaria
Mapfre Medicina, 2004; 15: 83-89

Correspondencia:

X. Solans Lampurlanés
Centro Nacional de Condiciones de Trabajo
Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo
C/ Dulcet, 2-10
08034 Barcelona

ABSTRACT

The aim of this study was to assess the occupational exposure to cytostatics of thirteen pharmacy and oncology unit workers by means of a biological monitoring test. Eleven office clerks from the same hospital were regarded as the control group. In the present study direct and indirect exposure were differentiated. Direct exposure occurred in the preparation and administration of cytostatic drugs. On the other hand, indirect exposure involved handling of waste products in administration of cytostatic drugs or biological fluids of patients treated with those drugs. In the later case, it should be kept in mind the possibility of the contact with the cytostatic drugs or with their corresponding metabolites.

A 24-hour urine sample was collected for each worker after three-day work shift. Urine samples were analysed for mutagenicity according to Ames test using the *Salmonella typhimurium* strains TA98 and TA100 with and without S9 metabolic activation.

Urine mutagenicity activity did not produce a statistically difference between the exposed and control groups. The same result was obtained in the comparison of urine mutagenicity activity between direct and indirect exposure groups. An excretion of mutagens in urine for smoking individuals with the TA98 strain and metabolic activation was observed. *Salmonella typhimurium* presented a toxic response for the urine of the 20% of the total population studied.

Key words: Occupational exposure, cytostatic agents, biological monitoring, urinary mutagenicity, Ames test.

Solans Lampurlanés X, Ballester Gimeno R, Pérez Nicolás J
Biological monitoring of occupational exposure to cytostatic agents. Urinary mutagenicity assay
Mapfre Medicina, 2004; 15: 83-89

Fecha de recepción: 19 de junio de 2002

INTRODUCCIÓN

Los agentes antineoplásicos constituyen un grupo heterogéneo de sustancias que tienen la facultad de inhibir el desarrollo de los tumores deteniendo la división celular y eliminando las células tumorales. Dependiendo de su mecanismo de actuación, se pueden dividir en distintas categorías: alquilantes (crean puentes intracatenarios por alquilación entre las dos cadenas de ADN), anti-metabolitos (bloquean la síntesis de ADN o ARN), antibióticos (interfieren con los procesos de transcripción del ADN) y antimetabólicos (actúan sobre el mecanismo mitótico necesario para la cariocinesis).

Debido al mecanismo de actuación de estas sustancias, sobre el material genético, y la conocida acción mutagénica y cancerígena de algunos de ellos (1, 2) se explica el interés por el potencial riesgo ocupacional entre el personal sanitario, derivado de la exposición continuada a estos agentes a bajas concentraciones.

Desde que Falck *et al.* (3) en 1979 pusieran de manifiesto, mediante un ensayo bacteriano, la presencia de actividad mutagénica en orinas obtenidas en un colectivo de enfermeras que manipulaban citostáticos, el ensayo de mutagenicidad urinaria con *Salmonella typhimurium* (Test de Ames) se ha empleado como indicador biológico para la evaluación de esta exposición (4, 5), detectando la excreción de mutágenos por la orina en grupos expuestos (6, 7). Asimismo, se han observado incrementos en la frecuencia de aberraciones cromosómicas (8-10), intercambio de cromátidas hermanas (10, 11) y micronucleos (12, 13) en linfocitos de sangre periférica.

Sin embargo, también se han obtenido resultados negativos en estudios realizados frente a exposiciones aparentemente similares a las anteriores, no detectando incrementos en la actividad mutagénica urinaria (14, 15) ni diferencias significativas en la frecuencia de aberraciones cromosómicas (16, 17), intercambio de cromátidas hermanas (9, 17) o micronucleos (18) entre el grupo expuesto y el grupo control, provocando la discusión en cuanto a su validez como indicadores biológicos frente a esta exposición. En cualquier caso no hay que olvidar que, frente a una teórica misma exposición, intervienen distintas variables que pueden explicar las diferencias en los resultados obtenidos.

En este trabajo se ha evaluado la exposición laboral a citostáticos, mediante un ensayo de mutagenicidad urinaria, en un colectivo hospitalario que manipula estas sustancias, y que comprende tanto el personal que realiza la preparación y/o ad-

ministración como el personal encargado del aseo de enfermos, obtención de muestras biológicas y manipulación de residuos y excretas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población

El estudio se ha realizado con la participación de un total de 24 individuos: 13 con exposición a citostáticos, pertenecientes a personal de enfermería del servicio de oncología y farmacia, y 11 individuos del área administrativa del hospital, que constituyen el grupo control, sin ningún contacto con antineoplásicos u otros agentes potencialmente genotóxicos.

En el grupo expuesto se pueden diferenciar las siguientes actividades: preparación (un individuo), administración (cuatro individuos) y preparación y administración (dos individuos). Los otros seis individuos de este grupo realizan tareas tales como el aseo de enfermos en tratamiento por quimioterapia, obtención de muestras biológicas y manipulación de residuos y excretas, que no implican una manipulación directa de los citostáticos, pero sí una potencial exposición indirecta.

En el total de la población estudiada se pueden distinguir ocho individuos fumadores: cuatro que fuman entre 15-30 cigarrillos día y cuatro que fuman entre 3-6 cigarrillos día.

Cuestionario

Todos los individuos participantes en el estudio completaron un cuestionario relativo a su exposición ocupacional a citostáticos el día de obtención de las muestras de orina, donde se contemplaban las tareas realizadas, tiempo de exposición y las medidas preventivas adoptadas.

Asimismo, tanto en el grupo expuesto como en el grupo control se obtuvo también un cuestionario general relativo a potenciales exposiciones extralaborales a agentes genotóxicos tales como el tabaco, así como tratamientos médicos que pudieran provocar interferencias en los resultados del ensayo.

Medidas preventivas del personal que manipula los citostáticos

La preparación de los citostáticos se ha realizado en una cabina de flujo laminar vertical, con

el uso de guantes de látex y mascarilla quirúrgica. La administración se realiza con guantes de látex y, sólo en ciertos casos, mascarilla quirúrgica. El personal dedicado al aseo de enfermos, recogida de orinas y manipulación de residuos y excretas generalmente emplean guantes de látex y, en algunos casos, mascarilla quirúrgica.

Entre los citostáticos manipulados el día de obtención de las muestras de orina se encuentran: ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracilo, epirubicina, doxorubicina, etopósido, carmustina, vincristina y cisplatino.

Nivel de exposición

El tiempo de exposición en la jornada en que se obtuvieron las muestras de orina varía entre las distintas tareas. Se pueden distinguir:

- Preparación: de una a tres horas y media de exposición.
- Administración: de cuatro a siete horas de exposición.
- Aseo de enfermos, etc.: con una exposición no cuantificada, que abarca toda su jornada laboral.

Para estimar de forma objetiva el grado de exposición de los trabajadores que manipulan productos citostáticos se debe considerar el número de manipulaciones que se han realizado. Un índice que permite una aproximación a la intensidad de la exposición es el Índice de Contacto Citotóxico (ICC) del Centre National d'Information sur le Médicament Hospitalier (19).

El ICC se define como la suma de preparaciones y administraciones efectuadas por un individuo en un período determinado, dividido por el número de horas que el individuo ha estado expuesto en este período.

De esta forma se pueden definir tres niveles crecientes de exposición:

- Nivel 1: ICC < 1. Se corresponde a la preparación y administración ocasionales.
- Nivel 2: $1 \leq \text{ICC} \leq 3$. Corresponde a la preparación y administración en cantidades moderadas. Se asocia a áreas de trabajo aisladas específicas.
- Nivel 3: ICC > 3. Se corresponde a la preparación y administración intensiva y rutinaria. Se asocia a una Unidad de Farmacia centralizada, equipada y adaptada a tal fin.

Considerando la población expuesta del presente estudio, únicamente tres individuos muestran un ICC con valores superiores a tres, correspondientes al individuo que únicamente prepara

los citostáticos y los dos que además de administrar, también realizan tareas de preparación. Para el resto de personal que manipula estas sustancias, el ICC es menor de uno.

En el caso del personal dedicado al aseo de enfermos y manipulación de excretas, su grado de exposición, al no manipular directamente los citostáticos, es de difícil cuantificación.

Obtención de muestras de orina y concentrado de mutágenos urinarios

Se recogió orina de 24 horas obtenida tras tres días de trabajo consecutivos. Estas orinas fueron congeladas a -20°C hasta el momento de su análisis.

La extracción y concentrado de los mutágenos se realizó según el método de Yamasaki y Ames (20). Tras dejar descongelar las orinas, éstas se pasaron a través de un filtro Whatman n.º 1 y posteriormente se realizó la extracción de los mutágenos en columnas con resina XAD-2 Amberlita, con un flujo de paso de 3-4 ml por minuto, hasta un total de 100 ml de orina por columna.

Posteriormente, las resinas se lavaron, en primer lugar con 5 ml de agua para después proceder a la obtención de los mutágenos retenidos mediante su elución con 5 ml de acetona. Este eluyente se evaporó a sequedad en un baño a 65°C bajo flujo de nitrógeno. El residuo seco obtenido se resolvió con 200 ml de dimetilsulfóxido (DMSO) y se guardó hasta el momento de su análisis a -20°C . Este procedimiento permite concentrar la orina 500 veces.

Ensayo de mutagenicidad

La mutagenicidad urinaria se evaluó mediante el Test de Ames (21) empleando las cepas TA98 y TA100 de *Salmonella typhimurium*, amablemente cedidas por B. N. Ames. Estas cepas son auxotróficas para la histidina, revertiendo a prototróficas por mutaciones de desplazamiento de la pauta de lectura, detectadas mediante la cepa TA98, o mutaciones de cambio de pares de bases, detectadas con la cepa TA100.

Se analizaron los concentrados de orina obtenidos para los 24 individuos del estudio en las dos cepas descritas. Además, el ensayo se realizó con la presencia y ausencia de activación metabólica S9 al 4%, que permite la transformación de las sustancias en sus metabolitos.

Se emplearon cuatro dosis crecientes correspondientes a 15, 25, 40 y 50 ml de orina para am-

bas cepas sin y con activación metabólica S9. En cada serie de ensayos se incluyó un control negativo, a fin de determinar la frecuencia de mutaciones espontáneas de cada cepa; asimismo, se realizó también un control positivo, empleando nitrofenil-n-diamina en los ensayos sin activación metabólica S9 y 2-aminoantraceno para los ensayos que incorporan activación metabólica.

Tras un período de incubación de 72 horas a 37 °C se realizó el recuento de las colonias obtenidas.

Se han considerado dos criterios, que se han de cumplir a la vez, para considerar como positiva una muestra de orina a nivel individual:

— Que la reversión inducida obtenida sea el doble que la reversión espontánea de la cepa.

— Que exista una pendiente positiva de la curva dosis-respuesta en su tramo lineal.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó el programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 9.0. La curva dosis-respuesta se ha calculado mediante el análisis de regresión lineal aplicando un nivel de confianza del 95%, y la potencia mutagénica, expresada como revertientes/ml de orina, se calculó como la pendiente en la parte lineal de la curva.

Los resultados obtenidos para los distintos grupos de exposición se han comparado mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney ($\alpha = 0,05$). Las orinas tóxicas no se incluyeron en el estudio estadístico.

RESULTADOS

La potencia mutagénica obtenida para la población estudiada con las cepas TA98 y TA100 con y sin activación metabólica S9 se muestran en la Tabla I. Del total de 96 muestras de orina analizadas, correspondientes a los 24 individuos de la población, únicamente se obtiene un incremento de la actividad mutagénica en tres de ellas con la cepa TA98 con activación metabólica, correspondientes a individuos fumadores; para el resto de fumadores del estudio, en tres casos no se detecta su exposición al tabaco y, finalmente, en dos casos, sus muestras de orina han producido toxicidad.

En un 20% de la población estudiada (cinco individuos) correspondientes a un expuesto y cua-

tro no expuestos, su orina ha presentado toxicidad frente a *Salmonella typhimurium* tanto para la cepa TA98 como la TA100 con y sin activación metabólica.

La comparación entre los distintos grupos de exposición, definidos en la Tabla II, no muestra diferencias significativas en cuanto a la potencia mutagénica obtenida entre el grupo expuesto y el grupo control. Asimismo, tampoco se observan diferencias significativas entre los dos grupos de exposición, contacto directo con citostáticos (preparación y/o administración) y contacto indirecto (lavado de pacientes, obtención de muestras biológicas y manipulación de residuos y excretas), ni en la comparación entre fumadores y no fumadores.

DISCUSIÓN

La actividad mutagénica en orina de la población hospitalaria expuesta a citostáticos estudiada no ha mostrado incrementos significativos comparada con la población no expuesta. Este mismo resultado se ha presentado en numerosos estudios (15, 22, 23). La obtención de resultados positivos y negativos en los distintos estudios realizados ha provocado una discusión acerca de la sensibilidad de este ensayo para evaluar la exposición ocupacional a genotóxicos, con estudios que demuestran sus posibilidades (5) y otros que destacan sus limitaciones (14, 24).

En cualquier caso, no hay que olvidar que la obtención de resultados negativos en un estudio de control biológico para la evaluación de la exposición en un colectivo de trabajadores refleje una correcta situación de las condiciones de trabajo. Sin embargo, también existe la posibilidad que esos resultados negativos se deban a otras circunstancias como la no excreción de los mutágenos por la orina, una pérdida de la mutagenicidad durante el proceso (obtención, almacenamiento o procesamiento de las muestras), problemas de la técnica para detectar las sustancias mutagénicas realmente presentes en la orina o, como ya se ha comentado, debido a una limitada sensibilidad de la metodología empleada.

Además, la potencial exposición vendrá determinada por distintas variables, que es necesario conocer para cada estudio; entre ellas cabe destacar: citostáticos y cantidades manipulados, tiempo de exposición, procedimientos de trabajo, medidas preventivas adoptadas, así como la información y formación facilitada a los trabajadores (25). De esta forma, se observa que los incrementos de

TABLA I. Potencia mutagénica urinaria obtenida en la población estudiada con las cepas TA98 y TA100 de *Salmonella typhimurium* con y sin activación metabólica S9

Código	Grupo	Tabaco ¹	Potencia mutagénica (revertientes/ml orina) ²			
			TA98 + S9	TA98 - S9	TA100 + S9	TA100 - S9
1	Expuesto	No	0,11	0,05	-0,06	0,63
2	Expuesto ³	No	0,17	-0,13	0,49	0,64
3	Expuesto	20	4,42	0,07	0,34	-0,14
4	No expuesto	No	-0,19	-0,01	0,42	0,65
5	Expuesto ³	No	0,64	0,99	0,49	2,06
6	Expuesto ³	No	-0,74	-0,12	0,37	0,02
7	Expuesto	3	0,04	0,03	0,94	-0,07
8	Expuesto ³	No	-0,01	0,07	-0,30	0,90
9	No expuesto	5	1,32	0,08	1,41	1,03
10	No expuesto	No	0,46	0,01	0,19	-0,85
11	No expuesto	No	Toxicidad	Toxicidad	Toxicidad	Toxicidad
12	Expuesto	No	Toxicidad	Toxicidad	Toxicidad	Toxicidad
13	Expuesto ³	No	0,67	0,00	-0,53	0,64
14	Expuesto	6	-0,81	-0,15	-0,04	-1,45
15	Expuesto ³	4	0,24	-0,05	1,21	0,57
16	Expuesto	No	0,24	0,20	1,77	1,37
17	No expuesto	No	-0,08	0,11	0,13	0,08
18	No expuesto	30	Toxicidad	Toxicidad	Toxicidad	Toxicidad
19	No expuesto	No	-0,15	-0,16	0,55	0,64
20	No expuesto	No	-0,27	0,32	3,43	1,30
21	No expuesto	16	Toxicidad	Toxicidad	Toxicidad	Toxicidad
22	No expuesto	No	Toxicidad	Toxicidad	Toxicidad	Toxicidad
23	No expuesto	No	-0,09	0,22	1,23	0,97
24	Expuesto	15	1,24	0,24	1,55	1,37

¹ El valor numérico indica el número de cigarrillos consumidos al día.

² La potencia mutagénica se define como la pendiente (con un nivel de confianza del 95%) de la curva dosis respuesta en el tramo lineal de la misma.

³ Grupo expuesto con exposición indirecta, que incluye el personal dedicado al aseo de enfermos, obtención de muestras biológicas y manipulación de excretas y residuos.

TABLA II. Potencia mutagénica urinaria obtenida en los distintos grupos estudiados para las cepas TA98 y TA100 sin y con activación metabólica S9

Grupo	Potencia mutagénica (revertientes/ml de orina) ¹			
	TA98 + S9	TA98 - S9	TA100 + S9	TA100 - S9
Expuesto (n = 12)	0,52 ± 1,53	0,08 ± 0,15	1,05 ± 1,15	0,55 ± 0,73
No expuesto (n = 7)	0,34 ± 0,92	0,10 ± 0,31	0,52 ± 0,72	0,54 ± 0,90
Expuesto no fumador (n = 7)	0,15 ± 0,47	0,15 ± 0,38	0,32 ± 0,75	0,89 ± 0,65
No expuesto no fumador (n = 6) ²	-0,05 ± 0,26	0,08 ± 0,17	0,99 ± 1,25	0,46 ± 0,76
Expuesto fumador (n = 5)	1,04 ± 1,82	0,03 ± 0,15	0,79 ± 0,64	0,06 ± 1,03
Expuesto directo no fumador (n = 2)	0,18 ± 0,09	0,12 ± 0,10	0,86 ± 1,29	1,00 ± 0,52
Expuesto indirecto no fumador (n = 5)	0,14 ± 0,58	0,16 ± 0,47	0,10 ± 0,48	0,85 ± 0,75

¹ Los valores que se muestran corresponden a la media ± la desviación estándar para cada grupo estudiado. No se han obtenido diferencias significativas entre ninguno de los grupos establecidos.

² El grupo no expuesto fumador no se ha podido considerar al haber quedado un solo individuo para el estudio, provocado por la toxicidad de la orina sobre la bacteria indicadora. Los cinco individuos cuya orina ha mostrado toxicidad no se han incluido en el tratamiento estadístico de los resultados.

la actividad mutagénica urinaria en poblaciones expuestas a citostáticos se han obtenido cuando las medidas preventivas adoptadas eran deficientes (7, 26). Una vez corregidas estas deficiencias, ya no se detectó actividad mutagénica en su orina. El empleo de precauciones, incluyendo la cabina de seguridad biológica, equipos de protección individual y una correcta gestión de los residuos, minimizan la potencial exposición a estos agentes, ya sea por exposiciones rutinarias o accidentales. En la población evaluada en el presente trabajo, y sobre todo en cuanto al personal que prepara los citostáticos, en los que el Índice de Contacto Citotóxico muestra que es el grupo con una mayor exposición, las correctas condiciones de trabajo pueden explicar los resultados negativos obtenidos.

Los equipos de protección personal utilizados habitualmente frente a esta exposición (guantes, gafas y bata de trabajo) se dirigen a limitar los riesgos por contacto e inhalación. En cuanto a la mascarilla, se puede apreciar que la de tipo quirúrgico es la de uso más extendido; sin embargo, no hay que olvidar que las mascarillas quirúrgicas están diseñadas para retener los microorganismos que se encuentran en el aire exhalado por el personal sanitario, de forma que protegen al paciente de una posible infección o el producto manipulado; sin embargo, no están diseñadas para proteger al personal sanitario frente a la formación de aerosoles durante la preparación de los fármacos o en cualquier otra situación en que se produzca una contaminación ambiental apreciable; en esta situación se hace necesario el uso de mascarillas autofiltrantes (27).

En el ámbito hospitalario, tradicionalmente se ha considerado que las tareas que implican una potencial exposición a citostáticos son las derivadas de su manipulación directa (preparación y administración). Sin embargo, un colectivo importante que en la mayor parte de estudios realizados no se ha tenido en cuenta y que, aunque no manipula los citostáticos de una forma directa, se encuentra potencialmente expuesto a ellos, es el personal encargado del aseo, obtención de muestras biológicas y manipulación de residuos y excretas de pacientes en tratamiento por quimioterapia. En este sentido, se ha observado como la orina de pacientes tratados con cisplatino contiene elevadas concentraciones de esta sustancia (28). El grupo de la población de este estudio con una exposición indirecta a estas sustancias tampoco ha mostrado incrementos de la actividad mutagénica en su orina.

A nivel individual, únicamente se ha observado actividad mutagénica en la orina de tres de los

individuos fumadores. La excreción de mutágenos en la orina derivado del hábito tabáquico es el factor de interferencia más importante a considerar cuando se pretende evaluar una exposición laboral a agentes genotóxicos (29, 30). Además, se ha de considerar la influencia del tabaco sobre la exposición a sustancias químicas, pudiendo producirse efectos sinérgicos entre la exposición al tabaco y la exposición laboral a citostáticos (6). Sin embargo, es muy posible que esta relación entre tabaco y exposición a citostáticos sea provocada por diferencias en cuanto a hábitos higiénicos en el trabajo entre la población fumadora y la no fumadora.

Entre los fumadores incluidos en este estudio (un total de ocho), tres de ellos no mostraron mutagenicidad en su orina. Pero hay que indicar que estos individuos fumaban sólo entre 3-6 cigarrillos al día; la exposición al tabaco en cantidades inferiores a cinco cigarrillos al día se ha observado que es de difícil detección mediante este ensayo (30).

En cuanto a la toxicidad sobre *Salmonella typhimurium*, que se ha producido en un 20% de la población estudiada, es un efecto del que aún se desconocen las causas y que no es imputable ni al tabaco ni a la exposición a agentes químicos (15, 31-33).

Finalmente, desde el punto de vista preventivo, hay que tener en cuenta que aunque la mayor intensidad de exposición se produce en el personal que prepara los citostáticos, y admitiendo que tal estimación puede constituir un dato válido para establecer situaciones de partida sobre las que aplicar la prevención, no se debe incurrir en el error de aplicar proporcionalidad entre los grados de exposición y las medidas preventivas adoptadas, de modo que frente a un menor grado de manipulación de estas sustancias no se debe caer en una relajación en los sistemas preventivos. Por otro lado, estos grados de exposición no deben adoptarse como base de trabajo inamovible, y deben revisarse periódicamente ante la posibilidad de aumento de trabajo, rotaciones de personal, etc.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Agency for the Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 26. *Some antineoplastic and immunosuppressive agents*. Lyon, France, 1981.
2. International Agency for the Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 76. *Some antiviral and antineoplastic drugs, and other pharmaceutical agents*. Lyon, France, 2000.
3. FALCK K, GRÖHN P, SORSA M, VAINIO H, HEINONEN E, HOLSTI L R. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet*. 1979; 1: 1250-1251.
4. STUCKER I, HIRSCH A, DOLOY T, BASTIE-SIGEAC I, HEMON D. Urine mutagenicity, chromosomal abnormalities and sister chromatid exchanges in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *Int Arch Occup Environ Health*. 1986; 57: 195-205.
5. THIRINGER G, GRANUNG G, HOLMÉN A, HÖGSTEDT B, JÄRVHOLM B, JÖNSSON D, PERSSON L, WAHLSTRÖM J, WESTIN J. Comparison of methods for the biomonitoring of nurses handling antitumor drugs. *Scand J Work Environ Health*. 1991; 17: 133-138.
6. BOS R P, LEENAARS A O, THEUWS J L G, HENDERSON P TH. Mutagenicity of urine from nurses handling cytostatic drugs, influence of smoking. *Int Arch Occup Environ Health*. 1982; 50: 359-369.
7. ANDERSON R W, PUCKETT W H, DANA W J, NGUYEN T V, THEISS J C, MATNEY T S. Risk of handling injectable antineoplastic agents. *Am J Hosp Pharm*. 1982; 39: 1881-1887.
8. SARTO F, TREVISAN A, TOMANIN R, CANOVA A, FIORENTINO M. Chromosomal aberrations, sister chromatid exchanges and urinary thioethers in nurses handling antineoplastic drugs. *Am J Ind Med*. 1990; 18: 689-695.
9. OESTREICHER U, STEPHAN G, GLATZEL M. Chromosome and SCE analysis in peripheral lymphocytes of persons occupationally exposed to cytostatic drugs handled with and without use of safety covers. *Mutat Res*. 1990; 242: 271-277.
10. MILKOVIC-KRAUS S, HORVAT D. Chromosomal abnormalities among nurses occupationally exposed to antineoplastic drugs. *Am J Ind Med*. 1991; 19: 771-774.
11. NORPPA H, SORSA M, VAINIO H, GROHN P, HEINONEN E, HOLSTI L, NORDMAN E. Increased sister chromatid exchange frequencies in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *Scand J Work Environ Health*. 1980; 6: 299-301.
12. BRUMEN V, HORVAT D. Work environment influence on cytostatic-induced genotoxicity in oncologic nurses. *Am J Ind Med*. 1996; 30: 67-71.
13. BUONO-MICHEL M, ORSIÈRE T, SARI-MINODIER I, BOTTA A. Surveillance biogénotoxicologique des infirmières manipulant des cytostatiques. *Arch Mal Prof*. 2000; 61 (3): 148-155.
14. STAIANO N, GALLELLI J F, ADAMSON R H, THORGEIRSSON S S. Lack of mutagenic activity in urine from hospital pharmacists admixing antitumour drugs. *The Lancet*. 1981; 1: 615-616.
15. POYEN D, DEMÉO M P, BOTTA A, GOUVERNET J, DUMÉNIL G. Handling of cytostatic drugs and urine mutagenesis. *Int Arch Occup Environ Health*. 1988; 61: 183-188.
16. KREPINSKY A, BRYANT D W, DAVISON L, YOUNG B, HEDDLE J, MCCALLA D R, DOUGLAS G, MICHALCO K. Comparison of three assays for genetic effects of antineoplastic drugs on cancer patients and their nurses. *Environ Mol Mutagen*. 1990; 15: 83-92.
17. ROTH S, NORPPA H, JÄRVENTÄUS H, KYRÖNEN P, AHOHEN M, LEHTOMÄKI J, SAINIO H, SORSA M. Analysis of chromosomal aberrations, sister-chromatid exchanges and micronuclei in peripheral lymphocytes of pharmacists before and after working with cytostatic drugs. *Mutat Res*. 1994; 325: 157-162.
18. HESSEL H, RADON K, PETHRAN A, MAISCH B, GRÖBMAIR S, SAUTTER I, FRUHMANN G. The genotoxic risk of hospital, pharmacy and medical personnel occupationally exposed to cytostatic drugs - evaluation by the micronucleus assay. *Mutat Res*. 2001; 497: 101-109.
19. DUMONT D. Risques encourus par les personnels soignants manipulant des cytostatiques. *Arch Mal Prof*. 1989; 50 (1): 109-125.
20. YAMASAKY E, AMES B N. Concentration of mutagens from urine with the nonpolar resin XAD-2: cigarette smokers have mutagenic urine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1977; 74: 3535-3559.
21. MARON D, AMES B N. Revised method for the Salmonella mutagenicity test. *Mutat Res*. 1983; 113: 173-215.
22. BENHAMOU S, CALLAIS F, SANCHO-GARNIER H, YVES S, COURTOIS A, FESTY B. Mutagenicity in urine from nurses handling cytostatic agents. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1986; 22: 1489-1493.
23. SORSA M, PYY L, SALOMAA S, NYLUND L, YAGER J W. Biological and environmental monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in industry and hospitals. *Mutat Res*. 1988; 204: 465-479.
24. TUFFNELL P G, GANNON M T, DONG A, DEBOER G, ERLICHMAN C. Limitations of urinary mutagen assays for monitoring occupational exposures to antineoplastic drugs. *Am J Hosp Pharm*. 1986; 43: 344-348.
25. SOLANS X. Manipulación de agentes citostáticos en hospitales. Técnicas para la evaluación de la exposición. *MAPFRE Medicina*. 1998; 9: 125-141.
26. NGUYEN T V, THEISS J C, MATNEY T S. Exposure of pharmacy personnel to mutagenic antineoplastic drugs. *Cancer Res*. 1982; 42: 4792-4796.
27. HERAS C. *Manejo de productos citostáticos*. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, 1995; pp 101-103.
28. SESSINK P J M, BOER, K A, SCHEEFHALS A P H, ANZION R B M, BOS R P. Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. *Int Arch Occup Environ Health*. 1992; 64: 105-112.
29. POYEN D, BOTTA A, DE MEO M, GOUVERNET J, DALIVOUSI G, MATHIAS A, DUMENTIL G. Etude de la mutagenicité urinaire d'agents hospitaliers féminins: influence promordiale du tabagisme. *Arch Mal Prof*. 1988; 49: 11-16.
30. HUICI A. *Contribución de técnicas químicas, microbiológicas y citogenéticas a la prevención del cáncer de origen laboral*. Tesis Doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona, 1992.
31. RECIO L, ENOCH H G, HANNAN M A, HILL R H. Application of urine mutagenicity to monitor coal liquefaction workers. *Mutat Res*. 1984; 136: 201-207.
32. DEMÉO M P, DUMÉNIL G, BOTTA A H, LAGET M, ZABALUOFFAND V, MATHIAS A. Urine mutagenicity of steel workers exposed to coke oven emissions. *Carcinogenesis*. 1987; 8 (3): 363-367.
33. DE MEO M P, MÉROMO S, DEBAILLE A D, BOTTA A, LAGET M, GUIRAUD H, DUMÉNIL G. Monitoring exposure of hospital personnel handling cytostatic drugs and contaminated materials. *Int Arch Occup Environ Health*. 1995; 66: 363-368.



IV JORNADA DE TÉCNICAS QUIRÚRGICAS EN PATOLOGÍA FEMOROPATELAR

Majahonda, 24 de junio de 2004

Lugar de celebración:



Centro de Prevención y Rehabilitación FREMAP
Ctra. Pozuelo, 61
Majadahonda (Madrid)

Organización por:

Unidad de Rodilla del Centro de Prevención
y Rehabilitación FREMAP
Dres.: J. A. Llopis, J. I. Pitillas y J. Vaquero

Director Médico y

Jefe del Servicio de Traumatología:

Dr. F. López-Oliva Muñoz

Información e inscripciones:

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

PROGRAMA

Introducción a la cirugía femoropatelar.

J. A. Llopis Mingo. *Jefe de la Unidad de Rodilla Hospital FREMAP. Majadahonda (Madrid).*

Prótesis femoropatelar. Experiencia personal.

C. E. Torner Baduell. *Consultor de COT Clínica Sagrada Familia. Barcelona.*

Dolor anterior de rodilla. Enfoque diagnóstico y terapéutico.

F. López-Oliva Muñoz. *Director Médico, Jefe Servicio COT Hospital FREMAP. Majadahonda (Madrid).*

Reconstrucción del ligamento femoropatelar medial.

Fundamentos. Técnica quirúrgica y protocolo postoperatorio.

Inestabilidad medial de rótula. Diagnóstico y tratamiento

V. Sanchís Alfonso. *Médico Adjunto. Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.*

Técnica Antimaquet.

Prof. P. Guillén García. *Director Médico. Clínica CEMTRO. Madrid.*

Centraje rotuliano por cirugía artroscópica.

J. M. Madrigal. *Director Médico Hospital FREMAP. Sevilla.*

Problemática de la femoropatelar en la aloartroplastia total de rodilla primaria y de revisión.

A. Maestro Fernández. *Servicio de Traumatología FREMAP. Gijón (Asturias).*

Tratamiento quirúrgico del estrabismo rotuliano.

Prof. J. M.ª Vilarrubias Guillamet. *Universidad Internacional de Cataluña. Director Fundación ICATME. Jefe Servicio COT Institut Universitari Dexeus.*

Prótesis femoropatelar (...) diseño, indicaciones y resultados

W. Abendschein. *Clinical Professor Orthopedic Surgery Georgetown University Medical Center.*

Estudio de la apoptosis oligodendroglial tras un traumatismo de la médula espinal y su modificación mediante la administración de metilprednisolona

Study of the oligodendroglial apoptosis after spinal cord injury and its modification by means of methylprednisolone administration

Unidad de Investigación en Neurociencias
Hospital Universitario Clínica Puerta de Hierro
Madrid

Vaquero J.
Zurita M.
Oya S.

RESUMEN

Teniendo en cuenta una posible relación entre desmielinización postraumática y apoptosis oligodendroglial, se ha estudiado el número de oligodendrocitos en apoptosis tras una lesión traumática de la médula espinal y su modificación tras la administración de metilprednisolona.

Ratas Wistar adultas fueron sometidas a una lesión traumática medular, causante de paraplejía. Las células en apoptosis fueron marcadas con el anticuerpo monoclonal Mab F7-26 (apostain) a las 1, 4, 8, 24 y 72 horas y una semana después del traumatismo. El marcaje específico de células oligodendrogliales se hizo con el anticuerpo monoclonal anti-oligodendrocito MAB 1580.

La expresión de Apostain aumentó en el curso de las primeras ocho horas tras la lesión, afectando tanto a neuronas como a células gliales, disminuyendo posteriormente. Los animales tratados con metilprednisolona, a la dosis de 30 mg/kg, por vía intraperitoneal a los diez minutos de la lesión, mostraron una reducción en el número de oligodendrocitos marcados a partir de las 24 horas tras el trauma ($p < 0,05$). Estudios de microscopía electrónica mostraron menor desmielinización en los animales tratados con metilprednisolona, coincidiendo con una disminución en el número de oligodendrocitos en apoptosis.

Estos hallazgos sugieren una relación entre fenómenos de desmielinización postraumática e inducción de apoptosis oligodendroglial. Por otra parte, nuestros resultados sugieren que la administración precoz de esteroides reduce la apoptosis oligodendroglial y de forma secundaria, los fenómenos de desmielinización axonal en la médula espinal traumatizada.

Palabras clave: Metilprednisolona, médula espinal, apoptosis, apostain, Mab F7-26.

Vaquero J, Zurita M, Oya S
Estudio de la apoptosis oligodendroglial tras un traumatismo de la médula espinal y su modificación mediante la administración de metilprednisolona
Mapfre Medicina, 2004; 15: 91-100

Correspondencia:

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

ABSTRACT

Keeping in mind a possible relation between posttraumatic demyelination and oligodendroglial apoptosis, the objective of this work is to study the number of apoptotic oligodendrocytes after spinal cord injury and its possible modification after methylprednisolone administration.

Adult Wistar rats were subjected to spinal cord injury, causing a paraplegia. On the damaged spinal cord tissue, the cells in apoptosis were identified using the monoclonal Mab F7-26 (apostain) at 1, 4, 8, 24 and 72 hours and a week after the trauma. The specific identification of oligodendroglial cells was carried out by means of the monoclonal anti-oligodendrocyte antibody MAB 1580.

The expression of Apostain increased in the course of the first eight hours after trauma, affecting to neurons and glial cells, and decreased in the course of the following hours and days. The animals treated with methylprednisolone (30 mg/kg, intraperitoneally, ten minutes after trauma) showed a reduction of the number of apoptotic oligodendrocytes, following the time point of 24 hours after trauma ($p < 0,05$). Electron microscopy showed a reduction of the demyelination images in the group of animals treated with methylprednisolone, associated to a decrease in the number of apoptotic oligodendrocytes.

These findings suggest a causal relationship between demyelination and oligodendroglial apoptosis after spinal cord injury. On the other hand, our results support the effectiveness of the early administration of steroids after spinal cord injury, decreasing the oligodendroglial apoptosis and, in a secondary way, the axonal demyelination.

Key words: Methylprednisolone, spinal cord, apoptosis, apostain, Mab F7-26.

Vaquero J, Zurita M, Oya S
Study of the oligodendroglial apoptosis after spinal cord injury and its modification by means of methylprednisolone administration

Mapfre Medicina, 2004; 15: 91-100

Fecha de recepción: 20 de noviembre de 2001

Este estudio ha sido realizado por medio de una Ayuda de Investigación de la Fundación MAPFRE Medicina 2001.

INTRODUCCIÓN

En 1972 Kerr y cols. (1) denominan «apoptosis» a un proceso fisiológico de muerte celular diferente de la necrosis y que, desde el punto de vista morfológico, se caracteriza por una disminución del tamaño celular, formación de condensaciones nucleares y fragmentación de la cromatina por activación de endonucleasas (1-3). En la actualidad sabemos que la apoptosis puede ser inducida por múltiples factores como son hipoxia, isquemia, óxido nítrico, aminoácidos excitatorios o presencia de radicales libres (4-7) y se puede desencadenar en asociación con la necrosis en los tejidos dañados, como ocurre, por ejemplo, en el cerebro o en la médula espinal adulta después de un traumatismo (8-10).

Por otra parte, es bien conocido que tras un traumatismo medular severo se desencadenan una serie de alteraciones histopatológicas así como una cascada de mecanismos bioquímicos y metabólicos que afectan radialmente a la sustancia gris y a la sustancia blanca de la médula espinal y que frecuentemente son los responsables de los daños irreversibles que acompañan a la lesión inicial (11-13). Estas alteraciones tisulares incluyen, entre otros, cambios en la permeabilidad vascular, edema, necrosis celular y apoptosis (14-21), además de cambios bioquímicos como son liberación de iones calcio, de ácido láctico, generación de radicales libres, liberación de aminoácidos excitatorios, etc. (22-26) que pueden resultar en un importante déficit neurológico.

La implicación de la apoptosis en los traumatismos medulares fue demostrada por Crowe y cols. en 1995 (27) siendo la causante, al menos en parte, de la degeneración tisular en el sitio de lesión y de una desmielinización posttraumática. Hasta la fecha existen numerosos estudios en la literatura, tanto clínicos como experimentales, que ponen de manifiesto el papel que desempeña la apoptosis tras un traumatismo medular severo (27-33), aceptándose su implicación en la patogénesis de los daños secundarios posttraumáticos hasta el punto de haberse planteado la posibilidad de desarrollar terapias antiapoptóticas que pudieran disminuir la magnitud de estos daños (29, 31, 34, 35).

La metilprednisolona es un glucocorticoide con vida media plasmática entre 12 y 36 horas, y se considera capaz de producir un efecto beneficioso sobre el daño neurológico que se desencadena después de un traumatismo medular severo (36-39). Sin embargo, en la literatura no existe un claro acuerdo acerca de su verdadero efecto neu-

roprotector y su posible mecanismo de actuación sobre el sistema nervioso central.

En los últimos años se han desarrollado algunos estudios que aportan evidencias indirectas, en modelos de isquemia, del papel protector que podría estar desempeñando la metilprednisolona sobre el mecanismo de apoptosis (40), aunque no existen estudios en la literatura que vayan dirigidos a esclarecer el posible papel regulador que podría estar desempeñando la metilprednisolona sobre la apoptosis que se desencadena tras un traumatismo medular por contusión.

En el presente trabajo nos hemos planteado, en primer lugar, un estudio sobre el desarrollo de la apoptosis postraumática utilizando un nuevo procedimiento inmunohistoquímico en secciones en parafina para la detección de células apoptóticas en estadios tempranos, usando el anticuerpo monoclonal anti-ssDNA Mab F7-26 (apostain), capaz de detectar células apoptóticas sin que exista fragmentación internucleosómica (41-44).

Por otra parte, teniendo en cuenta que algunos estudios cooperativos americanos sobre la lesión traumática medular adjudican un importante papel neuroprotector después de un trauma medular a la metilprednisolona (36-39), parece lógico estudiar el papel que puede desempeñar la administración de este esteroide sobre los fenómenos de apoptosis y de desmielinización, los cuales pueden incluirse entre las lesiones de daño medular secundario. Para ello, nos planteamos estudiar fundamentalmente la apoptosis oligodendroglial en las fases precoces de un traumatismo medular severo y su posible modificación por efecto de la administración precoz de metilprednisolona.

MATERIAL Y MÉTODOS

Modelo experimental

Se ha utilizado un total de 96 ratas Wistar adultas entre 250 y 300 g de peso. Todos los animales fueron anestesiados intraperitonealmente con una mezcla de diazepam (6 mg/kg) y ketamina (60 mg/kg). Posteriormente, todos los animales fueron sometidos a una laminectomía a nivel T6-T8 para exponer la duramadre. La lesión fue causada mediante el impacto sobre la zona medular expuesta de una barra de acero que posee una superficie en su extremo, de 12 mm² (Figura 1). El peso total de la barra era de 25 g y se dejó caer verticalmente sobre la superficie de la médula espinal desde una altura de 10 cm y guiada a través

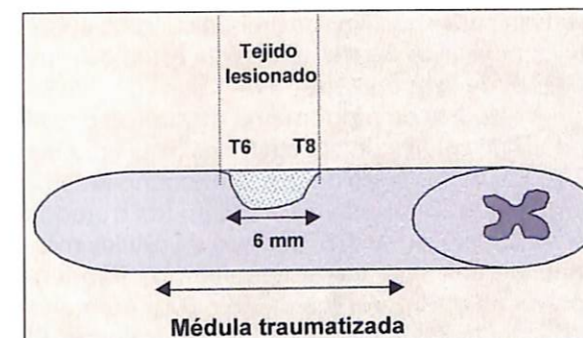


Figura 1. Esquema que muestra la zona de lesión medular estudiada.

de un cilindro hueco adaptado al área de la laminectomía. La musculatura paraespinal y los tejidos subcutáneos fueron cerrados mediante suturas reabsorbibles (Surgilene, 3/0). Inmediatamente en todos los animales se observó una paraplejia total que permaneció invariable a lo largo de todo el estudio. Para conseguir en el postoperatorio un efecto analgésico a los animales se les administró subcutáneamente buprenorfina (0,02 mg/250 g de peso corporal).

Después de la cirugía, los animales fueron divididos al azar en dos grupos experimentales. El grupo control (48 animales) no recibió metilprednisolona y los animales del grupo tratado (48 animales) recibieron a los diez minutos de la lesión una dosis de 30 mg/kg de metilprednisolona por vía intraperitoneal. Las dosis de metilprednisolona utilizada en este estudio fue escogida de acuerdo con Hall y cols. (45), quienes establecen una curva dosis-respuesta para la metilprednisolona, viéndose que la administración de una dosis de 30 mg/kg después de la lesión es la dosis más efectiva para prevenir la isquemia postraumática cuando se administra durante los primeros 30 minutos después de la lesión. Otros estudios en gatos confirman cómo la dosis de 30 mg/kg de metilprednisolona tras la lesión contusiva es la más eficaz para inhibir las reacciones de peroxidación lipídica, atenuar la formación de radicales libres e incrementar la actividad (Na⁺-K⁺)-ATPasa en la médula lesionada (46). Por otra parte, el momento de administración del fármaco tras el impacto traumático se hizo de acuerdo con los estudios previos de Yoon y cols. (47).

Todos los animales lesionados fueron sacrificados mediante anestesia intraperitoneal en grupos de 16 ratas en cada tiempo de estudio (ocho ratas del grupo control y ocho ratas del grupo metilprednisolona) a 1, 4, 8, 24 y 72 horas y una semana después del traumatismo medular. Las

ocho ratas correspondientes a cada grupo y tiempo de estudio fueron distribuidas al azar para los estudios histológicos e inmunohistoquímicos o para los estudios de microscopía electrónica.

Estudios histológicos e inmunohistoquímicos

En todos los casos, se estudiaron cortes histológicos teñidos con hematoxilina-eosina para evaluar los cambios del tejido en los diferentes tiempos tras la lesión. Se identificaron las células en proceso de apoptosis mediante el marcaje con apostain (anticuerpo monoclonal anti-ssDNA, F7-26, Apostain 1:100, Alexis Biochemicals Corporation, USA). Además, se usaron controles negativos de inmunotinción utilizando suero normal de conejo como anticuerpo primario en el procedimiento habitual de tinción inmunohistoquímica. Algunos cortes se sometieron a doble tinción, usando el anticuerpo monoclonal anti-oligodendrocito MAB 1580 (1:200, Chemicon International, Inc., USA) para marcaje específico de oligodendrocitos.

Recuento celular y estudio estadístico

Veinte cortes (separados entre sí aproximadamente entre 1 y 2 mm) correspondientes a la zona de lesión fueron seleccionados al azar de cada animal y el número de células apostain-positivas fue recogida de acuerdo con el número de núcleos inmunoteñidos en cada corte histológico. Este recuento fue realizado mediante un análisis por morfometría de imagen (Optimas, 6.2, Optimas Corporation, Bothell, WA, USA) usando una aplicación macro y fue hecho por dos investigadores entrenados en determinaciones del morfométricas, sin el conocimiento del grupo experimental del que cada muestra había sido obtenida. En general hubo un grado alto de acuerdo entre los observadores pero, en todo caso, la media de los valores establecida por estos investigadores se consideró como los valores finales.

Para cada grupo experimental, y para cada tiempo de estudio, el número total de células apostain-positivas por cada corte histológico de la zona de lesión se expresaron como los valores medios más sus desviaciones estándar. Los resultados en los dos grupos experimentales y a los diferentes tiempos de estudio se compararon usando el test de la t de Student, por medio del sistema estadístico InStat (v 1.01, Software de GraphPad Inc., San Diego, CA, USA), considerando estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Estudios de microscopía electrónica

Para los estudios ultraestructurales, las muestras de tejido de médula espinal fueron fijadas con glutaraldehído al 3% en PBS, postfijadas con tetróxido de osmio al 1% en PBS durante tres horas, deshidratadas en una serie gradual de alcoholes e incluidas en araldita. Los cortes semifinos (1 micra) se tiñeron con azul de la toluidina. Los cortes ultrafinos se tiñeron con acetato de uranio y se examinaron bajo un microscopio electrónico de transmisión Philips EM-200.

RESULTADOS

En el modelo experimental utilizado, la lesión medular causa una paraplejía irreversible y en el estudio morfológico de la médula espinal se observan, de forma precoz, cambios celulares compatibles con necrosis y con apoptosis (21). A lo largo del período de tiempo en que se realizó el estudio, ningún animal con trauma medular mostró signos de recuperación motora o sensitiva. En nuestro material, la detección de células apostain positivas confirma que la muerte celular por apoptosis ocurre de una forma cronológica específica en la fase aguda de la lesión, afectando tanto a neuronas como a células de glía. Aunque en el presente estudio se identificaron astrocitos en apoptosis, un número considerable de las células marcadas con apostain tenían una morfología y distribución propia de las células de oligodendroglía, lo que fue confirmado mediante el doble marcaje con apostain y MAB 1580.

Una hora después de la lesión era evidente la existencia de un importante edema tisular en la médula espinal de todos los animales (tratados y no tratados) afectando mayoritariamente a la zona de los cordones posteriores. Por otra parte, la presencia de zonas de microhemorragias, células inflamatorias y neuronas con signos de degeneración, como son eosinofilia, pérdida de grumos de Nissl, picnosis nuclear con rechazo del núcleo a la perifería, morfología alargada (retracción y angulación del citoplasma) y vacuolas citoplasmáticas fue un hecho constante. En algunas ocasiones la ocupación masiva de la sustancia gris por parte de los hematies impidió la correcta visualización de la morfología neuronal. Los estudios inmunohistoquímicos mostraron una clara positividad al marcador apostain en neuronas pequeñas de las astas dorsales. Las neuronas motoras y neuronas intermedias mostraban escasa inmunopositividad para apostain. No todas las células

positivas para apostain mostraban cuerpos apoptóticos pues este marcador detecta estadios muy precoces de la apoptosis.

Los estudios de morfometría mostraron que el número de células de apostain-positivas era $69 \pm 5,6$ en los cortes histológicos correspondientes a animales no tratados y $72 \pm 3,5$ en los tratados con metilprednisolona. El número de células marcadas identificadas claramente como oligodendrocitos en apoptosis fue de 35 ± 6 en animales tratados y de 39 ± 7 en animales no tratados. El análisis estadístico no reveló ninguna diferencia significativa entre los dos grupos ($p > 0,05$).

A las cuatro horas tras la lesión, los cambios histopatológicos observados en la médula espinal en el segmento de lesión eran similares a los descritos en el grupo anterior, sin embargo, en la sustancia blanca el edema y las imágenes de desmielinización axonal eran más evidentes. La expresión de apostain también era similar a la del grupo anterior. La morfometría en este momento mostró un número de células apostain-positivas de $72,4 \pm 3,5$ en las secciones medulares de animales no tratados y $69 \pm 5,6$ células en los animales tratados. El número de células de aspecto oligodendroglial y marcadas con apostain fue de 38 ± 6 y de 41 ± 4 en animales tratados y no tratados, respectivamente. El análisis estadístico no reveló ninguna diferencia significativa entre los dos grupos experimentales ($p > 0,05$).

A las ocho horas de la lesión se podían identificar en el tejido medular traumatizado zonas de necrosis, fundamentalmente en la sustancia gris centromedular, persistiendo todavía focos hemorrágicos. Un importante edema tisular estaba presente en este período y estas áreas de edema vasogénico se asociaban con un ensanchamiento de los espacios extracelulares, fundamentalmente en la sustancia blanca. En los animales tratados con metilprednisolona el edema observado fue menor así como las imágenes de degeneración axonal y desmielinización. Se detectaban cuerpos apoptóticos tanto en células pequeñas redondeadas de aspecto glial como en células de aspecto neuronal muchas veces localizadas cercanas a áreas de necrosis en la sustancia gris. Las técnicas inmunohistoquímicas mostraron un importante incremento del número de células apostain positivas en la sustancia gris tanto de las astas anteriores y posteriores. Parte de estas células presentaban morfología neuronal (fundamentalmente neuronas motoras). Junto a las neuronas existían células apostain positivas que coexpresaban MAB1580, tipificándose como oligodendrocitos. Estas células fueron identificadas como oligodendrocitos en apoptosis por medio de la microscopía electrónica

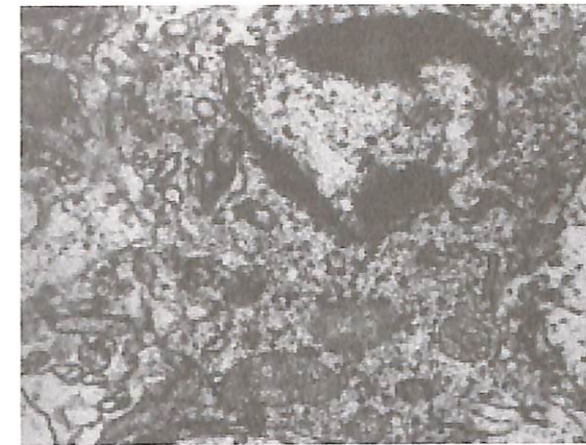


Figura 2. Oligodendrocito en fase precoz de apoptosis, a las 24 horas de la lesión traumática medular. Se observan típicas alteraciones, con agregaciones de la cromatina nuclear y conservación de las organelas citoplasmáticas. Microscopía electrónica, x 4.000.

ca (Figura 2). Por otra parte, en la sustancia blanca también encontramos un aumento de células positivas para apostain con apariencia oligodendroglial que se mostraron MAB 1580 positivas, junto a astrocitos marcados con apostain. La morfometría mostró en este tiempo, un número de células apostain-positivas de $172 \pm 4,6$ en los animales tratados y un número de células positivas de $186 \pm 5,8$ en los animales no tratados. Las células de aspecto oligodendroglial marcadas con apostain fueron $98,4 \pm 4,6$ en animales tratados y $102,2 \pm 8,6$ en animales no tratados. El análisis estadístico no reveló ninguna diferencia significativa entre los dos grupos ($p > 0,05$).

A las 24 horas tras el traumatismo, en la zona de lesión el número de neuronas que persistían en la sustancia gris era muy pequeño. Se observaron claras áreas de necrosis con algunas células inflamatorias y focos de microhemorragia persistentes. A nivel de la sustancia blanca se visualizaba también imágenes de daño tisular con desestructuración de la morfología axonal e hipertrofia citoplasmática de las células de astrogliá. La positividad a apostain era solamente observable en células redondeadas de núcleo oscuro y compacto con un halo claro perinuclear positivas para MAB-1580 y por tanto identificables como oligodendrogliales. Estas células se localizaron al azar a lo largo de toda la sustancia blanca. En la sustancia gris, la positividad a apostain era escasa en animales tratados y no tratados, respectivamente, aunque se identificaron oligodendrocitos apoptóticos entre neuronas de morfología conservada (Figura 3). El estudio morfométrico en es-

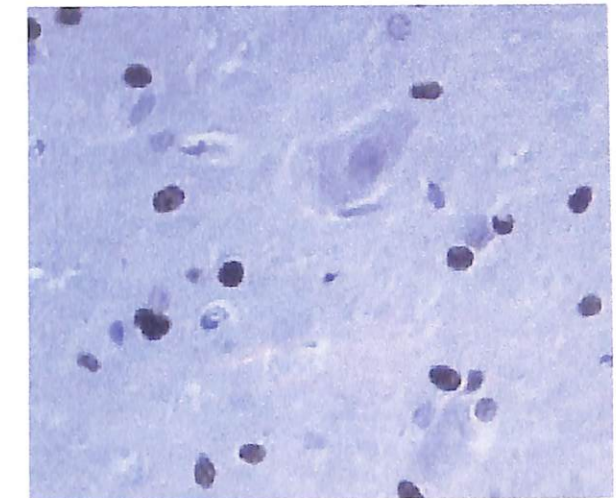


Figura 3. Oligodendrocitos marcados con apostain, en torno a neuronas no marcadas. Veinticuatro horas tras el traumatismo. Apostain, técnica ABC, x 400.

te momento mostró un número de células apostain-positivas de $153,1 \pm 2,1$ en los animales no tratados y $111 \pm 6,5$ células en los animales tratados, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). El número de células marcadas, identificadas como oligodendrocitos, fue de $80 \pm 12,2$ en animales no tratados y de $45 \pm 6,7$ en animales tratados ($p < 0,05$) (Figura 4).

A las 72 horas de la lesión medular, en los animales no tratados las hemorragias tisulares estaban prácticamente ausentes, persistiendo, sin embargo, signos de degeneración tisular sobre todo en la región central y posterior de la médula espinal. Así, se podía observar la existencia de una cavidad centromedular y a nivel de la sustancia blanca un importante edema intersticial con lesiones sobre los axones mielinizados de los cordones medulares. En los animales tratados con MP también se observaron imágenes de degeneración axonal y de desmielinización, así como fibras mielinizadas con pérdida de la estructura axónica en su interior, pero fueron prácticamente inexistentes las zonas de extenso edema intersticial. La expresión de apostain estaba limitada prácticamente a la sustancia blanca afectando a células de aspecto morfológico oligodendroglial (MAB 1580 positivas) así como a algunas células de aspecto astrogliá. De forma muy excepcional se detectaba alguna neurona apostain positiva. La morfometría, en este momento, mostró un número de células apostain-positivas de $98 \pm 3,2$ en los animales no tratados y de $89 \pm 4,5$ células en los animales tratados, resultados sin diferencia significativa ($p > 0,05$). Las células de aspecto oli-

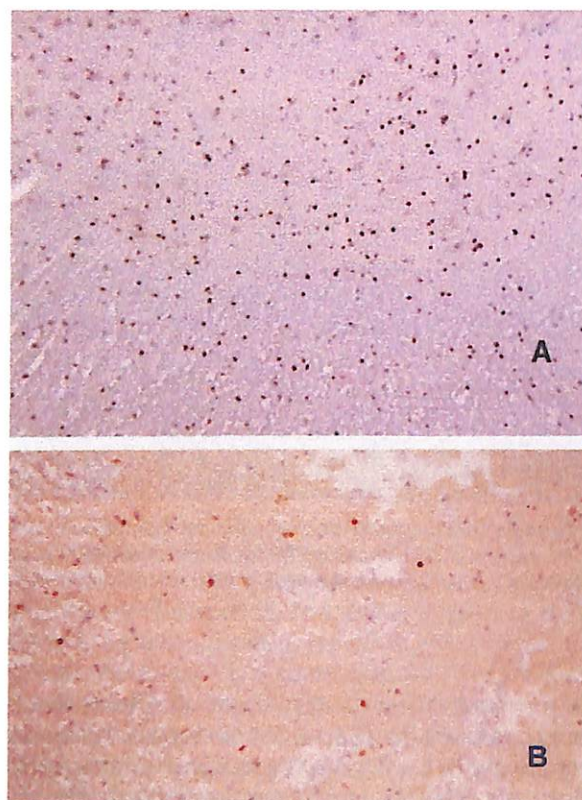


Figura 4. Panorámicas histológicas que muestran un grado extremo de diferencias en el número de oligodendrocitos en apoptosis, correspondientes a la sustancia gris medular, en animales no tratados (A) y tratados con metilprednisolona (B). 24 horas tras la lesión medular traumática. Apostain, técnica ABC, x 40.

godendroglial fueron 62 ± 6 en animales no tratados y 30 ± 6 en animales tratados ($p < 0,05$).

Una semana tras el traumatismo, la positividad a apostain era muy escasa, tanto en la sustancia gris como en la sustancia blanca, afectando sólo a células de morfología glial y estando ausente en elementos neuronales. Estos resultados eran idénticos para ambos grupos experimentales donde los estudios morfométricos mostraron un valor para las células apostain-positivas de $51,6 \pm 4,1$ para los animales no tratados y de $47,2 \pm 3,4$ células para los animales tratados, sin diferencia entre los dos grupos ($p > 0,05$). Las células oligodendrogliales marcadas fueron, como valor medio, $46,4 \pm 2,6$ y $21 \pm 7,6$ respectivamente, para el grupo de animales no tratados y tratados ($p < 0,05$). La Figura 5 muestra los valores medios de células oligodendrogliales marcadas con apostain en los diferentes momentos tras la lesión y en los dos grupos experimentales.

Los resultados de microscopía electrónica que se llevaron a cabo sobre las muestras, entre una

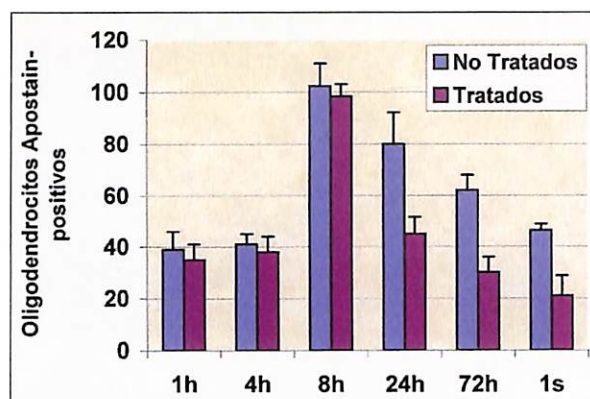


Figura 5. Gráfica que muestra los valores medios de oligodendrocitos en apoptosis, a lo largo del período de tiempo estudiado, en los dos grupos experimentales. A partir de las 24 horas tras la lesión, existe una clara diferencia, estadísticamente significativa, entre ambos grupos ($p < 0,05$).

hora y una semana después de la lesión, mostraron la coexistencia de células en necrosis y en apoptosis. Se pudieron identificar células en una fase temprana de apoptosis, mostrando la característica agregación de cromatina nuclear en masas densas, con la preservación de organelas citoplasmáticas. Posteriormente, se identificaron células en estadios más avanzados de la apoptosis mostrando la típica y clara retracción citoplasmática así como el desarrollo de protuberancias en la superficie celular y fragmentación del contenido nuclear, formando típicos cuerpos apoptóticos. Aunque las características del estudio ultraestructural no permitieron establecer resultados cuantitativos respecto a las imágenes de desmielinización, se observaron diferencias cualitativas en los diferentes períodos de tiempo estudiados y también según que los animales hubieran sido tratados o no con metilprednisolona. Así, se observó un mayor número de imágenes de desmielinización en los animales no tratados, siendo evidente este hecho a partir de las 24 horas de la lesión, con su máxima expresión a la semana del traumatismo (Figura 6).

DISCUSIÓN

Tradicionalmente, la muerte celular que acontece después de un traumatismo medular severo ha sido explicada por el desencadenamiento de un proceso de necrosis, resultante del fenómeno hemorrágico e isquémico (hipoxia) y de la reacción inflamatoria que acompaña al daño tisular



Figura 6. Imágenes de microscopía electrónica, mostrando alteraciones mielínicas a lo largo del período de tiempo estudiado. (A) Desmielinización (flecha) a las 24 horas de la lesión (x 4.000). (B) Masas amorfas de mielina después de 72 horas tras la lesión traumática (x 8.000). (C) Denudamiento axonal con pérdida de la mielina, una semana después de la lesión traumática (x 4.000).

(48, 49). Hoy sabemos, sin embargo, que el mecanismo de apoptosis, como fenómeno de muerte celular programada, parece estar implicado activamente en la degeneración medular post-traumática, desempeñando un papel importante en los daños neurológicos que se van a establecer tras la fase aguda de la lesión traumática (4, 21, 26-28, 31, 33, 50, 51).

En el presente estudio hemos utilizado un nuevo procedimiento inmunohistoquímico en secciones en parafina para la detección específica de células apoptóticas en estadios muy tempranos, usando el anticuerpo monoclonal anti-ssDNA Mab F7-26 (apostain) (41-44). Los resultados obtenidos muestran la existencia de células apostain positivas tan sólo una hora después del traumatismo en la sustancia gris medular, tanto a nivel del componente neuronal como glial. Además, encontramos un importante número de células en apoptosis tipificables como de naturaleza oligodendroglial, con un pico de mayor expresión de células apostain positivas a las ocho horas de la lesión traumática.

Por otra parte, cuando se administra metilprednisolona encontramos que existe una disminución estadísticamente significativa del número de células apostain-positivas a las 24 horas del traumatismo, con una reducción significativa de la apoptosis oligodendroglial a partir de este momento y coincidiendo con una disminución en las imágenes ultraestructurales de desmielinización. Estos resultados parecen indicar que la administración de metilprednisolona es capaz de ofrecer

neuroprotección en cuanto a lograr una reducción significativa de la apoptosis celular, y en particular de la apoptosis que afecta a las células de oligodendroglia a partir de las 24 horas tras la lesión. Teniendo en cuenta que es a partir de las 24 horas cuando se aprecian ultraestructuralmente claras imágenes de desmielinización axonal y que estas imágenes se reducen significativamente en el caso de animales tratados con esteroides, es posible que la disminución de la desmielinización que acontece en los animales tratados puede estar relacionada con el efecto antiapoptótico logrado por estos fármacos sobre las células de oligodendroglia.

En nuestro material hemos podido observar que en períodos precoces de evolución post-traumática, la positividad al apostain está fundamentalmente localizada en la sustancia gris medular y en períodos más tardíos la positividad parece limitarse fundamentalmente a la sustancia blanca. Lou y cols. (33) aportan resultados similares a los obtenidos en nuestro estudio, con una pequeña diferencia en el porcentaje de células apoptóticas en los diferentes tiempos, lo que puede ser debido a la alta especificidad del marcador de apoptosis que hemos utilizado, ya que apostain es una técnica que permite detectar células en apoptosis aún en ausencia de fragmentación del DNA.

La consideración de que los fenómenos de apoptosis desempeñan un papel en las lesiones secundarias que acontecen tras una lesión traumática medular nos debe llevar a plantearnos la utilidad de ciertas terapias antiapoptóticas dirigidas

das a frenar la cascada de eventos bioquímicos que ocurren de forma secundaria a la lesión traumática, fundamentalmente terapias con bcl-2 o con anticuerpos anticaspasas (29, 31, 34, 35). En cualquier caso, existen publicaciones a favor de que tras un traumatismo medular severo, la administración precoz y continuada de corticoides a dosis altas puede influir significativamente sobre las lesiones morfológicas que acontecen en el tejido lesionado, hecho que se correlaciona, en algunas ocasiones, con una importante recuperación funcional (20) y que, según nuestros presentes resultados, podría ser relacionado con un efecto antiapoptótico sobre las células oligodendrogliales, cuya principal función es la formación y mantenimiento de la estructura miélica. Esta hipótesis cobra un mayor valor si se tiene en cuenta que, en el momento actual, el mecanismo de actuación por el cual los corticoides podrían ejercer un efecto neuroprotector sobre las lesiones medulares es aún desconocido, implicándoseles en la disminución de catecolaminas en la zona de lesión (52, 53), en su capacidad de atenuar la formación de radicales libres (54) o en su efecto directo sobre los niveles de glutámico (55), e incluso parece tener actuaciones a nivel circulatorio, metabólico y de estabilización de la membrana (56), efecto sobre la peroxidación lipídica (39, 57, 58), formación de prostaglandinas por liberación de ácido araquidónico (59), en la formación de radicales libres del oxígeno (60, 61), efecto antiinflamatorio (9, 62).

Además, se acepta que los glucocorticoides pueden estar regulando la expresión de ciertas moléculas en el sistema nervioso. Así, se conoce que la corticosterona es capaz de regular la expresión de PGA en astrocitos de la médula espinal contribuyendo a la regulación de la gliosis después de una lesión y que los oligodendrocitos y la microglia también son sensibles a la acción de los glucocorticoides. La inhibición de la peroxidación lipídica parece ser uno de los mecanismos más beneficiosos de la metilprednisolona, como se ha reflejado en estudios cooperativos que señalan que una dosis de 30 mg/kg es suficiente para atenuar la peroxidación lipídica postraumática (23, 46, 59). El descubrimiento de que la activación de un receptor de glucocorticoide inhibe la actividad transcripcional de ciertos factores nucleares que regulan la expresión de mediadores de la respuesta inflamatoria como citoquinas, óxido nítrico o sintetasa inducible, ha aportado datos importantes acerca de las bases moleculares de la actividad de los glucocorticoides y es obvio que otros posibles mecanismos de actuación de los glucocorticoides sobre la apoptosis, no relaciona-

dos con los receptores de glucocorticoides, no pueden ser descartados.

En estudios previos, usando dexametasona tras una lesión medular, hemos podido comprobar que la dexametasona ejerce un importante efecto antiinflamatorio en el tejido medular traumatizado y reduce significativamente la desmielinización postraumática (20). La posibilidad de que este efecto esté mediado también por una acción antiapoptótica se deduce de observaciones previas que demuestran como la dexametasona logra una marcada reducción del número de células en apoptosis en la médula traumatizada, incluso antes de las primeras 24 horas tras la lesión (63). Estos hallazgos se encuentran en relación con los resultados obtenidos por Brandoli y cols. (64), quienes describen que la administración de dexametasona a altas dosis (20 mg/kg) puede reducir la apoptosis en la médula espinal de ratas sometidas a un traumatismo por contusión, suponiéndose que este efecto antiapoptótico es debido a su capacidad para reducir los niveles del receptor p75.

En cualquier caso, nuestros resultados muestran que la administración sistémica de una dosis única de metilprednisolona (30 mg/kg) después de un traumatismo medular es capaz de disminuir significativamente el número total de células en apoptosis localizadas en el tejido medular traumatizado a las 24 horas de la lesión y que a partir de este momento, en los animales tratados, se aprecia una disminución significativa del número de oligodendrocitos apoptóticos y, al mismo tiempo, disminuyen las imágenes de desmielinización axonal en el tejido medular traumatizado. Estos hallazgos sugieren un importante papel de la apoptosis oligodendroglial inducida por el traumatismo en el desencadenamiento de lesiones secundarias de desmielinización, en las fases precoces tras un trauma medular severo. La posibilidad de bloquear parcialmente con metilprednisolona la apoptosis postraumática ofrece una nueva justificación para el empleo de esteroides en las fases iniciales de un traumatismo medular severo y justifica la necesidad de posteriores estudios, encaminados a un mejor conocimiento del papel que juega la apoptosis en las lesiones traumáticas del sistema nervioso.

BIBLIOGRAFÍA

- KERR J F R, WYLLIE A H, CURRIE A R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972; 26: 239-257.
- WYLLIE A H. Glucocorticoid induced thymocyte apoptosis is associated with endogenous endonuclease activation. *Nature*. 1980; 284: 555-556.
- SCHWARCH L M, OSBORNE B A. Programmed cell death, apoptosis and killer genes. *Immunol Today*. 14: 582-590.
- BEATTIE M S, FAROOQUI A A, BRESNAHAN J C. Review of current evidence for apoptosis after spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2000; 17: 915-925.
- LU J, ASHWELL K W, WAITE P. Advances in secondary spinal cord injury: role of apoptosis. *Spine*. 2000; 25: 1859-1866.
- BRUNE B, VON-KNTHEN A, SANDAU K B. Nitric oxide and its role in apoptosis. *Eur J Pharmacol*. 1998; 351: 261-272.
- CUMMINGS M C, WINTERFORD C M, WALKER N I. Apoptosis. *Am J Surg Pathol*. 1997; 21: 88-101.
- NG I, YEO T, TANG W Y, SOONG R, NG P Y, SMITH D R. Apoptosis occurs after cerebral contusion in humans. *Neurosurgery*. 2000; 46: 949-956.
- XU J, FAN G, CHEN S, WU S, XU X M, HSU C Y. Methylprednisolone inhibition of TFN-alpha expression and NF-kB activation after spinal cord injury in rats. *Brain Res Mol Brain Res*. 1998; 59: 135-142.
- LINNIK M D, ZOBRIST R H, HATFIELD M D. Evidence supporting a role for programmed cell death in focal cerebral ischemia in rats. *Stroke*. 1993; 24: 2002-2009.
- ALLEN A R. Remarks on the histopathological changes in the spinal cord due to impact. An experimental study. *J Nerv Ment Dis*. 1914; 41: 141-147.
- TATOR C H, FEHLINGS M G. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. *J Neurosurg*. 1991; 75: 15-26.
- ISAAC L, PEJIC L. Secondary mechanisms of spinal cord injury. *Surg Neurol*. 1995; 43: 484-485.
- DOHRMANN G J, WICK K M, BUEY P C. Spinal cord blood flow patterns in experimental traumatic paraplegia. *J Neurosurg*. 1973; 38: 52-58.
- GREEN B A, WAGNER F C. Evolution of edema in the acutely injured spinal cord: a fluorescent microscopic study. *Surg Neurol*. 1973; 1: 98-101.
- LEMKE M, FADEN A I. Edema development and ion changes in rat spinal cord after impact trauma: injury dose-response studies. *J Neurotrauma*. 1990; 7: 41-54.
- KOBRINE A I, DOYLE T F, MARTINS A N. Local spinal cord blood flow in experimental traumatic myelopathy. *J Neurosurg*. 1975; 42: 144-149.
- VAQUERO J, OYA S, RAMIRO M J. Experimental traumatic effects about myelinated fibers in the spinal cord. *Invest Clin (Maracaibo)*. 1976; 17: 115-121.
- ZHANG Z, KREBS C J, GUTH L. Experimental analysis of progressive necrosis after spinal cord trauma in the rat: etiological role of the inflammatory response. *Exp Neurol*. 1997; 143: 141-152.
- ZURITA M, OYA S, MORALES C, LÓPEZ J G, CEVALLOS C, VAQUERO J. Effects of dexamethasone administration on the posttraumatic demyelination in an experimental model of spinal cord contusion. En: *Polytraumatized*. Madrid: MAPFRE Medicina, 1994; 343-349 [In Spanish]
- ZURITA M, VAQUERO J, ZURITA I. Presence and significance of CD-95 (Fas/Apo1) expression after spinal cord injury. *J Neurosurg (Spine 2)*. 2001; 94: 257-264.
- YOUNG W. The role of calcium in spinal cord injury. *CNS Trauma*. 1985; 2: 109-114.
- BRAUGHLER J M, HALL E D. Central nervous system trauma and stroke. I. Biochemical considerations for oxygen radical formation and lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med*. 1989; 6: 289-301.
- PANTER S S, YUM S W, FADEN A I. Alteration in extracellular amino acids after traumatic spinal cord injury. *Ann Neurol*. 1990; 27: 96-99.
- HAMADA Y, IKATA T, KATOH S, TSUCHIYA K, NIWA M, TSUTSUMISHITA Y, FUKUZAWA K. Roles of nitric oxide in compression injury of rat spinal cord. *Free Radical Biology & Medicine*. 1996; 20: 1-9.
- SPRINGER J E, AZBILL R D, KNAPP P E. Activation of the caspase-3 apoptotic cascade in traumatic spinal cord injury. *Nat Med*. 1999; 5: 943-946.
- CROWE M J, SHUMANN S L, MASTERS J N, BRESNAHAN J C, BEATTIE M S. Morphological evidence suggesting apoptotic nuclei in spinal cord injury. *Soc Neurosci Abstr*. 1995; 21: 232.
- KATOH K, IKATA T, KATOH S, HAMADA Y, NAKAUCHI K, SANO T, NIWA M. Induction and its spread of apoptosis in rat spinal cord after mechanical trauma. *Neurosci Letters*. 1996; 216: 9-12.
- EMERY E, ALDANA P, BUNGE M B, PUCKETT W, SRINIVASAN A, KEANE R W, BETHEA J, LEVI A D. Apoptosis after traumatic human spinal cord. *J Neurosurg*. 1998; 89: 911-920.
- CROWE M J, BRESNAHAN J C, SHUMAN S L, MASTERS J N, BEATTIE M S. Apoptosis and delayed degeneration after spinal cord injury in rats and monkeys. *Nature Medicine*. 1997; 3: 73-76.
- LI G L, BRODIN G, FARROQUE M, FUNA K, HOLTZ A, WANG W L, OLSSON Y. Apoptosis and expression of Bcl-2 after compression trauma to rat spinal cord. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1996; 55: 280-289.
- LIU X Z, XU X M, HU R, DU C, ZHANG J, MCDONNOLD J W, DANG H X, WU Y J, FAN J S, JACQUIN M F, HSU C Y, CHOI D W. Neuronal and glial apoptosis after traumatic spinal cord injury. *J Neurosci*. 1997; 17: 5395-5406.
- LOU J, LENKE L G, LUDWIG F J, O'BRIEN M F. Apoptosis as a mechanism of neuronal cell death following acute experimental spinal cord injury. *Spinal Cord*. 1998; 36: 683-690.
- HARA H. Involvement of caspase on apoptosis in ischemia-induced neuronal cell death: usefulness of caspase inhibitors for strokes therapy. *Nippon Yakurigaku Zasshi*. 1999; 113: 97-111.
- LI M, ONA V O, CHEN M, KAUL M, TENNTI L, ZHANG X, STIEG P E, LIPTON S A, FRIEDLANDER R M. Functional role and therapeutic implications of neuronal caspase-1 and -3 in a mouse model of traumatic spinal cord injury. *Neurosci*. 2000; 99: 333-342.
- BRACKEN M B. Treatment of acute spinal cord injury with methylprednisolone: results of a multicenter, randomized clinical trial. *J Neurotrauma*. 1991; 8 (Suppl 1): S47-S52.
- BRACKEN M B, ALDRICH E F, HERR D L, HITCHON P W, HOLFORD T R, MARSHALL L F, NOCKELS R P, PASCALE M B, SHEPARD M J, SONNTAG V K, WINN H R, YOUNG W. Clinical measurement statistical analysis, and risk-benefit: controversies from trials of spinal injury. *J Trauma*. 2000; 48: 558-561.

38. BRACKEN M B, SHEPARD M J, COLLINS W F, HOLFORD T R, BASKIN D S, EISENBERG H M, FLAMM E, LEO-SUMMERS, MAROON J, MARSHALL L F, PEROT P L, PIEPMEIER J, SONNTAG V K H, WAGNER F C, WILBERGER J E, WINN H R, YOUNG W. Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data. *J Neurosurg.* 1992; 76: 23-31.

39. BRACKEN M B, SHEPARD M J, COLLINS W F, HOLFORD T R, YOUNG W, BASKIN D S, EISENBERG H M, FLAMM E, LEO-SUMMERS L, MAROON J, MARS-HALL L F, PEROT P L Jr, PIEPMEIER J, SONNTAG V K H, WAGNER F C, WILBERGER J E, WINN H R. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med.* 1990; 322: 1405-1411.

40. KANELLOPOULOS G K, KATO H, WU Y, DOUGENIS D, MACKAY M, HSU C Y, KOUCHOUKOS N T. Neuronal cell death in the ischemic spinal cord: the effect of methylprednisolone. *Ann Thorac Surg.* 1997; 64: 1279-1286.

41. FRANKFURT O S, ROBB J A, SUGARBAKER E V, VILLLA L. Monoclonal antibody to single-stranded DNA is a specific and sensitive cellular marker of apoptosis. *Exp Cell Res.* 1996; 226: 387-397.

42. FERLINI C, KUNKL A, SCAMBIA G, FATTOROSI A. The use of apocastin in identifying early apoptosis. *J Immunol Methods.* 1997; 205: 95-101.

43. TSAI Y M, ANSEVIN A T, HNILICA L S. Association of tissue-specific histones with deoxyribonucleic acid. Thermal denaturation of native, partially dehistonized and reconstituted chromatin. *Biochemistry.* 1989; 14: 1257-1265.

44. ZUNINO S J, SINGH M K, BASS J, PICKER L J. Immunodetection of histone epitopes correlates with early stages of apoptosis in activated human peripheral T-lymphocytes. *Am J Pathol.* 1996; 149: 653-663.

45. HALL E D, DANIEL L W, BRAUGHLER J M. Effects of a single large dose of methylprednisolone sodium succinate on experimental posttraumatic spinal cord ischemia. *J Neurosurg.* 1984; 61: 124-130.

46. HALL E D, BRAUGHLER J M. Glucocorticoid mechanisms in acute spinal cord injury: a review and therapeutic rationale. *Surg Neurol.* 1982; 18: 320-327.

47. YOON D H, KIM Y S, YOUNG W. Therapeutic time window for methylprednisolone in spinal cord injured rat. *Yonsei Med J.* 1999; 40: 313-320.

48. BLIGHT A. Spinal cord injury models: Neurophysiology. *J Neurotrauma.* 1992; 9: 147-150.

49. BALLENTINE J D. Pathology of experimental spinal cord trauma. I. The necrotic lesion as a function of vascular injury. *Lab Invest.* 1978; 39: 236-253.

50. YONG C, ARNOLD P M, ZOUBINE M N, CITRON B A, WATANABE I, BERMAN N E, FESTOFF B W. Apoptosis in cellular compartments of rat spinal cord after severe contusion injury. *J Neurotrauma.* 1998; 15: 459-472.

51. TACCONI T. Neuronal death: is there a role for astrocytes. *Biochem Res.* 1998; 23: 759-765.

52. OSTERHOLM J L, MATHEWS G J. Altered metabolism following experimental spinal cord injury. Part I: Protection against traumatic spinal cord hemorrhagic necrosis by norepinephrine synthesis blockade with alpha-methyltyrosine. *J Neurosurg.* 1972; 36: 386-394.

53. OSTERHOLM J L, MATHEWS G J. Altered metabolism following experimental spinal cord injury. Part II: Protection against traumatic spinal cord hemorrhagic necrosis by norepinephrine synthesis blockade with alpha-methyltyrosine. *J Neurosurg.* 1972; 36: 395-401.

54. HALL E D. The neuroprotective pharmacology of methylprednisolone. *J Neurosurg.* 1992; 76: 13-22.

55. OGATA T, NAKAMURA Y, TSUJI K, SHIBATA T, KATAOKA K. Steroid hormones protect spinal cord neurons from glutamate toxicity. *Neuroscience.* 1993; 55: 445-449.

56. DEMOPOULOS H B, MILVY P, KAKARI S, RANSOHOFF J. Molecular aspects of membrane structure in cerebral edema. En: J H Reulen, K. Schuermann (eds), *Steroids and Brain edema.* New York: Springer, 1973; 29-39.

57. DEMOPOULOS H B, FLAMM E S, SELIGMAN M L, PIETRONIGRO D D, TOMASULA J, DECRESCITO V. Further studies on free-radical pathology in the major central nervous system disorders: effects of very high doses of methylprednisolone on the functional outcome, morphology and chemistry of experimental spinal cord impact injury. *Can J Physiol Pharmacol.* 1982; 60: 1415-1424.

58. KOC P K, AKDEMIR H, KARAKÜÇÜK E I, ÖKTEM I S, MENKÜ A. Effect of methylprednisolone, tirilazad mesylate and vitamin E on lipid peroxidation after experimental spinal cord injury. *Spinal Cord.* 1999; 37: 29-32.

59. ANDERSON D K, SAUNDERS R D, DEMEDIUK P, DUGAN L L, BRAUGHLER J M, HALL E D, MEANS E D, HORROCKS L A. Lipid hydrolysis and peroxidation in injured spinal cord: partial protection with methylprednisolone or vitamin E and selenium. *Cent Nerv Syst Trauma.* 1985; 2: 257-267.

60. SLATER A F, NOBEL S I, ORRENIUS S. The role of intracellular oxidants in apoptosis. *Biochem Biophys Acta.* 1995; 1271: 59-62.

61. BENTON R L, ROSS C D, MILLER K E. Spinal taurine levels are increased 7 and 30 days following methylprednisolone treatment of spinal cord injury in rats. *Brain Res.* 2001; 893: 292-300.

62. BARTHOLDI D, SCHWAB M E. Methylprednisolone inhibits early inflammatory processes but no ischemic cell death after experimental spinal cord lesion in the rat. *Brain Res.* 1995; 672: 177-186.

63. ZURITA M, VAQUERO J, OYA S, MORALES C. Dexamethasone decreases apoptosis-related cell death after spinal cord injury. *J Neurosurg (Spine).* In press.

64. BRANDOLI C, SHI B, PFLUG B, ANDREWS P, WRATHALL J R, MOCHETTI I. Dexamethasone reduces the expression of p75 neurotrophin receptor and apoptosis in contused spinal cord. *Brain Res Mol Brain Res.* 2001; 87: 61-70.

Gestación y trabajo: protocolización de la asistencia a la trabajadora embarazada en Salud Laboral. II. Protocolo de revisión médico-laboral de la trabajadora embarazada

Pregnancy and work: occupational health procedure for pregnant women at work. II. Occupational health procedure for pregnant women

¹ Departamento de Prevención Opel España
² Especialista en Obstetricia y Ginecología Hospital Miguel Servet
³ Escuela Profesional de Medicina del Trabajo
⁴ Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria
⁵ FREMAP
⁶ Instituto de Ergonomía MAPFRE, S.A. Zaragoza

Bascuas Hernández J. ¹
 Alcalde Lapiedra V. ¹
 Sánchez Rubio J. ²
 Sánchez Rubio A. ³
 Rodrigo de Francia A. ⁴
 Vispe Román C. ⁵
 Álvarez Zárate J. M. ⁶
 Cegoñero de Sus M. ¹

RESUMEN

En esta segunda parte proponemos un procedimiento de actuación para facilitar la protección de la mujer trabajadora durante la gestación y el período de lactancia. Para ello y basados en los aspectos legales y científicos ya comentados en la primera parte de esta publicación, presentamos una guía para la observación del puesto de trabajo en la que se recogen los diferentes agentes que pueden estar presentes en la actividad laboral, ya sean de tipo químico, físico, biológico o ergonómico y que, en un momento dado, pueden convertirse en factores de riesgo para la trabajadora embarazada. Esta guía se complementa con un modelo de historia clínico-laboral que permite registrar aquellos factores, tanto intrínsecos como extrínsecos, que de alguna manera pueden interferir durante el período de gestación y/o el de lactancia. Este modelo de historia, fruto de la colaboración entre diferentes especialidades (obstetricia y ginecología, medicina familiar y comunitaria y medicina del trabajo), pretende servir de nexo de unión entre éstas con el fin de intervenir de manera adecuada en la protección de la mujer embarazada dentro del ámbito de la salud laboral.

Palabras clave: Medicina del trabajo, reubicación, vigilancia de la salud, gestación, reproducción humana, factores de riesgo, trabajador especialmente sensible.

Bascuas Hernández J, Alcalde Lapiedra V, Sánchez Rubio J, Sánchez Rubio A, Rodrigo de Francia A, Vispe Román C, Álvarez Zárate J M, Cegoñero de Sus M
 Gestación y trabajo: protocolización de la asistencia a la trabajadora embarazada en Salud Laboral. II. Protocolo de revisión médico-laboral de la trabajadora embarazada *Mapfre Medicina.* 2004; 15: 101-111

Correspondencia:
 J. M. Álvarez Zárate
 Instituto de Ergonomía
 Apartado 2201
 50080 Zaragoza

ABSTRACT

In this second section we propose a procedure to facilitate the safety of the female worker during her pregnancy and breast feeding period. Therefore, based on the legal and scientific aspects discussed in the first section of this publication, we present a guide for the analysis of a work station that gathers the different agents that can be present in work activities such as chemical, physical, biological or ergonomically and that, in a given time, can become risk factors for a pregnant worker. This guide includes a health-work history form that allows to register intrinsic and extrinsic factors that may interfere during the period of gestation and/or the breast feeding period. This history form is the result of the collaboration between different fields (obstetrics and gynecology, family and community medicine and labor medicine) that pretends to be the link among them so that the intervention is an adequate one in the safety of a pregnant woman within the area of occupational health.

Key words: Occupational health, restricted worker placement, health care, pregnancy, human reproduction, occupational risk factors, restricted worker.

Bascuas Hernández J, Alcalde Lapiedra V, Sánchez Rubio J, Sánchez Rubio A, Rodrigo de Francia A, Vispe Román C, Álvarez Zárate J M, Cegoñero de Sus M
 Pregnancy and work: occupational health procedure for pregnant women at work. II. Occupational health procedure for pregnant women *Mapfre Medicina.* 2004; 15: 101-111

Fecha de recepción: 15 de noviembre de 2002

INTRODUCCIÓN

La protección de la mujer embarazada debe entenderse como una aplicación concreta del contenido de la vigilancia específica de la salud de los trabajadores. Se trata, en este caso, de asegurar que los riesgos asociados a una determinada actividad laboral no van a afectar negativamente a la salud de la embarazada, del feto o del recién nacido, y que no van a interferir en el período de lactancia. Este objetivo, como ya se ha comentado en la primera parte de esta publicación, sólo puede alcanzarse mediante el desarrollo y aplicación de unos procedimientos específicos orientados a la investigación de las condiciones de trabajo y de la situación médica la trabajadora. Desde el punto de vista práctico, estas actividades pueden integrarse en lo que denominaríamos «Protocolo de revisión médico-laboral de la trabajadora embarazada».

El objetivo de esta segunda parte es presentar una forma de actuación en la que hemos pretendido reunir todos aquellos aspectos que, tanto desde el punto de vista legal como científico, se consideran fundamentales para asegurar la protección de las trabajadoras que se encuentran en período de gestación. Se trata pues, de realizar un análisis conjunto de una serie de parámetros para poder llegar a decidir, desde un punto de vista práctico, si una trabajadora puede o no realizar una determinada actividad laboral.

Como se ha visto en la primera parte de esta publicación, esta forma de actuar se fundamenta

en la aplicación paralela del resultado de la evaluación de riesgos y del obtenido a partir del conocimiento de la historia médico-obstétrico-laboral.

Mediante la evaluación de riesgos, podremos identificar y cuantificar los riesgos para, de manera paralela, conocer a partir de la historia médica, cuál es la verdadera exposición a los mismos. De esta manera, podremos caracterizar específicamente el riesgo para una trabajadora dada y determinar cuáles deben ser las medidas a tomar para su protección (Figura 1).

Para el estudio de las condiciones de trabajo, proponemos una guía para observación del puesto de trabajo que, como sucede con la mayoría de ellas, debería ser adaptada al tipo de actividad laboral para la que se aplique, eliminando aquellos aspectos que se encuentren fuera de contexto o introduciendo otros que pudieran resultar más necesarios. En la guía se hace referencia a los diferentes agentes que pueden estar presentes en la actividad laboral, ya sean de tipo químico, físico, biológico o ergonómico y que, en un momento dado, pueden convertirse en factores de riesgo para la trabajadora embarazada.

AGENTES QUÍMICOS

Los aspectos relativos a estos agentes ya han sido comentados en la primera parte de la publicación, incluyéndose algunas de las características fundamentales de los mismos en relación a

su efecto sobre la reproducción humana, así como determinada información relativa a sistemas en los que nos podemos apoyar para su clasificación. En base a la bibliografía consultada, podemos tipificar a estos agentes como: agentes de alto, medio y bajo riesgo y agentes de los que no se conoce riesgo asociado. Alguno de estos sistemas (REPROTEXT®), además de clasificar a las sustancias químicas en función del riesgo que conlleva su exposición, propone medidas para disminuirla o eliminarla (1, 2) (Figura 2).

AGENTES BIOLÓGICOS

Se considera que la presencia de todo agente infeccioso perteneciente a los grupos de riesgo 2, 3 y 4, debe entenderse como de riesgo, excepción hecha de aquellos casos en los que exista información suficiente relativa a una situación de inmunización suficiente.

AGENTES FÍSICOS

En base a los conocimientos científicos actuales y a la normativa vigente, podemos determinar qué agentes físicos debemos considerar de alto riesgo para la trabajadora embarazada; así ocurre con las radiaciones ionizantes, las actividades laborales desarrolladas en situación prolongada de frío o calor extremo y aquellas otras que conlleven riesgo de choque.

Respecto a las primeras, se considera que la exposición media anual durante cinco años para cualquier trabajador no debe exceder 20 mSv por año, no pudiendo ser superior a 50 mSv en ningún año. El límite de exposición para una mujer

en situación de procrear es de 13 mSv en un trimestre (4, 5) y las condiciones de trabajo serán tales que la dosis equivalente del feto no supere 1 mSv durante todo el embarazo. Es preciso informar sobre la necesidad de comunicar lo más rápidamente posible la situación de embarazo a fin de proceder a poner en marcha las medidas de protección. Igualmente, es necesario tener en cuenta la posible exposición del recién nacido a través de la leche materna. Por todo ello, los procedimientos de trabajo deben diseñarse de modo que eviten toda exposición de la embarazada a las radiaciones ionizantes.

Respecto a las radiaciones no ionizantes, si bien no pueden considerarse en conjunto de alto riesgo, sí es aconsejable reducir al mínimo la exposición evitando aquellas actividades asociadas a tratamientos con onda corta, vulcanización de adhesivos y soldadura de plásticos.

En caso de exposición a ruido hay que tener presente que la exposición prolongada del feto a niveles de ruido elevados durante la gestación puede afectar posteriormente al oído del niño ya que la utilización por parte de la madre de protección auditiva no representa protección para el feto. Si bien se considera como nivel de ruido aceptable 80 dBA cada ocho horas diarias, entendemos como alto riesgo la exposición a niveles superiores a 85 dBA cada ocho horas diarias (6).

No hay datos respecto a que la exposición al ruido o a las radiaciones no ionizantes sea más problemática durante el período de lactancia.

La exposición prolongada a vibraciones de baja frecuencia y cuerpo entero puede conllevar riesgos tanto para la embarazada como para el feto (5, 7, 8) por lo que deberían ser consideradas de alto riesgo. En base a la Directiva 2002/44 de 25 de junio de 2002 sobre las disposiciones mínimas de seguridad y de salud relativas a la exposición de los trabajadores a los riesgos derivados de las

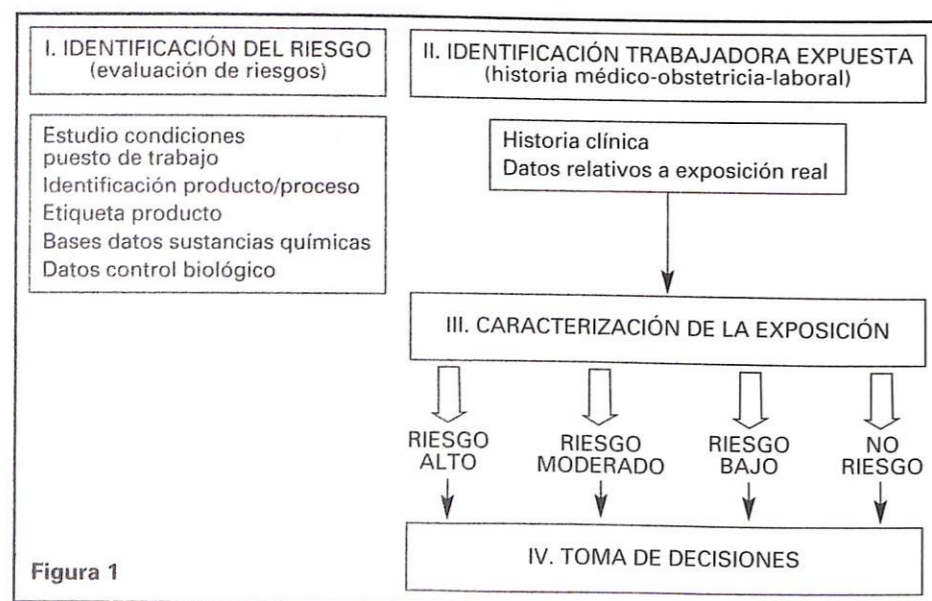


Figura 1

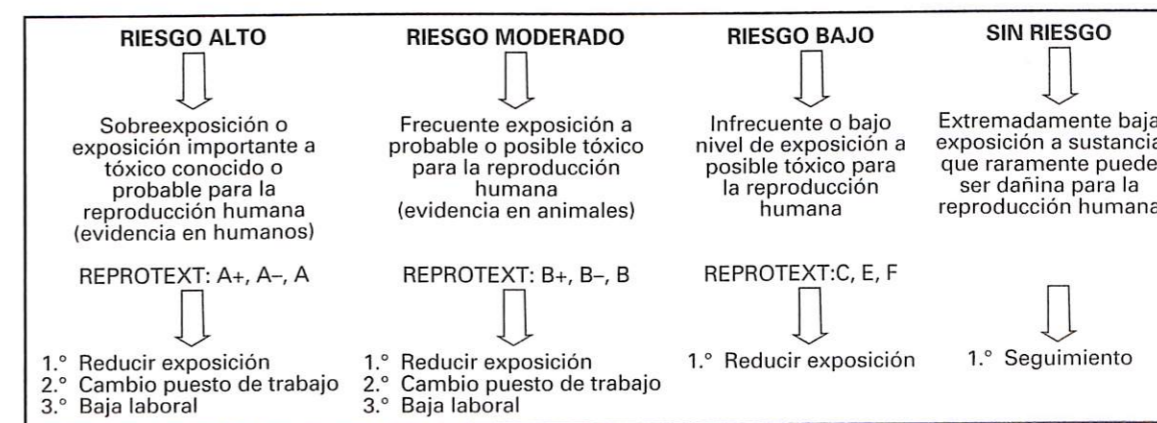


Figura 2

vibraciones, se puede determinar que el valor de exposición diaria normalizado para vibraciones de cuerpo entero y para un período de referencia de ocho horas que da lugar a una acción, es de 0,5 m/s² (siendo el valor límite para el mismo período de 1,15 m/s²) (8). En cuanto a las trabajadoras en período de lactancia no se ha observado que deban evitar actividades asociadas a este agente, si bien se recomienda mantener ciertas precauciones en el período inmediatamente posterior al parto, sobre todo cuando las vibraciones pueden afectar a la parte inferior del cuerpo.

Determinadas actividades como las asociadas a sobrepresión elevada se consideran también de alto riesgo para la embarazada, no así para la trabajadora que haya dado a luz recientemente o se encuentre en período de lactancia (5).

FACTORES ERGONÓMICOS

Respecto a determinados factores relacionados con la ergonomía del puesto de trabajo, no podemos aportar criterios tan determinantes como ocurre con los agentes químicos, físicos o biológicos, ya que será fundamentalmente la relación entre éstos y la situación médica-obstétrica de la embarazada la que determinará si cierta actividad

laboral es adecuada. Si con los conocimientos científicos actuales es difícil determinar los «requerimientos límite» para una persona sana, más aún puede resultar para un trabajador «especialmente sensible» como es el caso de la trabajadora embarazada. Hay que tener en cuenta además que los factores ergonómicos no actúan de manera individualizada sobre la persona sino que se solapan, de tal manera que la carga ergonómica total viene a resultar de la conjunción de diversos factores. Es por ello que consideramos de gran importancia la realización de un correcto análisis médico-obstétrico, ya que idénticas actividades en idénticas fases de la gestación pueden o no ser llevadas a cabo por distintas trabajadoras en dependencia de las características de éstas. Esto refuerza la idea de la necesidad de la revisión médico-laboral personalizada. Por ello, y a modo de guía, se pueden tener en cuenta las recomendaciones que la American Medical Association Council on Scientific Affairs (9) realiza a propósito de determinadas exigencias funcionales en virtud de la semana de gestación (Tabla I).

En general, puede suponer riesgo para la embarazada, la realización de actividades que se realizan en espacios reducidos, en altura, que requieran equilibrio, que exijan un elevado consumo energético, que obliguen a esfuerzos repetidos (10) de cierta magnitud, que conlleven el mante-

nimiento prolongado de la misma postura, aislamiento, etc.

De la misma manera, es preciso considerar que la trabajadora embarazada puede tener una mayor dificultad para realizar tareas como subir escaleras, mantener posturas estáticas durante largo tiempo, manejar cargas pesadas o incluso realizar las tareas domésticas. En consecuencia, se debe intentar eliminar o reducir la carga de trabajo, especialmente en lo que se refiere a posturas forzadas y manejo de cargas, disminuir el tiempo de exposición a trabajos pesados y regular de manera adecuada las pausas de trabajo. También es preciso favorecer la incorporación a tareas que permitan los cambios de postura, evitando permanecer en bipedestación o sedestación más de tres horas seguidas (11).

En cuanto al manejo de cargas, hay diferentes criterios límite pero, independientemente de que cada caso debe ser analizado de manera individualizada, consideramos que la trabajadora embarazada no debe manejar cargas cuyo peso sea superior a 11 kg (12). Respecto a otras situaciones que requieren la aplicación de fuerza, se deberían evitar las acciones de arrastre y aquellas de empuje que superen los 8 kg (13). De la misma manera es preciso considerar que estas medidas pueden resultar beneficiosas para la mujer que haya dado a luz recientemente y a aplicar en el caso que la situación médica de la trabajadora así lo requiera.

OTROS ASPECTOS DE CARÁCTER GENERAL

Respecto a otras situaciones (turnicidad, trabajo nocturno, régimen de pausas) en las que se puede ver inmersa la trabajadora en período de gestación, no existen criterios límite aunque puede ser necesario evitar el trabajo nocturno (cuando a juicio del médico, pueda perjudicar la salud de la embarazada, del feto o interferir negativamente en el período de lactancia) o regular de manera adecuada la relación actividad/pausa. En este último caso, tampoco existen normas concretas si bien parece que una relación actividad/pausa de 6:1 puede ser considerada como ideal (14) y que no se debería estar por encima de un ratio 9:1.

OTRAS ACTIVIDADES LABORALES ASOCIADAS A RIESGO

Tal y como queda reflejado en la primera parte de esta publicación, determinados procesos in-

dustriales deben ser considerados de alto riesgo para la trabajadora embarazada y consecuentemente, deben ser evitados. Así ocurre por ejemplo, con los trabajos en atmósferas a sobrepresión elevada (locales a presión, práctica de submarinismo), trabajos en minería subterráneos, fabricación de auramina, trabajos que supongan exposición a los hidrocarburos aromáticos policíclicos presentes en el hollín, el alquitrán, la brea, el humo o los polvos de hulla, trabajos que supongan exposición al polvo, al humo o a las nieblas producidas durante la calcinación y el afinado eléctrico de las matas de níquel y procedimientos con ácido fuerte en la fabricación de alcohol isopropílico.

En cuanto al trabajo con pantallas de visualización (PVs), las precauciones a tomar no son diferentes a las necesarias para cualquier trabajador. Las embarazadas que se encuentren desempeñando tareas con PVs no están pues sujetas a ningún tipo de directriz concreta y sus puestos de trabajo podrán ser analizados siguiendo las recomendaciones establecidas en la *Guía técnica del INSHT para la evaluación y prevención de los riesgos relativos a la utilización de equipos con pantallas de visualización* o en otras publicaciones con referencia a este tema (15).

FACTORES INTRÍNSECOS

Si bien la caracterización del riesgo médico (en dependencia de la existencia de antecedentes reproductivos de riesgo, patología previa al embarazo, patología concomitante con la gestación así como de otros aspectos sociodemográficos) debe ser determinada por los especialistas correspondientes, consideramos que el médico del trabajo tiene que ser conocedor de ellos y debe recogerlos en la historia médico-obstétrica; este ha sido el motivo para su inclusión dentro de este protocolo de revisión médico-laboral. A partir de la revisión bibliográfica y según las directrices que marca el modelo vigente de ficha obstétrica en el área II de salud (16), aportamos la clasificación de diferentes patologías en virtud del riesgo que las mismas pueden provocar en la gestante (Apéndice I).

SEGUIMIENTO DURANTE EL EMBARAZO

Independientemente de los controles obstétricos que toda embarazada debe seguir, bajo la di-

TABLA I. Aspectos ergonómicos y momento de la gestación

Tarea	Puede mantenerse hasta la... semana de gestación	
Puesto de trabajo sentado	Mantenido > 4 horas	40
	Intermitente	40
Puesto de trabajo de pie	Mantenido > 4 horas	24
	Intermitente con > 30'/hora	32
	Intermitente con < 30'/hora	40
Flexionar tronco por debajo de la rodilla	Repetitivo > 10 veces/horas	20
	Intermitente a 20-22 veces/hora	28
	Intermitente < 4 veces/turno	40
Subir escaleras de mano	Repetitivo 4 o más veces por turno	20
	Intermitente < 4 veces/turno	28
Subir/bajar escaleras	Repetitivo 4 o más veces por turno	28
	Intermitente < 4 veces/turno	40
Manejo de pesos	Repetitivo < 11 kg	40
	Repetitivo 11-23 kg	24
	Repetitivo >23 kg	20
	Intermitente < 11 kg	40
	Intermitente 11-23 kg	40
	Intermitente > 23 kg	30

Tomado de: Guidelines adapted from the American Medical Association Council on Scientific Affairs, Effects of Pregnancy on Work Performance. *JAMA*, 1995; 251.

rección de los especialistas correspondientes, creemos que el médico del trabajo también debe intervenir en este aspecto ya que puede ser el primero en conocer alguno de los síntomas o signos que podríamos denominar de «alarma». Esta actuación forma parte de lo que se denomina como Vigilancia Específica de la Salud y viene a cumplir con el precepto de la considerada «monitorización continua». Si esta forma de actuar se acompaña de un intercambio de información permanente con los especialistas que siguen el curso del embarazo, tal vez nos encontremos ante la manera ideal de proteger la maternidad desde el ámbito de la salud laboral. No se trata, por tanto, de in-

terferir en la labor de otros profesionales sino de colaborar con ellos a favor de la embarazada, aportándoles una información que puede ser de gran interés. De esta manera, no solamente, pueden llegar a conocer datos concretos y objetivos respecto a los aspectos relacionados con los agentes de riesgo, sino también otros relativos a síntomas o signos que pueden aparecer durante el embarazo en un momento dado. Con objeto de facilitar al médico del trabajo su labor a la hora de decidir si es necesario recomendar la consulta con un especialista, proponemos las directrices que aparecen en la Tabla II, teniendo en cuenta que deben ser tomadas únicamente como elementos

TABLA II. Síntomas, signos y patología durante el embarazo

Síntomas		Acciones posibles	
Mareos matutinos	Fase aguda y muy intensos	Reducción horas de trabajo	Baja laboral
Vómitos	Muy intensos	Baja laboral	
Anemia	Hb < 11 g/dl y > 9 g/dl	Disminuir carga física	Baja laboral
	Hb < 9 g/dl	Baja laboral	
CIR	Moderado	Disminuir carga física	Baja laboral
	Severo	Baja laboral	
Amenaza de aborto	< 22 semanas	Baja laboral	
Amenaza de parto prematuro	< 22 semanas	Baja laboral	
Preeclampsia	Edema gestacional	Moderado	Disminuir carga física, disminuir tiempo permanencia de pie, disminuir posturas mantenidas estáticas o reducción horas de trabajo
		Severo	Baja laboral
	Proteinuria	Moderada	Disminuir carga física o reducción horas de trabajo
		Severa	Baja laboral
	HTA	Moderada	Disminuir carga física o reducción horas de trabajo
		Severa	Baja laboral
Enfermedades previas al embarazo (en el caso que durante el embarazo empeoren)	Agravación moderada	Disminuir carga física o reducción horas de trabajo	
	Agravación severa	Baja laboral	
Enfermedades que aparecen durante el embarazo	Varices	Fase aguda y molestias importantes	Disminuir tiempo permanencia de pie, disminuir posturas estáticas
	Hemorroides	Fase aguda y molestias importantes	
	Lumbalgia	Fase aguda y molestias importantes	
Embarazo múltiple		Disminuir carga física o reducción horas de trabajo, dependiendo de la necesidad.	Especial atención si tres o más fetos
Recuperación postparto reducida	Síntomas moderados	Disminuir carga física o reducción horas de trabajo	
	Síntomas severos	Baja laboral	

guía que no deben influir en una decisión distinta basada en el sentido común (17).

HISTORIA MÉDICO-OBSTÉTRICA-LABORAL

Con objeto de facilitar la recogida de la información, que opinamos debe realizarse a través de la entrevista con la trabajadora embarazada, proponemos un modelo de historia médico-laboral

que reúne todos aquellos aspectos que, a nuestro entender, deben tenerse en cuenta a la hora de determinar las acciones a tomar. Este modelo de historia consta de cinco cuerpos definidos; en el primero se hace referencia a los datos de filiación de la trabajadora, así como a otros de carácter biomédico (peso, talla, IMC).

El segundo cuerpo contiene aspectos relativos a los antecedentes médicos personales, antecedentes familiares, situación médica en el momento de la entrevista y recomendaciones obstétricas si las hubiera.

TABLA III. Factores de riesgo en la gestación

Riesgo alto		Riesgo moderado		Riesgo bajo
Cardiopatía grado III/IV	Grado III: limita actividad física de forma acentuada. Grado IV: descompensación ante cualquier actividad física	Amenaza parto pretérmino		Anomalías pélvicas
Diabetes B		Anemia	Hb < 9 g	Talla baja
HTA	HTA previa al embarazo, HTA de origen gestacional, de grado moderado o grave	Cardiopatía grado II	Limitación ligera de la actividad física	Gemelar < 36 semanas
Isoinmunización anti-D		Drogradicción/alcoholismo		Cardiopatía grado I
Patología médica asociada grave		E. prolongado > 41 semanas	Basada en seguimiento ecográfico	Falta de control gestación
Placenta previa > 37 semanas	Previa oclusiva; marginal sangrante con diagnóstico ecográfico	Endocrinopatía		Diabetes A a < 38 semanas
CIR	Diagnosticado por decalaje entre dos ecografías superior a dos semanas	Oligo/polihidramnios Por ecografía	Mala historia obstétrica	Gran múltipara
			Tres o más abortos. Mortalidad neonatal o fetal. Último parto <37 semanas. CIR previo de peso < 2.500 g	Esterilidad previa sin tratamiento
		Cesárea anterior		Fumadora
		Malformación/cirugía útero previa		Amenaza aborto
		Gemelar		Infección materna: toxoplasma, rubeola, VDRL positivo, etc
		Sospecha malformación fetal		Obesidad
		Tumor previo		Fecha último parto < 12 meses
		Diabetes A a >37 semanas		Cesárea anterior

Tomado de: Servicio de Obstetricia. Área II SALUD.

El contenido del tercer cuerpo hace referencia a los antecedentes laborales (actividades anteriores, factores de riesgo, cambios de puesto de trabajo) y a la situación laboral en la que se encuentra en el momento de la entrevista (puesto de trabajo que ocupa, factores de riesgo existentes en el mismo, tiempo que lleva desempeñándolo, turnicidad, ritmo de pausas, postura fundamental, tipo de producto y de proceso).

En el cuarto y quinto cuerpo se recoge la información relativa a los factores de riesgo a los que se encuentra expuesta la trabajadora. Unos («factores de riesgo intrínsecos») podrán ser detectados en la entrevista o a partir de la información que proporcionen los especialistas encarga-

dos del seguimiento de la gestación; otros (los denominados «factores de riesgo extrínsecos»), derivarán de los resultados de la evaluación de riesgos. La mayoría de los factores de riesgo ocupacionales que figuran en el modelo de historia deberían ser evitados por lo que en dependencia de lo expuesto en apartados anteriores serán clasificados como de alto riesgo, algunos debido a su mera presencia y otros cuando se rebasen los límites de exposición saludables.

Una vez conocidos todos los datos estaremos en condiciones de determinar las acciones a tomar ante una trabajadora embarazada, tal y como se muestra en la Figura 3.

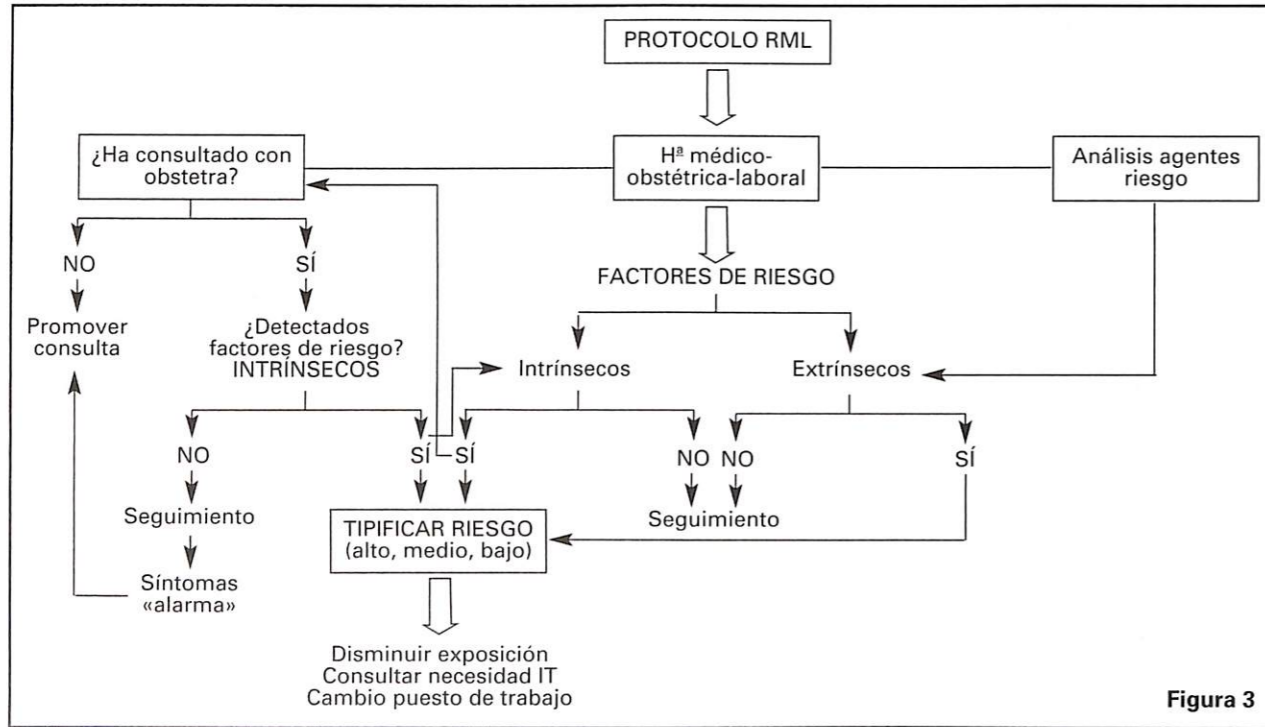


Figura 3

Actividad	Duración
F. riesgo	F. riesgo
CPT (motivo)	Desde hace
Puesto de trabajo	F. riesgo
Turnos: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> N	
Pausas:	
Horas/semana:	
<input type="checkbox"/> Sentado <input type="checkbox"/> De pie <input type="checkbox"/> Cambios postura <input type="checkbox"/> Caminando	
Producto:	
Proceso:	

Enf. importantes padres/hermanos:	Recomendaciones obstétricas:
Enf. hereditarias/malformaciones:	
Síntomas achacables al trabajo:	
Toxicomanías:	
Gestaciones múltiples:	
Causas:	
Curso gestaciones anteriores:	
Consejos obstétricos:	
Patología actual:	
Riesgo patología actual: <input type="checkbox"/> Elevado <input type="checkbox"/> Medio <input type="checkbox"/> Bajo o inexistente	
Fármacos:	
Control gestacional: Periodicidad: _____ Último control: _____	
Fecha probable de parto: _____	
Síntomas que atribuye al trabajo:	
<input type="checkbox"/> Tabaco: n.º cig./día _____ desde hace _____	
<input type="checkbox"/> Alcohol: gramos/semana _____ desde hace _____	
<input type="checkbox"/> Otros:	
Ritmo actividad física, deportiva:	

Factores de riesgo extrínsecos (ocupacionales)	
Químicos	Físicos
<input type="checkbox"/> Sustancias R <input type="checkbox"/> Mercurio y derivados <input type="checkbox"/> Plomo y derivados <input type="checkbox"/> Monóxido de carbono <input type="checkbox"/> Antimitóticos <input type="checkbox"/> Gases anestésicos <input type="checkbox"/> Benceno, tolueno <input type="checkbox"/> Otros disolventes <input type="checkbox"/> Otras sustancias	<input type="checkbox"/> Choques <input type="checkbox"/> Vibraciones <input type="checkbox"/> Ruido <input type="checkbox"/> R. ionizantes <input type="checkbox"/> R. no ionizantes <input type="checkbox"/> Frio/calor extremos <input type="checkbox"/> Manejo de cargas <input type="checkbox"/> Posturas forzadas <input type="checkbox"/> Sobrepresión atm. Otros:
Bióticos	Condiciones de T.
<input type="checkbox"/> CMV <input type="checkbox"/> VHB <input type="checkbox"/> VIH <input type="checkbox"/> Parvovirus <input type="checkbox"/> Rubeola <input type="checkbox"/> Toxoplasma <input type="checkbox"/> Varicela Otros:	<input type="checkbox"/> Turnicidad <input type="checkbox"/> T. nocturno <input type="checkbox"/> T. en altura <input type="checkbox"/> T. en equilibrio <input type="checkbox"/> T. en aislamiento <input type="checkbox"/> Escaleras, rampas <input type="checkbox"/> Espacio reducido <input type="checkbox"/> Carga mental Otros:
Factores de riesgo intrínsecos	
Demográficos	Antecedentes reprod.
<input type="checkbox"/> Embarazo actual <input type="checkbox"/> HTA <input type="checkbox"/> G. gemelar/múltiple <input type="checkbox"/> Hemorragia genital <input type="checkbox"/> CIR <input type="checkbox"/> I. urinaria recurr. <input type="checkbox"/> Pat. médica grave <input type="checkbox"/> Amenaza pretérmino <input type="checkbox"/> Anemia grave <input type="checkbox"/> Placenta previa <input type="checkbox"/> Oligoamnios <input type="checkbox"/> Polihidramnios Otros:	<input type="checkbox"/> DM <input type="checkbox"/> Cardiopatía <input type="checkbox"/> Nefropatía <input type="checkbox"/> HTA <input type="checkbox"/> Epilepsia <input type="checkbox"/> Hepatopatía <input type="checkbox"/> Enf. autoinmune <input type="checkbox"/> Enf. psiquiátrica <input type="checkbox"/> Insuf. respiratoria <input type="checkbox"/> Asma bronquial <input type="checkbox"/> VIH <input type="checkbox"/> Tromboembolias Otros:
<input type="checkbox"/> Edad > 35 <input type="checkbox"/> IMC > 29 <input type="checkbox"/> IMC < 20 <input type="checkbox"/> Tabaquismo <input type="checkbox"/> Alcoholismo <input type="checkbox"/> Drogadicción Otros:	<input type="checkbox"/> Abortos repetición <input type="checkbox"/> Antec. pretérmino <input type="checkbox"/> Antec. CIR <input type="checkbox"/> Antec. feto muerto <input type="checkbox"/> Antec. feto def. cong. <input type="checkbox"/> Hijo lesión neuro. <input type="checkbox"/> Cirugía uterina <input type="checkbox"/> Incomp. cervical <input type="checkbox"/> Malform. uterina Otros:

Puesto de trabajo: _____ Descripción de la tarea: _____ EPIs: _____

CONDICIONES GENERALES

Turno fijo M T N
 Rotación turnos _____
 Tiempo de trabajo _____
 Horas/día: _____
 Horas/semana: _____

Trabajo en altura
 Trabajo en aislamiento
 Requiere equilibrio
 Espacios reducidos

Servicios higiénicos no adecuados
 Zonas de descanso inexistentes
 No formación/información riesgos
 Zona de fumadores inexistente

AGENTES FÍSICOS	AGENTES QUÍMICOS	AGENTES BIOLÓGICOS	ERGONOMÍA
<input type="checkbox"/> Choques <input type="checkbox"/> Vibraciones > 0,5 m/s ² <input type="checkbox"/> Nivel ruido _____ Picos ruido _____ <input type="checkbox"/> Radiación ionizante: Tipo _____ Actividad fuente _____ Distancia emisor _____ Duración exposición _____ Dosis recibida _____ Protección _____ <input type="checkbox"/> Dosis acumulada _____ <input type="checkbox"/> Radiación no ionizante Tipo _____ Duración _____ Temperatura _____ Consumo energético _____ <input type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/> Medio <input type="checkbox"/> Bajo <input type="checkbox"/> Atmósfera a sobrepresión Medidas preventivas existentes: _____	Producto: _____ <input type="checkbox"/> VHB Sustancia: _____ <input type="checkbox"/> Parvovirus <input type="checkbox"/> Rubeola <input type="checkbox"/> Toxoplasma Tipo de exposición: _____ Tiempo de exposición (% jornada) _____ Duración exposición (años) _____ Frecuencia exposición: _____ Procedimiento de trabajo: _____ Medidas preventivas existentes: _____	Agente biológico probable: <input type="checkbox"/> CMV Levantamientos (minutos) _____ <input type="checkbox"/> VIH <input type="checkbox"/> Condiciones manejo no aceptables <input type="checkbox"/> Empuje/tracción Fuerza empuje _____ <input type="checkbox"/> Varicela <input type="checkbox"/> Otros: _____ <input type="checkbox"/> Posible diseminación del material <input type="checkbox"/> Grandes desplazamientos Vía penetración: _____ Frecuencia exposición: _____ Procedimiento de trabajo: _____ Medidas preventivas existentes: _____	<input type="checkbox"/> Manejo cargas Peso carga _____ Horas/día _____ <input type="checkbox"/> Posturas forzadas columna lumbar <input type="checkbox"/> Posturas forzadas extremidades sup. <input type="checkbox"/> Posturas forzadas extremidades inf. metros/hora _____ km/día _____ <input type="checkbox"/> No posible cambio postura Duración misma postura _____ <input type="checkbox"/> Acciones repetitivas EESS con fuerza <input type="checkbox"/> Acciones repetitivas EESS sin fuerza <input type="checkbox"/> Postura mantenida EESS con fuerza <input type="checkbox"/> Postura mantenida EESS sin fuerza Medidas preventivas existentes: _____

BIBLIOGRAFÍA

1. REPRORISK SYSTEM. Micromedex, Inc., Englewood, Colorado (volume 99), 1999.
2. DROZOWSKY S L, WHITTAKER S G. *Workplace hazards reproductive and development: A resource for workers, employers, health care providers and health and safety personnel*. Olympia, 1999.
3. Convenio OIT n.º 103. *Protección de la maternidad*.
4. CAVAS MARTÍNEZ F. *Maternidad y Salud Laboral. Salud y Trabajo*. 1996; 113: 5-13.
5. Comunicación de la comisión sobre las directrices para la evaluación de los agentes químicos, físicos y biológicos, así como los procedimientos industriales considerados como peligrosos para la salud o la seguridad de la trabajadora embarazada, que haya dado a luz o en de lactancia (*Directiva 92/85/CEE del Consejo*). Comisión de las Comunidades Europeas. Bruselas 05.10.2000. COM (2000) 466 final.
6. American Academy of Pediatrics. Comité on environmental health. *Pediatrics*. 1997; 100: 4.
7. OIT. La salud y la seguridad en el trabajo. Los riesgos para la función reproductora del hombre y la mujer en el lugar de trabajo. OIT, 2002.
8. Directiva 2002/44. *Disposiciones mínimas en salud y seguridad relativas a la exposición de los trabajadores a los riesgos derivados de los agentes físicos (vibraciones)*.
9. Guidelines adapted from the American Medical Association Council on Scientific Affairs. Effects of Pregnancy on Work Performance. *JAMA*. 1995; 251: 15-17.
10. OSHA Final Ergonomics Program Standard. November 2000.
11. NICHOLLS J A. Posture performance and discomfort in pregnancy. *Applied Ergonomics*. 1995; 26 (2): 129-133.
12. LINDA M. Tapp. Potential hazards and key safeguards. *Ergonomics*. 2000 Aug; 29-32.
13. Programa de Ergonomía General Motors Europe. *Ergonomics Criteria*. 1996.
14. COLOMBINI D. An observational method for classifying exposure to repetitive movements of the upper limbs. *Ergonomics*. 1998; 41 (9): 1261-1289.
15. BASCUAS J, et al. Guía para la aplicación de criterios ergonómicos en puestos de trabajo con pantallas de visualización. *MAPFRE Seguridad*. 2001; 83: 21-31.
16. *Factores de riesgo en gestación*. SALUD Servicio de Obstetricia Área II.
17. Guidelines concerning Measures to be taken by employers in order that pregnant and postpartum womwn workers may folow guidance based on health guidance or medical examinations. (Ministry of Labour Notice N.º 105 of Sept 25, 1997). May 2001 DOE/NV/11718-440.

Otras fuentes bibliográficas consultadas

Guía para de buenas prácticas para la mejora de la seguridad y la salud en el trabajo por razones de reproducción y maternidad. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, mayo 2002.
Reglamento sobre protección sanitaria contra radiaciones ionizantes. RD 783/2001.
Protocolo de vigilancia sanitaria específica. Agentes citotóxicos. Ministerio de Sanidad y Consumo.
Protocolo de vigilancia sanitaria específica. Óxido de etileno. Ministerio de Sanidad y Consumo.
Protocolo de vigilancia sanitaria específica. Radiaciones ionizantes. Ministerio de Sanidad y Consumo.

Terapia Ocupacional en el estado vegetativo y de mínima conciencia: estimulación sensorial

Occupational Therapy in vegetative and minimally conscious states: sensory stimulation

¹ Departamento de Rehabilitación Funcional

² Departamento de Neuropsicología

Hospital de Neurorehabilitación

Instituto Guttmann

Badalona (Barcelona)

Sanz S.¹

De Pobes A.¹

Bové M. P.¹

Tàsies S.¹

Andrés B.¹

Noguera A. M.¹

Soriano M.¹

Roig M. T.²

RESUMEN

El objetivo fundamental de este trabajo ha consistido en registrar los cambios en las respuestas de los pacientes con traumatismo craneoencefálico grave, tratados mediante estimulación sensorial, valorar la sensibilidad a los cambios de las diferentes escalas de valoración administradas (*The Rancho Los Amigos Level of Cognitive Function*—RLA—, Disability Rating Scale—DRS— y Coma/Near Coma Scale—CNCS—) y observar si es posible establecer un valor pronóstico con dichas escalas. Se aplicó un diseño cuasi experimental con medidas pre y post en un solo grupo. Se incluyeron 13 casos. Se les administraron las escalas de valoración al inicio, durante (quincenalmente), y al final del período de recogida de datos (17 semanas). El tratamiento consistió en sesiones diarias (30 minutos) de estimulación sensorial llevadas a cabo por una terapeuta ocupacional.

Resultados: Las tres escalas resultaron útiles en la valoración de este tipo de pacientes, siendo la CNCS la más sensible atendiendo al porcentaje de mejoría y proporcionando información sobre posible pronóstico a lo largo del estudio.

Palabras clave: Traumatismo craneoencefálico, estado vegetativo, estado de mínima conciencia, estimulación sensorial, terapia ocupacional, escalas de valoración, pronóstico.

Sanz S, De Pobes A, Bové M P, Tàsies S, Andrés B, Noguera A M, Soriano M, Roig M T
Terapia Ocupacional en el estado vegetativo y de mínima conciencia: estimulación sensorial
Mapfre Medicina, 2004; 15: 112-117

ABSTRACT

The main objective in this study has been to register the changes in the responses obtained from patients with severe traumatic brain injured treated by sensory stimulation, to evaluate the sensitivity to change to various assessments used [*The Rancho Los Amigos Level of Cognitive Function* (RLA), Disability Rating Scale (DRS), and The Coma/Near Coma Scale (CNCS)] and to observe if it is possible to establish a prognosis with these assessments. A quasi-experimental design was used with pre- and post- measures in an unique group of 13 patients. The assessments were used before, during (every 15 days) and after the period of data collection (17 weeks). The treatment consisted of daily sessions (30 minutes) of sensory stimulation by an occupational therapist.

Results: The three assessments were useful for the evaluation of these types of patients. However, the CNCS was the most sensitive in the improvement percentage and it gave more information about possible prognosis during the study.

Key words: Traumatic brain injury, vegetative state, minimally conscious state, sensory stimulation, occupational therapy, assessments, prognosis.

Sanz S, De Pobes A, Bové M P, Tàsies S, Andrés B, Noguera A M, Soriano M, Roig M T
Occupational Therapy in vegetative and minimally conscious states sensory stimulation
Mapfre Medicina, 2004; 15: 112-117

Correspondencia:

A. de Pobes Cots
Departamento de Rehabilitación Funcional
Hospital de Neurorehabilitación
Instituto Guttmann
Camí de Can Ruti, s/n
08916 Badalona
E-mail: annapobes@hotmail.com

Fecha de recepción: 23 de septiembre de 2003

Trabajo realizado con un Ayuda de Investigación de la Fundación MAPFRE Medicina, año 2002.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha constatado un aumento en los servicios de rehabilitación de sujetos que, tras un TCE, permanecen en estado vegetativo o en estado de mínima conciencia. El Hospital de Neurorehabilitación Instituto Guttmann ha ido asumiendo este tipo de pacientes adaptando las intervenciones de los diferentes profesionales.

En la literatura referente al tema se afirma la necesidad de proporcionar un tratamiento asistencial a las personas en coma o en estado vegetativo más allá de los cuidados físicos y de enfermería, apostando por una intervención con un fin terapéutico más rehabilitador. Con este ánimo se han creado las llamadas terapias del despertar del coma, que consisten en ofrecer una estimulación externa e intensa que ayude al paciente a aumentar el nivel de alerta (1). Desde el Servicio de Terapia Ocupacional se ha apostado por comenzar a trabajar a través de estimulación sensorial.

En la estimulación sensorial se estimulan todos los sentidos (audición, visión, olfato, gusto y tacto) (1) de forma graduada y al nivel en el que el paciente pueda responder. En una misma sesión se pueden trabajar todos los sentidos (estimulación multisensorial o multimodal) o bien una sola vía sensorial (estimulación unisensorial o unimodal) (2).

Hay muchos y variados estudios que mencionan la estimulación sensorial como forma de tratamiento. La mayoría se basan en medir los cambios conductuales que aparecen en el sujeto tras la estimulación. Dentro de este grupo, encontramos autores que comparan los efectos de la estimulación multisensorial con los de la unisensorial (2-4); otros comparan los resultados de cuatro intervenciones diferentes (familiar, tradicional, semiestructurada y estructurada) (5); también hay estudios que destacan por la intensidad del tratamiento, llegando hasta un máximo de doce horas al día; por último, hay investigaciones que valoran la respuesta del sujeto según la frecuencia de ciertas conductas antes y después de la estimulación, y pretenden así, crear «perfiles» con valor pronóstico sobre su evolución (6, 7).

Otros estudios no sólo se basan en las respuestas conductuales para medir los cambios, sino que también observan los posibles cambios fisiológicos y bioquímicos (8-10).

Los datos recogidos en todas estas investigaciones no son concluyentes. Sin embargo se observan, en general, mejores resultados con la estimulación multisensorial y mediante una intervención estructurada y semiestructurada (2-5).

Otra tendencia dentro de las terapias del despertar del coma es proporcionar una regulación ambiental o regulación sensorial (11). Los partidarios de este enfoque no desprecian la estimulación sensorial propiamente, pero enfatizan la importancia de regular o controlar los estímulos que recibe el paciente durante todo el día.

La efectividad de la estimulación sensorial no está demostrada, ya que en la mayoría de casos los estudios realizados cuentan con un número reducido de pacientes y no poseen un grupo control.

En el presente trabajo nos planteamos aplicar una estimulación multisensorial estructurada a pacientes con traumatismo craneoencefálico grave y registrar la posible evolución en sus respuestas y comparar la sensibilidad a los cambios de las diferentes escalas de valoración administradas estudiando la posibilidad de establecer un valor pronóstico con dichas escalas.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue aprobado por el comité de ética asistencial del Instituto Universitario de Neurorehabilitación Guttmann.

Sujetos

Los criterios de admisión utilizados en el estudio han sido: sujetos con TCE grave cuyo nivel de respuesta en la escala *The Rancho Los Amigos Level of Cognitive Function* (RLA) (12) está comprendido entre el nivel I y el nivel IV en fase temprana.

Estudiamos una población de 14 casos, 13 de los cuales han finalizado el estudio (2 mujeres y 11 hombres); la media de edad ha sido de 28,53 años (rango = 12-59 años).

Atendiendo a la etiología del TCE, ocho sujetos habían sufrido accidentes de tráfico, tres eran consecuencia de accidentes laborales, uno sufrió un atropello y uno fue consecuencia de un accidente deportivo. El promedio en el tiempo de evolución de la lesión (desde el accidente al momento de inclusión en el estudio) ha sido de 11,30 semanas (rango = 4-21 semanas).

Valoraciones

Para realizar las valoraciones utilizamos las siguientes escalas estandarizadas:

— The Rancho Los Amigos Level of Cognitive Function (RLA) (12). Es una escala que registra el funcionamiento global cognitivo del paciente con TCE. La escala consta de ocho niveles (I-VIII) cada uno de los cuales está perfectamente definido. Los sujetos con una respuesta por debajo del nivel IV son subsidiarios de un programa de estimulación sensorial.

— Disability Rating Scale (DRS) (13). Esta escala incluye los ítems de la GCS invertidos (apertura ocular, respuesta motora y respuesta verbal), patrones cognitivos sobre autocuidado, nivel global de dependencia y capacidad de reinserción laboral. La puntuación obtenida de la suma de los ítems se localiza dentro de diez categorías comprendidas entre **No discapacidad** (puntuación mínima de 0) a **Muerte** (puntuación máxima de 30).

— Coma/Near Coma Scale (CNCS) (14). Consta de 11 ítems donde se valora la respuesta del paciente a estímulos visuales, auditivos, olfatorios, táctiles, dolorosos, así como la respuesta a órdenes y la vocalización. Según los valores obtenidos se clasifica al sujeto en cinco categorías:

No coma (0,00-0,89), **Casi coma** (0,90-2,00), **Coma moderado** (2,01-2,89), **Coma marcado** (2,90-3,49) y **Coma extremo** (3,50-4,00), siendo mejor respuesta la puntuación más baja.

De forma paralela se ha registrado diaria y cualitativamente la respuesta de los sujetos durante las sesiones de tratamiento.

Procedimiento

Todo paciente que ingresaba en el centro cumpliendo los requisitos de inclusión, se administraban el RLA, la DRS y la CNCS obteniendo así las medidas pre del estudio. Estas escalas se administraron siguiendo las instrucciones de los autores y tras un período de entrenamiento.

El tratamiento consistía en sesiones de estimulación multisensorial, con una duración de 30 minutos al día, cinco días a la semana. A lo largo del estudio se obtuvieron medidas intermedias de las tres escalas de forma periódica (quincenalmente); también se realizó un registro diario cualitativo de las respuestas de los sujetos durante las sesiones. Transcurridas las 17 semanas se obtuvieron las **medidas post**: puntuación final del RLA, la DRS, y la CNCS. En resumen, durante las 17 semanas de recogida de datos se obtuvieron 11 registros.

RESULTADOS

Hemos estudiado un total de 13 sujetos, de los cuales 6 se recuperaron del coma (Buen pronóstico: 46%) antes de las 17 semanas y 7 permanecieron en estado de coma (Mal pronóstico: 54%). Ambos grupos no presentaban diferencias estadísticamente significativas respecto al sexo: grupo de buen pronóstico (cinco hombres/una mujer), y el grupo de mal pronóstico (seis hombres/una mujer). Tampoco mostraban diferencias respecto al tiempo transcurrido desde el inicio del coma (Buen pronóstico: 9 ± 4 semanas; Mal pronóstico: 13 ± 5; *p* = 0,11). Los pacientes que presentaron buen pronóstico obtuvieron mejores puntuaciones de manera significativa en cada una de las escalas a lo largo del estudio ([CNCS, promedio de puntuaciones del grupo «Buen pronóstico» = 1,22 ± 1,31; promedio de puntuaciones del grupo «Mal pronóstico» = 2,40 ± 0,97; *p* = 0,014] [DRS, promedio de puntuaciones del grupo «Buen pronóstico» = 18,33 ± 3,25; promedio de puntuaciones del grupo «Mal pronóstico» = 21,57 ± 3,77; *p* = 0,0001] [RLA, promedio de puntuaciones del grupo «Buen pronóstico» = 4,28 ± 0,94; promedio de puntuaciones del grupo «Mal pronóstico» = 2,88 ± 0,90; *p* = 0,0001]) (Figura 1). En el análisis estadístico de cada uno de los registros se observaron diferencias significativas a partir del segundo registro para las escalas CNCS y RLA, y para los cinco primeros registros y el último registro de la DRS.

Sin embargo, pese a que las diferencias entre ambos grupos resultan estadísticamente significativas, la variabilidad interindividual existente hace complicado predecir el pronóstico de cada sujeto atendiendo a las puntuaciones iniciales. Para obtener un valor clínico comparable dentro de ca-

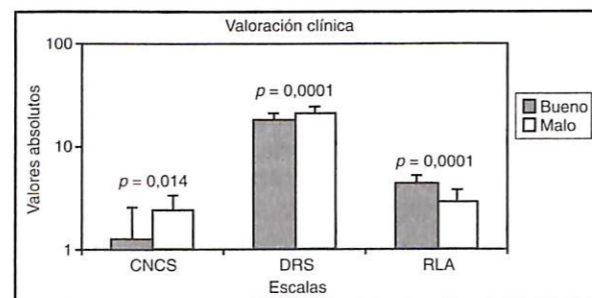


Figura 1. Promedio de las puntuaciones obtenidas en los 11 registros para cada una de las escalas administradas, en aquellos sujetos que había salido del coma al final de las 17 semanas de tratamiento (pronóstico «Bueno») y aquellos que no habían salido del coma al final de las 17 semanas (pronóstico «Malo»).

da paciente, y controlar la variabilidad interindividual, analizamos el porcentaje de mejoría de cada individuo, a partir del porcentaje de variación de la puntuación absoluta en cada registro respecto de la puntuación absoluta obtenida en la primera administración (Figura 2). Con relación al porcentaje de mejoría únicamente se observaban diferencias significativas con la CNCS ([CNCS, promedio de puntuaciones del grupo «Buen pronóstico» = 80,9 ± 28,7; promedio de puntuaciones del grupo «Mal pronóstico» = 16,89 ± 47,15; *p* = 0,0001] [DRS, promedio de puntuaciones del grupo «Buen pronóstico» = 15,83 ± 15,11; promedio

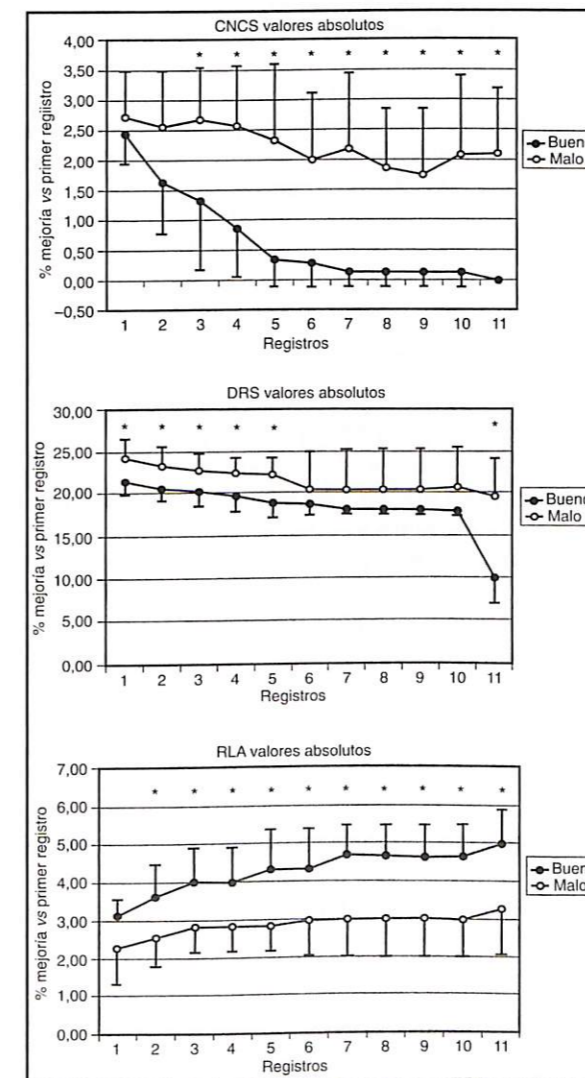


Figura 2. Representación de las puntuaciones obtenidas en los 11 registros para cada una de las escalas administradas, en aquellos sujetos que había salido del coma al final de las 17 semanas de tratamiento (pronóstico «Bueno») y aquellos que no habían salido del coma al final de las 17 semanas (pronóstico «Malo»).

de puntuaciones del grupo «Mal pronóstico» = 12,47 ± 14,08; *p* = 0,19] [RLA, promedio de puntuaciones del grupo «Buen pronóstico» = 40,12 ± 30,86; promedio de puntuaciones del grupo «Mal pronóstico» = 43,21 ± 62,25; *p* = 0,73]) (Figura 3). En esta escala, en el análisis estadístico de cada uno de los registros se observan diferencias significativas a partir del tercer registro, que se mantienen hasta el final del estudio (Figura 4).

DISCUSIÓN

Este estudio ofrece una descripción de la evolución de 13 sujetos con TCE en estado vegetati-

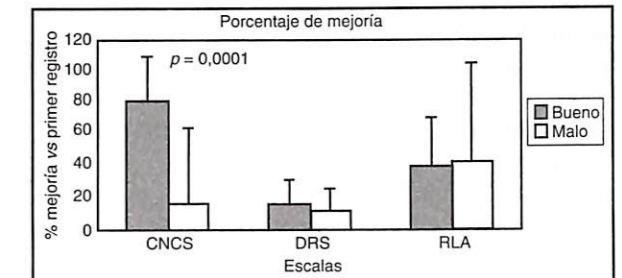


Figura 3. Promedio del porcentaje de mejoría observado respecto al primer registro, para cada una de las escalas administradas, en aquellos sujetos que había salido del coma al final de las 17 semanas de tratamiento (pronóstico «Bueno») y aquellos que no habían salido del coma al final de las 17 semanas (pronóstico «Malo»). Obsérvese como únicamente la CNCS permite valorar la variación clínica atendiendo a la mejoría intraindividual, de manera estadísticamente significativa.

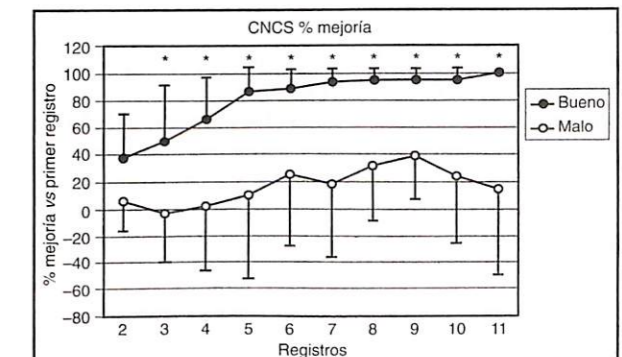


Figura 4. Porcentaje de mejoría valorado mediante la CNCS respecto al primer registro, en aquellos sujetos que había salido del coma al final de las 17 semanas de tratamiento (pronóstico «Bueno») y aquellos que no habían salido del coma al final de las 17 semanas (pronóstico «Malo»). Se observa como a partir del tercer registro (semana 2) es posible.

vo o estado de mínima conciencia, tratados en Terapia Ocupacional mediante estimulación sensorial. Asimismo planteamos un análisis comparativo de la utilidad para registrar los cambios de las tres escalas administradas (CNCS, DRS y RLA).

Al final del estudio no fue posible encontrar una tendencia general al describir la evolución clínica de los sujetos basándonos en los datos cualitativos (registro diario del tipo y constancia de respuestas por la terapeuta). Esto nos ha llevado a realizar un estudio de caso único para cada sujeto, donde no se ha encontrado un patrón común de recuperación y aparición de las respuestas. Esto puede ser debido a que el grupo de sujetos no es homogéneo (edad, sexo, localización y extensión de la lesión, tiempo de evolución, etc.) y a que existen otros factores que pueden influir en el nivel de respuesta del paciente, no controlados en el estudio (la medicación —el uso de fármacos reguladores del nivel de respuesta y/o los efectos secundarios de fármacos—, complicaciones médicas —mal estado general, crisis epilépticas, infecciones urinarias o respiratorias, aspiraciones, fiebre, etc.— y/o intervenciones médicas, quirúrgicas o rehabilitadoras —colocación o retirada de sondas, traqueotomías, broncoscopias, inicio de sedestación, bipedestación profiláctica, etc.—).

El análisis de datos obtenidos con las diferentes escalas utilizadas indica que existen diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos que presentaron «buen pronóstico» y los que obtuvieron «mal pronóstico» durante las 17 semanas. Así pues, cada una de estas tres escalas son útiles y tienen valor diagnóstico del estado del paciente y su evolución. Esto se correlaciona con lo que Malkmus y cols. (12) y Rappaport y cols. (13, 14) han descrito sobre estas tres escalas.

Sin embargo, dada la variabilidad clínica, ya comentada anteriormente, que presenta el grupo de estudio, en la práctica resulta difícil establecer un pronóstico de cada individuo atendiendo a las puntuaciones iniciales en dichas escalas. Por ello se propuso estudiar cómo estas escalas registraban la evolución de cada uno de los individuos, atendiendo al porcentaje de mejoría respecto a la puntuación inicial. Sólo la CNCS demostró diferencias estadísticamente significativas, siendo más sensible para registrar los cambios sutiles en el nivel de respuesta de estos pacientes. Nuestros resultados siguen la línea marcada por Rappaport y cols. (26), que demostraron que la CNCS es sensible a los pequeños cambios clínicos. Rappaport y cols. también demostraron que, en el 25% de los casos, la CNCS predice quién mostrará una discreta mejoría en el nivel de respuesta como resultado de una rehabilitación intensiva. Por el con-

trario, aquellos en los que no se registra esta mejoría podrían ser transferidos a un nivel asistencial más básico.

En nuestro estudio hemos observado que el porcentaje de mejoría en la CNCS, a partir del tercer registro (segunda semana) es orientativo de la evolución del paciente y permite predecir si la persona va a salir o no del estado vegetativo durante el tiempo que dura el estudio (17 semanas). El grupo de «Buen pronóstico» presentaba un porcentaje de mejoría respecto al nivel basal a la segunda semana (tercer registro) de 49 ± 42 , y el de «Mal pronóstico» de -3 ± 38 ($p < 0,038$). Una mejoría del 50% sería muy indicativa de buen pronóstico.

Durante la investigación nos hemos encontrado con algunas dificultades en la administración de la CNCS.

En el caso número 9 obtuvimos resultados discrepantes entre el registro diario y los resultados de la administración de la escala. Esto puede ser debido a que la CNCS registra la respuesta del sujeto en un momento concreto del día. Este hecho queda contemplado en el protocolo de la escala por el cual se realiza el primer registro a partir de seis administraciones y se establece el nivel base de respuesta del paciente. Sin embargo, en los siguientes registros sólo se administra una sola vez. Esto nos hace pensar que en los sujetos con respuesta fluctuante la CNCS puede no reflejar el nivel de respuesta óptimo del sujeto.

En el caso número 6 también se encontraron discrepancias entre los datos cualitativos y la escala. A las seis semanas de tratamiento se diagnosticó una hipoacusia severa y problemas importantes de visión que probablemente causaron los bajos resultados en la CNCS. Dado que esta escala se basa en aplicar estímulos sensoriales (especialmente visuales y auditivos), cuando nos encontramos personas con déficit sensoriales secundarios al daño cerebral no diagnosticables en ese momento, la puntuación obtenida puede no ser acorde con el nivel real de respuesta del paciente.

A pesar de los resultados obtenidos en este estudio somos conscientes de las limitaciones del mismo. La población estudiada es muy reducida (13 casos) y con una variabilidad interindividual muy elevada. Igualmente existen numerosas variables extrañas que no han podido ser controladas y que influyen en el nivel de respuesta de los sujetos.

Como se ha comentado en la introducción, existen dos enfoques rehabilitadores para trabajar con este tipo de pacientes: estimulación sensorial y estimulación sensorial a partir de una si-

tuación de regulación ambiental (R. L. Wood [11]). Al desarrollar este estudio en un ámbito hospitalario resulta muy complejo llegar a la situación de regulación ambiental, ya que influyen muchos factores y se debe realizar una educación previa de todo el personal del hospital y de los familiares para trabajar de forma coordinada.

Por otra parte, debido a las características de nuestro centro, en el que los pacientes ingresan con el propósito de realizar rehabilitación, no se puede plantear éticamente un grupo control de «no tratamiento». Sin embargo, se podría realizar un estudio comparativo con un grupo que reciba tratamiento de estimulación sensorial y otro que reciba regulación ambiental más estimulación. También serían necesarios estudios de mayor duración y con una población más numerosa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Coma stimulation in TBI: rationale, goals, principles and techniques of coma stimulation. <http://calder.med.miami.edu/pointis/tbifam/coma2.htm>
2. WILSON S L, POWELL G E, ELLIOTT K, et al. Sensory Stimulation in prolonged coma: four single case studies. *Brain Injury*. 1991; 5: 393-400.
3. WILSON S L, POWELL G E, ELLIOTT K, et al. Evaluation of sensory stimulation as a treatment for prolonged coma – seven single experimental cases. *Neuropsychological Rehabilitation*. 1993; 3: 191-202.
4. WILSON S L, POWELL G E, BROCK D, THWAITES H. Vegetative state and responses to sensory stimulation: an analysis of 24 cases. *Brain Injury*. 1996; 10 (11): 807-818.
5. TALBOT L R, WHITAKER H A. Brain-injured persons in an altered state of consciousness: measures and intervention strategies. *Brain Injury*. 1994; 8 (6): 689-699.
6. WILSON S L, POWELL G E, BROCK D, THWAITES H. Behavioural differences between patients who emerged from vegetative state and those who did not. *Brain Injury*. 1996; 10 (7): 509-516.
7. WILSON S L, BROCK D, POWELL G E, THWAITES ELLIOTT K. Constructing arousal profiles for vegetative state patients – a preliminary report. *Brain Injury*. 1996; 10 (2): 105-113.
8. JOHNSON D A, ROETHIG-JOHNSTON K, RICHARDS D. Biochemical and physiological parameters of recovery in acute severe head injury: responses to multi-sensory stimulation. *Brain Injury*. 1993; 7 (6): 491-499.
9. GRÜNER M L, TERHAAG D. Multimodal early onset stimulation (MEOS) in rehabilitation after brain injury. *Brain Injury*. 2000; 14 (6): 585-594.
10. JOHNSON D A, ROETHING-JOHNSTON K. Coma stimulation: a challenge to occupational therapy. *British Journal of Occupational Therapy*. 1988 March; 51 (3): 88-90.
11. WOOD R L. Critical analysis of the concept of sensory stimulation for patients in vegetative states. *Brain Injury*. 1991; 5 (4) 401-409.
12. HAGEN C, MALKMUS D, DURHAM P. *Levels of cognitive functioning*. Rancho Los Amigos Hospital, Downey, CA, 1972.
13. RAPPAPORT M, HALL K M, HOPKINS H K, et al. Disability rating scale for severe head trauma: Coma to community. *Arch Phys Med Rehabil*. 1982; 63: 118-123.
14. RAPPAPORT M, DOUGHTERY A M, KELTING DL. Evaluation of coma and vegetative states. *Arch Phys Med Rehabil*. 1992; 73: 628-634.

V Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermería de Cuidados Críticos (SAECC) Promoviendo la autonomía y la seguridad de la persona mediante los cuidados

Málaga, 24-26 de noviembre de 2004

Información e inscripciones:
Secretaría Técnica del V Congreso de la SAECC
direccion@mundicongress.com
<http://www.saecc.com>
<http://www.mundicongress.com>

Replicación del virus de la hepatitis C en lesiones cutáneas de líquen plano

Hepatitis C virus replication in lichen planus lesions

¹ Hospital General Gregorio Marañón

² Fundación Investigaciones Médicas Madrid

Olalquiaga Loewe J.¹

Ortiz-Movilla N.²

García Morrás P.¹

Rodríguez-Íñigo E.²

Bartolomé J.²

Longo I.¹

Lecona Echevarría M.¹

Lázaro Ochaíta P.¹

Carreño V.²

RESUMEN

El líquen plano (LP) es una enfermedad dermatológica cuya etiología es desconocida. En la última década se ha constatado en estudios epidemiológicos una asociación estadísticamente significativa entre dicha enfermedad y la infección crónica por virus de la hepatitis C (VHC). El objetivo de este estudio es investigar si el VHC está presente en las lesiones de LP para así obtener datos que apoyen un papel etiopatogénico del VHC en la inducción de lesiones de LP.

Con este fin se ha analizado mediante hibridación *in situ* la presencia de VHC-RNA genómico y antigenómico en biopsias cutáneas procedentes de 32 pacientes con hepatitis crónica C (26 pacientes en los que la biopsia procedía de piel sana de tronco y 6 pacientes en los que era de piel sana facial), 24 pacientes con LP (5 con y 19 sin infección por VHC) y 6 pacientes sanos.

Se detectó VHC-RNA en los queratinocitos del 69,2% y del 100% de los pacientes con hepatitis crónica C y piel sana, de tronco y facial respectivamente; en el 100% de los pacientes con hepatitis crónica C y LP y en ninguno de los pacientes sin hepatitis crónica C pero con LP. El porcentaje de queratinocitos que mostraban VHC-RNA genómico o antigenómico fue estadísticamente menor ($p < 0,01$) en la piel sana de tronco ($5,7 \pm 3,5\%$ y $2,7 \pm 3,1\%$ de los queratinocitos con VHC-RNA genómico o antigenómico, respectivamente) que en las lesiones de LP ($31,7 \pm 7,9\%$ y $18,8 \pm 7,4\%$) o la piel adyacente no afecta ($24,8 \pm 6,9\%$ y $14,3 \pm 3,8\%$).

Como conclusión, en este estudio se ha demostrado que el VHC infecta y replica en los queratinocitos de la piel de pacientes con hepatitis crónica C, independientemente de que presenten o no lesiones de LP. El hecho de que el porcentaje de queratinocitos infectados por VHC fuese significativamente mayor en las lesiones de LP que en las pieles dermatológicamente sanas, sugiere que la infección de los queratinocitos por VHC podría ser el agente etiopatogénico del desarrollo de las lesiones de LP cutáneo en estos pacientes, debiéndose aclarar esta cuestión en trabajos futuros.

Palabras clave: Enfermedades inflamatorias cutáneas, hepatitis crónica C, trastorno inmunológico, VHC-RNA.

Olalquiaga Loewe J, Ortiz-Movilla N, García Morrás P, Rodríguez-Íñigo E, Bartolomé J, Longo I, Lecona Echevarría M, Lázaro Ochaíta P, Carreño V

Replicación del virus de la hepatitis C en lesiones cutáneas de líquen plano

Mapfre Medicina, 2004; 15: 118-127

ABSTRACT

Lichen planus (LP) is a cutaneous disease of unknown etiology. In the last decade several epidemiological studies have shown that there is a significant association between LP and chronic infection with hepatitis C virus (HCV). The aim of this study is to investigate if HCV infects in patients with LP lesions in order to gain further knowledge concerning a role for HCV in LP pathogenesis.

Genomic and antigenomic HCV-RNA was detected using *in situ* hybridization on cutaneous biopsies from 32 patients with chronic hepatitis C HCV positive patients (biopsy obtained in 26 patients from healthy skin from the thorax, and in 6 patients from healthy facial skin), 24 patients with LP (5 with and 19 without HCV infection) and 6 healthy patients.

HCV-RNA was detected in keratinocytes from 69.2% and 100% of the patients with chronic hepatitis C (healthy skin from the thorax and facial skin, respectively), in 100% of HCV positive patients with LP and in none of the HCV patients with LP. The percentage of keratinocytes containing genomic or antigenomic HCV-RNA was statistically lower ($p < 0.05$) in healthy skin ($5.7 \pm 3.5\%$ and $2.7 \pm 3.1\%$ of keratinocytes with genomic and antigenomic HCV-RNA, respectively) than in LP lesions ($31.7 \pm 7.9\%$ and $18.8 \pm 7.4\%$) or healthy adjacent skin ($24.8 \pm 6.9\%$ and $14.3 \pm 3.8\%$).

In conclusion, in this study we have demonstrated that HCV infects and replicates in keratinocytes from patients with and without LP lesions. On the other hand, the percentage of HCV-infected keratinocytes in patients with chronic hepatitis C was significantly higher in patients with cutaneous LP than in patients with healthy skin. This finding suggests that HCV infection of keratinocytes is involved in the etiopathogenesis of cutaneous LP in patients with HCV infection; however, more studies are required to confirm this hypothesis.

Key words: Inflammatory skin diseases, chronic hepatitis C, immunologic disorder, HCV-RNA.

Olalquiaga Loewe J, Ortiz-Movilla N, García Morrás P, Rodríguez-Íñigo E, Bartolomé J, Longo I, Lecona Echevarría M, Lázaro Ochaíta P, Carreño V

Hepatitis C virus replication in lichen planus lesions

Mapfre Medicina, 2004; 15: 118-127

Fecha de recepción: 30 de mayo de 2003

El estudio ha sido financiado por la Fundación Mapfre Medicina.

INTRODUCCIÓN

El líquen plano (LP) es una enfermedad dermatológica caracterizada por pápulas violáceas y poligonales de predominio en superficies flexoras así como por lesiones reticulares blanquecinas en las membranas mucosas (1, 2). La etiología del LP es desconocida. En la última década se han publicado numerosos estudios que demuestran una asociación estadísticamente significativa entre el LP y la infección por virus de la hepatitis C (VHC) (Tabla I). No obstante, dicha asociación causal es controvertida, ya que tan sólo se ha demostrado en algunos estudios, mientras que otros no la han detectado (3). Para poder definir el papel patogénico del VHC en el LP es preciso conocer si dicho virus está presente y replica en las lesiones cutáneas de LP.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

El período establecido para la inclusión de pacientes fue de enero de 1999 a abril de 2001. Se estudiaron un total de 62 pacientes (30 varones y 32 mujeres) con edades comprendidas entre los 19 y los 89 años. Cada paciente incluido en el estudio era asignado a uno de los siguientes grupos:

— Grupo 1: en este grupo se incluían los pacientes diagnosticados de LP e infección por VHC.

— Grupo 2: integrado por pacientes con LP sin marcadores de infección por VHC.

— Grupo 3: a este grupo eran asignados pacientes con infección por VHC sin LP, con piel sana facial.

— Grupo 4: integrado por pacientes con hepatitis crónica por VHC, con piel sana procedente de tronco.

— Grupo 5: integrado por pacientes sin LP ni infección por VHC.

El grupo 1 lo integraban un total de cinco pacientes (dos mujeres y tres hombres; edad media $52 \pm 12,94$ años) con LP e infección crónica por VHC. En todos los pacientes se detectó VHC-RNA en suero, aunque sólo uno de ellos era anti-VHC positivo. Cuatro de los cinco pacientes tenían niveles de alanina aminotransferasa (ALT) normales (límite superior de normalidad 40 UI/l) mientras que el otro paciente tenía valores de ALT anormales (52 UI/l). Para su inclusión en el estudio se exigía que se tratara de un caso nuevo de LP diagnosticado tanto por criterios clínicos como histopatológicos. Para evitar la obtención de una muestra sesgada en cuanto a la gravedad de las lesiones se pidió a los dermatólogos establecidos en los ambulatorios de la zona que remitieran todos los casos de LP que vieran en sus consultas, con independencia del tipo clínico o de la gravedad del cuadro. De esta forma se evitaba incluir tan sólo aquellos casos de LP que por su especial complejidad fueran susceptibles de manejo hospitalario.

Ante la sospecha clínica de LP, se procedía a realizar una anamnesis encaminada a detectar en-

TABLA I. Prevalencia de infección por VHC en pacientes con LP

Autor	País	N.º pacientes con LP	N.º controles	% VHC-RNA+ /anti-VHC	% VHC-RNA+ en pacientes con LP	% anti-VHC+ en LP erosivo	% anti-VHC+ en controles
1991 Mokni	Francia	1	—	—	100	—	—
1994 Divano	Italia	56	7	—	20	—	—
1994 Cribier	Francia	52	112	—	3,8	—	—
1994 Santander	España	50	27	79	38	—	3,8
1995 Bellman	EEUU	30	41	71	23	—	4,8
1995 Nagao	Japón	45	—	60	62	—	—
1996 Sánchez Pérez	España	78	82	81	20	38	2,4
1997 Imhof	Alemania	84	87	92	16	—	1,1
1998 De Argila	España	19	—	—	10,5	33	—
1998 Grote	Alemania	24	—	—	4	—	—
1998 Dupond	Francia	28	—	62	28	28	—
1998 Bagán	España	100	100	—	23	—	5
1998 Mignogna	Italia	263	100	—	28,8	—	3
1999 Chuang	EEUU	340	577	—	55	—	25
1999 Olalquiaga	España	40	36	—	27	58	2
2000 Van Der Meig	Holanda	55	—	—	0	—	—

fermedades autoinmunes, hábitos tóxicos, transfusiones y diversas formas de hepatopatía. No se incluía ningún paciente que estuviera recibiendo tratamiento antiviral o inmunosupresor en el momento de la obtención de las biopsias cutáneas. Asimismo se excluían otras causas de enfermedad hepática como hepatitis autoinmune y coinfección por otros virus hepatotropos.

Cada paciente era sometido a un detallado examen físico en el que se valoraban la extensión de la afectación cutánea, la presencia o no de afectación mucosa y el tipo clínico de las lesiones. También se valoraba el tipo de sintomatología y su intensidad. Posteriormente se le tomaban al paciente dos biopsias cutáneas. Una procedía de piel con LP y la otra de piel sana perilesional. Para la obtención de las biopsias se utilizó un punch de 4 mm (Stiefel Laboratories LTD, Sligo, Ireland). Las biopsias se incluían en formol y posteriormente se procesaban para su inclusión en parafina.

Asimismo se obtenían muestras de sangre para determinar hemograma, bioquímica (urea, glucosa, creatinina, AST, ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, directa e indirecta, albúmina y gammaglobulinas), así como marcadores para hepatitis B y C. Diez centímetros cúbicos de sangre coagulada de cada paciente se empleaban para determinar la presencia del VHC-RNA en suero por medio de la técnica de RT-PCR (transcripción inversa-reacción en cadena de la polimerasa). Las biopsias de las lesiones de LP (y de piel sana perilesional) se utilizaron para confirmar el diagnóstico clínico. Una vez realizado el mismo, el tejido restante se empleó para el estudio de la presencia del VHC-RNA mediante hibridación *in situ*.

El grupo 2 estaba constituido por 19 pacientes (diez mujeres y nueve hombres; edad media: 49,58 ± 17,84 años) con LP sin marcadores de infección por VHC (anti-VHC y VHC-RNA negativo en suero), y con valores de ALT normales. Los criterios y la metodología de inclusión son superponibles a los del grupo 1.

El grupo 3 estaba constituido por seis pacientes (dos mujeres y cuatro hombres; edad media 63,8 ± 9,9 años) seleccionados de entre los pendientes de cirugía dermatológica. Todos ellos eran anti-VHC positivos y tenían RNA-VHC detectable en suero. Durante el acto quirúrgico se obtenía una sección de piel sana adyacente. El estudio analítico preoperatorio se completaba con las mismas determinaciones descritas para el grupo 1. Asimismo, se obtenían diez centímetros cúbicos de sangre coagulada para la determinación del VHC-RNA en suero. Las biopsias obtenidas se emplearon para los estudios de hibridación *in situ*.

El grupo 4 lo integraban 26 pacientes (12 mujeres y 14 hombres; edad media 42,54 ± 12,38 años) con hepatitis crónica C confirmada histológicamente y con piel sana. Todos los pacientes eran anti-VHC positivo y 23 tenían VHC-RNA detectable en suero. Siete pacientes tenían niveles de ALT normales, mientras que los 19 restantes tenían niveles anormales de ALT (media ± DE: 87,2 ± 40,3 IU/l). Las muestras de piel de estos pacientes se obtuvieron en el momento de realizarse una biopsia hepática diagnóstica. Las biopsias hepáticas se obtuvieron bajo control ecográfico usando una aguja manual Tru-cut de 14-gauge de diámetro (Allegiance Healthcare Corporation; Mc Gaw Park, IL, USA) y anestesia local. En el punto de penetración de la aguja (entre el 8° y el 9° espacio intercostal en la línea medioaxilar) se realizaba una biopsia con punch de 4 mm (Stiefel Laboratories LTD, Sligo, Ireland) en vez de la incisión que habitualmente se hace en la piel para facilitar la penetración de la aguja Tru-cut. La obtención de la biopsia cutánea no modificó la técnica usada para la biopsia hepática.

El grupo 5 estaba integrado por seis pacientes (seis mujeres; edad media: 62,5 ± 19,15 años), todos anti-VHC negativo según el estudio preoperatorio de cirugía dermatológica. Durante el acto quirúrgico se obtenía un fragmento de piel sana. La analítica preoperatoria se completaba de igual forma que en el anterior grupo. Se obtuvo un consentimiento informado por escrito de todos los pacientes participantes en el estudio.

Detección de VHC-RNA en suero por RT-PCR

Para determinar el VHC-RNA en suero se utilizó la técnica RT-PCR. Para ello, en primer lugar y a partir de 250 µl de suero, se aisló el RNA total con TRIZOL (solución monofásica de fenol y guanidina isotiocianato) siguiendo las instrucciones del fabricante (TRIZOL LS REAGENT, Gibco BRL, Life Technologies, Inc Gaithersburg, MD, USA). Una vez aislado el RNA total, se llevó a cabo la transcripción inversa y la primera PCR utilizando Taq DNA polimerasa (Taq DNA polymerase, recombinant; Gibco BRL) y los cebadores procedentes de la región 5' no codificante del genoma del VHC (genómico: GGCGACACTCCACCATAGATC, y antigenómico: CATGGTGCACGGTCTACGAGACC) que amplifican un fragmento de 328 pares de bases de dicha región durante 40 ciclos (94 °C, 30 segundos; 55 °C, un minuto; 68 °C, dos minutos).

La segunda ronda de PCR se realizó usando los cebadores genómico: GGAAGTACTGTCTT-CACGCAGA y antigenómico: TCGCAAGCACCC-

TA TCAG GCAG durante 40 ciclos (94 °C, 30 segundos; 55 °C, un minuto; 68 °C, dos minutos). Los productos de amplificación (328 pares de bases) se visualizaron mediante electroforesis en geles de agarosa al 1,5% teñidos con bromuro de etidio, expuestos a luz ultravioleta.

Cuantificación del VHC-RNA y determinación del genotipo en suero

La concentración de RNA del virus C de la hepatitis en suero se determinó mediante un ensayo cuantitativo comercial basado en amplificación e hibridación (AMPLICORTM HCV MONITOR Quantitative Assay, Roche Diagnostics System, Basel, Switzerland) siguiendo las recomendaciones del fabricante. El genotipo del VHC se determinó mediante un test comercial basado en la hibridación de productos de PCR positivos en suero con oligonucleótidos de secuencias específicas para cada genotipo de VHC fijados en tiras de nitrocelulosa (INNO-LIPA HCV II, Innogenetics NV, Zwijnaarde, Belgium).

Hibridación *in situ*

Para la hibridación *in situ* se realizaron cortes histológicos de 4 mm de espesor de los bloques de tejido cutáneo incluidos en parafina. En primer lugar se desparafinaron las preparaciones mediante un tratamiento con xilol y una rehidratación en una serie de diluciones decrecientes de etanol/agua tratada con dietil pirocarbonato (Diethyl Pyrocarbonate, Sigma Corporation, St Louis, MI, USA). Seguidamente, las preparaciones se trataron con peróxido de hidrógeno (H₂O₂) al 2% durante cinco minutos a temperatura ambiente para bloquear las peroxidases endógenas que pudieran interferir en la detección de las señales de hibridación. A continuación, las preparaciones se digirieron con proteinasa K (1 mg/ml) durante 20 minutos a 37 °C para permeabilizar las membranas celulares y permitir una mayor accesibilidad de las sondas para su posterior hibridación con la secuencia complementaria.

Para la obtención de las sondas empleadas en la detección del VHC-RNA en los cortes histológicos se clonó un producto de PCR de 342 pares de bases de longitud correspondiente a la región 5' no codificante completa del VHC en el vector pCRII TOPO (Invitrogen, San Diego, Ca, USA) para generar el plásmido pC5'NCR. En este plásmido el inserto se encuentra flanqueado por los promotores de las RNA polimerasas de los fagos SP6

(posición 5' con respecto al inserto) y T7 (posición 3' con respecto al inserto). El plásmido se linealizó por digestión con Hind III o Xba I. Una vez linealizado el plásmido, se transcribió *in vitro* utilizando las RNA polimerasas de los fagos SP6 (plásmido linealizado con Xba I) o T7 (plásmido linealizado con Hind III) (Roche Molecular Biochemicals, In, USA) para generar las sondas de polaridad positiva y negativa respectivamente.

Para la hibridación se emplearon 5 ng de sonda marcada resuspendida en mezcla de hibridación (50% formamida desionizada, 0,5 mg/ml de t-RNA, 0,1 mg/ml de poly-A, solución Denhardt 1X -0,02% Ficoll, 0,02% polivinilpirrolidona y 0,02% albúmina de suero bovino, 10% sulfato de dextrano, 2XTE-2mM TrisHCl, 2mM EDTANA₂- y 300 mM de NaCl).

A continuación la sonda se desnaturalizó a 95 °C durante diez minutos y se puso en contacto con la preparación. Las biopsias se hibridaron con las sondas de polaridad positiva o negativa para detectar el VHC-RNA antigenómico y genómico respectivamente. La hibridación se llevó a cabo en una cámara húmeda a 50 °C durante al menos 16 horas.

Tras la hibridación, el exceso de sonda se eliminó mediante tres lavados a 50 °C en 3XSSC (0,5M NaCl, 40 mM citrato sódico; pH7,0). Posteriormente se digirieron las preparaciones con RNasa A (Roche Molecular Biochemicals) en 500 mM NaCl, 1XTE; pH 8 durante 30 minutos a 37 °C y finalmente se realizaron lavados con concentraciones decrecientes de SSC (1,5XSSC y 0,75XSSC, 30 minutos cada uno a 50 °C. La detección de la hibridación se realizó con un anticuerpo antidigoxigenina conjugado con fosfatasa alcalina y el revelado se llevó a cabo con un sustrato cromogénico NBT-BCIP (DIG Nucleic Acid Detection Kit, Roche Molecular Biochemicals) que mediante una reacción enzimática produce un precipitado azul que permite visualizar las moléculas hibridadas. Las preparaciones se contratiñeron con safranina al 0,2% en etanol al 5%.

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

—Hibridación con un plásmido marcado que no contenía secuencias relacionadas con el VHC (fragmento de 360 pares de bases de longitud perteneciente al gen cloranfenicol acetil transferasa, generado mediante PCR y clonado en el vector pCRII TOPO).

— Tratamiento de las preparaciones con RNasa o DNasa previo a la hibridación *in situ* durante dos horas a 37 °C.

— Experimentos de competición con exceso de sonda del VHC sin marcar.

— Omisión de la sonda en la mezcla de hibridación.

Las preparaciones se visualizaron empleando un microscopio óptico Nikon ECLIPSE E400 con los objetivos de 20x, 40x y 100x aumentos (Nikon Co Tokio, Japón). Las imágenes se captaron usando una cámara CCD monocromática de alta resolución (COHU High Performance, Tokio, Japan).

Inmunohistoquímica

La detección inmunohistoquímica del antígeno core del VHC se realizó en las biopsias de piel procedentes de ocho pacientes VHC-RNA positivo y cinco pacientes VHC-RNA negativo, en los cuales había suficiente tejido disponible para llevar a cabo esta técnica.

La detección de la proteína core del VHC se realizó usando un anticuerpo monoclonal anti-core-VHC (Hepatitis C virus Monotope™, Virostat, Portland, Maine, USA) a una dilución de 1/30 después de desenmascaramiento antigénico provocado mediante cocción a presión durante tres minutos en citrato sódico 10 mM, pH 6,0. El revelado de la reacción se llevó a cabo con el kit DAKO Envision (DAKO diagnósticos, SA, Barcelona, España). La especificidad de la detección del antígeno core del VHC se determinó omitiendo el anticuerpo anti-core-VHC en la detección inmunohistoquímica, así como utilizando un anticuerpo irrelevante del mismo isótopo que el anticuerpo anti-core-VHC en cortes seriados de las mismas biopsias cutáneas.

La detección inmunohistoquímica del antígeno S-100, un marcador de las células dendríticas de Langerhans, se realizó en las mismas preparaciones en las que previamente se había realizado la hibridación *in situ* para la detección del VHC-RNA usando un anticuerpo policlonal (DAKO) a una dilución 1/2.000 y empleando el mismo método descrito anteriormente para el caso del antígeno core-VHC.

Diagnóstico histológico

El diagnóstico histológico de LP se realizó cuando existía daño de la capa basal, un infiltrado linfocitario en banda con exocitosis variable intraepitelial y presencia de cuerpos acidófilos homogéneos.

La intensidad del infiltrado inflamatorio se clasificó numéricamente desde uno hasta tres en secciones de piel teñidas con hematoxilina-eosina:

Intensidad 1: Cuando estaba conservada la interfase entre dermis y epidermis y la intensidad del infiltrado inflamatorio era leve o de distribución focal en la dermis papilar.

Intensidad 2: Cuando la interfase entre dermis y epidermis estaba afectada, si bien ésta no había desaparecido y cuando se presentaba un infiltrado inflamatorio con una distribución en banda de intensidad moderada.

Intensidad 3: Cuando la interfase entre la dermis y la epidermis había desaparecido y la intensidad del infiltrado inflamatorio era severa.

Ética

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

Análisis estadístico

El análisis estadístico de todos los datos se realizó empleando el programa SPSS (SPSS para Windows, versión 9.0; SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA).

Los datos cuantitativos se expresaron como media \pm desviación estándar y se evaluaron con la prueba de *t* de Student. Las correlaciones estadísticas se estudiaron mediante el test de Spearman. Todos los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Detección del VHC-RNA en suero

De los cinco pacientes del grupo 1 (pacientes con LP e infección por VHC), cinco presentaban VHC-RNA en suero a concentraciones que oscilaban entre 10^3 UI/ml y $8,87 \times 10^5$ UI/ml (media \pm DE: $1,79 \times 10^5$ UI/ml \pm $3,95 \times 10^5$ UI/ml).

Los seis pacientes del grupo 3 (piel sana facial de pacientes con infección crónica por VHC) tenían VHC-RNA detectable en suero.

De los 26 pacientes del grupo 4 (infección crónica por VHC y piel sana de tronco), 23 tenían ni-

veles detectables de VHC-RNA en suero con niveles de viremia que oscilaban entre $9,5 \times 10^3$ UI/ml y $1,78 \times 10^6$ UI/ml (media \pm DE: $4,91 \times 10^5$ UI/ml \pm $4,13 \times 10^5$ UI/ml).

En lo que respecta al genotipo del VHC, en el grupo 1, los cinco pacientes estaban infectados con el genotipo 1b. De los 26 pacientes del grupo 4, 21 estaban infectados por el genotipo 1b, un paciente por el genotipo 1a y el restante lo estaba por el 2a.

Detección de VHC-RNA en queratinocitos por hibridación *in situ*

Mediante la técnica de hibridación *in situ* se observaron señales positivas de hibridación al emplearse tanto la sonda VHC-RNA de polaridad negativa (indicativo de infección) como positiva (indicativo de replicación) en el citoplasma de queratinocitos procedentes de las capas basal, espinosa y granulosa de la epidermis de las biopsias cutáneas de todos los pacientes con liquen plano (Figura 1 a y b) e infección por VHC (grupo 1), tanto en la biopsia correspondiente a la lesión de LP en la biopsia perteneciente a la piel adyacente no afecta (Figura 1 c y d). Del mismo modo se detectaron señales positivas en las biopsias cutáneas procedentes de todos los pacientes del grupo 3 (piel sana facial en infectados por VHC), así como en 18 de los 26 pacientes (69,2%) del grupo 4 (piel sana de tronco en infectados por VHC) (Figura 1 e y f).

La especificidad de la hibridación *in situ* se confirmó por la ausencia de señales cuando las preparaciones se hibridaron con un plásmido no relacionado, cuando se omitía la sonda marcada de la mezcla de hibridación y cuando las muestras se digerían con RNasa previamente a la hibridación *in situ*. La hibridación competitiva con un exceso de sonda del VHC sin marcar disminuyó el porcentaje de células hibridadas. En cambio, no se observaron cambios en los patrones de hibridación cuando las preparaciones se digirieron con DNasa antes de proceder a la hibridación *in situ*.

En cuanto al porcentaje de células que mostraban señales de hibridación, se observó VHC-RNA genómico en un $5,7\% \pm 3,5\%$ (rango 0,5%-11,5%) de queratinocitos de pacientes con piel sana de tronco y en $31,7\% \pm 7,9\%$ (rango 20%-40%) y en un $24,8\% \pm 6,9\%$ (rango 17%-35%) de los queratinocitos lesionales y de piel sana perilesional, respectivamente, procedentes de pacientes con liquen plano. Las biopsias de piel sana facial de pacientes infectados por el VHC, mostraron

un $37,05\% \pm 13,9\%$ (rango 20,07%-52,78%) de positividad.

Las diferencias entre los porcentajes de queratinocitos que mostraban VHC-RNA genómico de piel sana de tronco y lesiones de LP y piel sana adyacente fueron estadísticamente significativas ($p = 0,001$ y $p = 0,003$, respectivamente). De forma similar, el porcentaje de queratinocitos que mostraron VHC-RNA antigenómico fue significativamente menor ($p = 0,007$ y $p = 0,001$ respectivamente) en pacientes con piel sana procedente de tronco ($2,7\% \pm 3,1\%$, rango 0,4-13,2%) que en lesiones de LP ($18,8\% \pm 7,4\%$, rango 15-32%) o que en la piel sana perilesional ($14,3\% \pm 3,8\%$ rango 8-18%).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los porcentajes de positividad en la hibridación de pacientes con LP (grupo 1) y pacientes con infección por VHC y piel sana facial (grupo 3). No existían diferencias estadísticamente significativas entre la media de porcentajes de células positivas de las biopsias de LP y las de piel sana adyacente.

No se encontró correlación entre el porcentaje de queratinocitos que mostraron VHC-RNA genómico o antigenómico y la viremia de VHC de pacientes con piel sana de tronco y LP.

Las señales positivas de hibridación detectadas no mostraban una localización preferente en ninguna zona de la epidermis, distribuyéndose homogéneamente y sin focalidad. La localización intracelular de la señal era citoplasmática (Figura 1 h). No se observó que existiese relación topológica entre los queratinocitos infectados por el VHC y el infiltrado inflamatorio en las lesiones de LP procedentes de pacientes con infección crónica por VHC.

En el caso de las muestras de piel de los pacientes procedentes de los grupos 2 y 5 no se observaron señales positivas de hibridación *in situ*.

Inmunohistoquímica

Para obtener mayor evidencia de que el VHC infecta y replica en los queratinocitos, se llevó a cabo la detección inmunohistoquímica del antígeno core del VHC en cortes de piel procedentes de pacientes con y sin VHC-RNA en suero. El antígeno core del VHC se detectó en el citoplasma de los queratinocitos procedentes de los pacientes VHC-RNA positivo pero no en las muestras de piel negativas para VHC-RNA. Con objeto de confirmar que las células en las que se detectaban señales de hibridación en la epidermis eran queratinocitos y no células dendríticas de Langerhans,

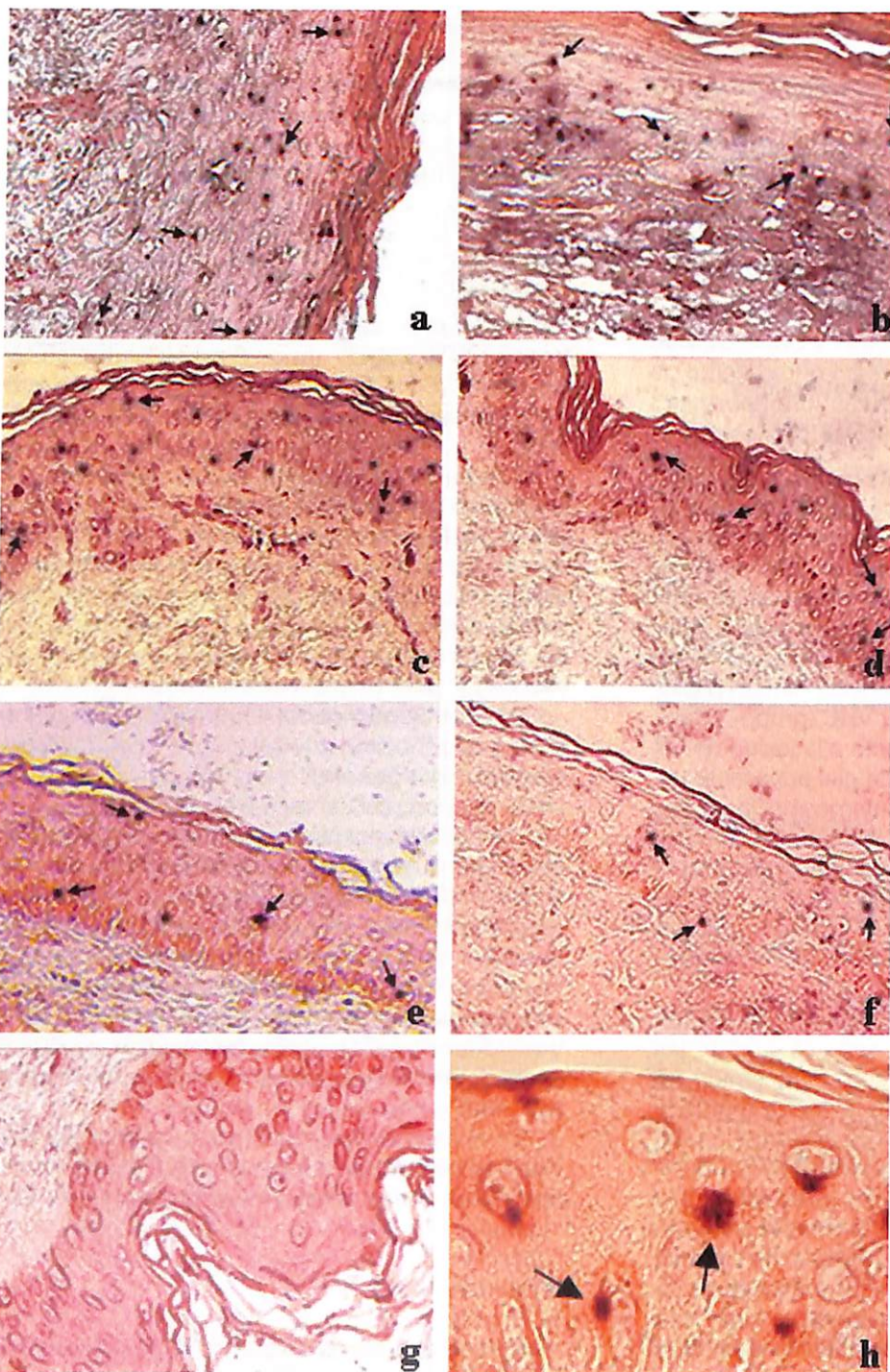


Figura 1. Detección de la cadena genómica y antigenómica del VHC-RNA en la piel de pacientes con hepatitis crónica C y LP cutáneo, zona lesionada [(a) y (b) respectivamente] y piel sana perilesional [(c) y (d) respectivamente]. Detección del VHC-RNA genómico (e) y antigenómico (f) en biopsias de piel de pacientes con hepatitis crónica C sin afección de LP cutáneo. Ausencia de VHC-RNA (g) en la biopsia cutánea de un paciente dermatológicamente sano y sin infección crónica por C. Localización citoplasmática (h) del VHC-RNA en los queratinocitos infectados de la epidermis de un paciente con hepatitis crónica C. Contraintinción con safranina x200 (a-f), x400 (g) y x1.000 (h) aumentos.

se realizó la detección inmunohistoquímica del antígeno S-100 (marcador de dichas células) en las mismas preparaciones en las que previamente se había realizado la hibridación *in situ* para la detección del VHC-RNA. Como ilustra la Figura 2, las células que expresaban el antígeno S-100 diferían de las que mostraban VHC-RNA.

Daño histológico en pacientes con liquen plano con o sin infección por VHC

En lo concerniente a la intensidad del infiltrado linfocitario en pacientes con LP con y sin infección por VHC, tres de los cinco pacientes con LP e infección por VHC (60%) tenían un infiltrado

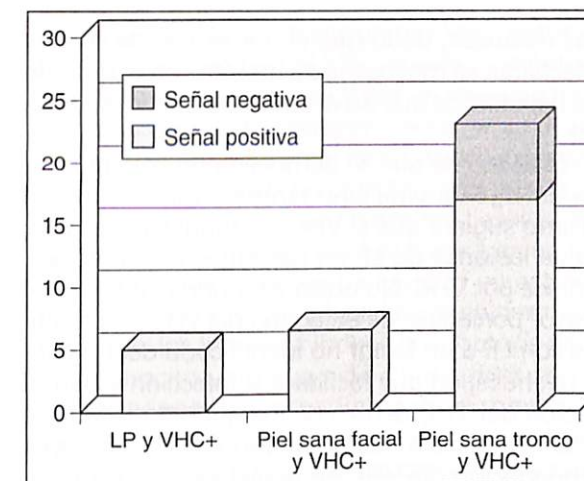


Figura 2. Pacientes con hibridación positiva en la hibridación *in situ*.

inflamatorio de intensidad 3, mientras que esto ocurrió en 3 de los 19 pacientes con LP sin infección por VHC (15,8%), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Figura 3).

DISCUSIÓN

Aunque la etiología del LP es desconocida, se han realizado diversos estudios con el objeto de encontrar alguna causa para este proceso. Según algunos de estos estudios, para el desarrollo del LP es necesaria una determinada predisposición genética. Para probar esta hipótesis se han estudiado las diferentes frecuencias con que se dan determinados antígenos HLA en pacientes con LP en relación a grupos control. Se ha observado el predominio de determinados antígenos HLA en colectivos de pacientes afectados de diversas enfermedades. Así, se ha visto que los pacientes con LP tienen con mayor frecuencia HLA-DR1 y DQ1 y que en cambio la frecuencia de HLA DQ3 es menor en estos pacientes (4).

Otros factores causales que se han implicado en el desarrollo de lesiones de LP son determinados materiales contenidos en las amalgamas dentales. Uno de ellos es el mercurio inorgánico. Se ha especulado que una exposición prolongada a estos materiales, unida a una reactividad linfocitaria aumentada, conduce a una reacción tisular que se manifiesta como LP (5, 6).

El estrés es otro de los desencadenantes a los que se ha atribuido un papel en la inducción de lesiones de LP (7). Algunos pacientes refieren que

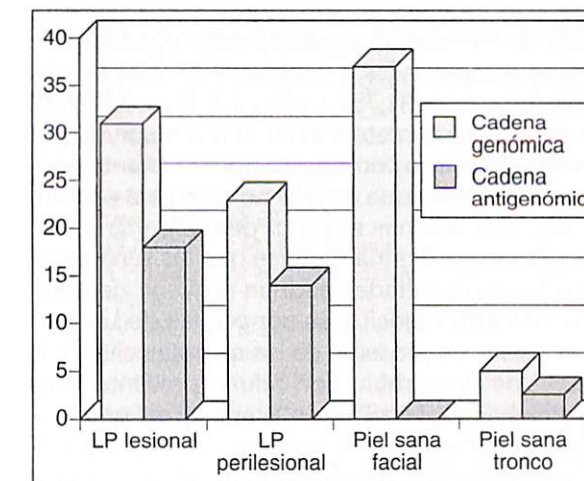


Figura 3. Porcentaje medio de células positivas en la hibridación.

la enfermedad empeora con el estrés (8). Otros notan que las lesiones aparecen o empeoran con el cansancio (9). Según otro estudio (10), un 10% de los afectados recordaban una situación estresante previa al inicio del cuadro, mientras que un 60% estaban convencidos de que la tensión nerviosa crónica estaba relacionada con un empeoramiento del mismo.

Algunos autores han considerado la posibilidad de que el LP se produzca con mayor frecuencia en fumadores. No obstante, los resultados obtenidos son contradictorios; así como un estudio procedente de la India mostraba una clara asociación con el uso de tabaco (11), otro estudio hecho en San Francisco negaba tal asociación (12).

La infección bacteriana o vírica es otro de los factores etiológicos investigados. Se han detectado mediante microscopía electrónica estructuras compatibles con bacterias gram negativas en tejido procedente de pacientes con LP (13). Otros autores han observado la mejoría del cuadro cutáneo tras la administración de metronidazol a un paciente que padecía simultáneamente amebiasis y LP (14). Asimismo, se ha descrito la asociación con la sífilis, el herpes simple tipo 2, el VIH y con infecciones urinarias crónicas (2). Recientemente ha cobrado especial importancia la asociación con el VHC, objeto de este trabajo. La asociación con la candidiasis oral no ha podido confirmarse (12).

En el presente trabajo de investigación se detectó VHC-RNA de polaridad genómica y antigenómica en el 100% de las biopsias procedentes de pacientes con LP y en el 69,2% de las biopsias procedentes de piel sana de tronco. No obstante, el porcentaje de queratinocitos que mostraban se-

ñales de hibridación positivas varía notablemente si se comparan las muestras de LP y las de piel sana de tronco ($31,7\% \pm 7,9\%$ y $5,7\% \pm 3,5\%$). El hecho de que se detecten tanto la cadena de polaridad genómica como la de polaridad antigenómica demuestra que el VHC no sólo está presente, sino que además es capaz de replicarse en los queratinocitos. Podría argüirse que las señales de hibridación detectadas podrían provenir de partículas de VHC fagocitadas por células de Langerhans en vez de proceder de los queratinocitos. Las células de Langerhans son células presentadoras de antígenos localizadas en la epidermis y su función es colaborar al desarrollo de la respuesta inmune mediante la presentación de antígenos a los linfocitos T. Como marcador inmunohistoquímico de las células de Langerhans se utiliza un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno S-100. Para descartar la posibilidad de que el VHC se encontrara en estas células en vez de en los queratinocitos se ha llevado a cabo una técnica de localización simultánea de VHC-RNA y del antígeno S-100, observándose cómo las señales correspondientes procedían de diferentes células.

Mangia y cols. (15) aplican una técnica de RT-PCR en biopsias de piel de 11 pacientes con LP. Éste es el único trabajo encontrado en la literatura en el que otros autores han intentado detectar el VHC en muestras de LP cutáneo y no oral. Estos autores no detectaron VHC-RNA en la piel de ninguno de ellos; concluyen que el papel del VHC en el desarrollo de LP es de tipo indirecto, probablemente induciendo alguna respuesta inmune secundaria. No obstante, en el mismo trabajo los autores incluyen el análisis de muestras de piel procedentes de pacientes con vasculitis asociada a crioglobulinemia. En tres de ellos encuentran positividad para VHC aunque tan sólo para las cadenas genómicas. Resulta sorprendente el hecho de que Mangia y cols. obtuvieran resultados negativos en sus pacientes con LP teniendo en cuenta que usaron una técnica de detección altamente sensible (RT-PCR), por lo que la posibilidad difícilmente evitable de que se produjera contaminación con sangre durante la obtención de la muestra debería haber conducido a la detección de VHC-RNA. Una posible explicación para este hecho puede encontrarse en el período de tiempo transcurrido desde la obtención de la biopsia hasta su congelación. En este sentido se ha referido que si transcurren más de cinco minutos desde la obtención de la muestra —en este caso biopsia hepática— puede ser que no llegue a detectarse VHC-RNA debido a una degradación parcial del RNA (16). De hecho, dicho efecto podría ser aun más pronunciado en el caso de las mues-

tras cutáneas, dado que el porcentaje de células infectadas es mayor (hasta un 80%) en el caso de los hepatocitos que en el de los queratinocitos (17, 18).

El hecho de que se demuestre no sólo presencia del agente viral sino también replicación del mismo sugiere que el VHC contribuye al desarrollo de lesiones de LP en pacientes con infección crónica por VHC. No obstante, podría atribuirse el mayor porcentaje de detección del VHC en pacientes con LP a un factor no identificado dependiente del huésped que facilitara la infección y propagación del VHC dentro de los queratinocitos. De esta forma, dicho factor contribuiría a una mayor propagación del VHC en la piel sin que esto signifique que sea la causa del LP. En este sentido puede especularse que, dado que tan solo uno de los cinco pacientes VHC positivo con LP presentaba anticuerpos anti-VHC, estos pacientes podrían padecer un defecto inmunológico que facilitara la infección de los queratinocitos.

No obstante, ninguno de estos pacientes tenía evidencia clínica o analítica de inmunosupresión. Además, el porcentaje de queratinocitos infectados procedentes del único paciente anti-VHC positivo (40%) era similar al obtenido en los cuatro casos anti-VHC negativo restantes (entre 20% y 38%).

Otra posible explicación para el mayor porcentaje de queratinocitos con VHC en lesiones de LP podría deberse al hecho de que, como se ha descrito recientemente, el VHC se ha asociado a lipoproteínas de muy baja densidad en crioglobulinas de tipo II (19) y el VHC puede infectar las células a través del receptor de lipoproteínas de baja densidad (20). Dado que en lesiones inflamatorias de la piel se puede dar un mayor funcionamiento de estos receptores en los queratinocitos, se podría especular que el hecho de encontrar un mayor porcentaje de señales positivas para el VHC en los queratinocitos de lesiones LP sería un mero epifenómeno relacionado más con la expresión de receptores para lipoproteínas que con la patogenia de las lesiones.

Según los resultados de este estudio, no se encontró diferencia alguna entre la cantidad de virus hallada en lesiones de LP y la de piel sana facial. Una posible explicación para este hecho podría ser que la inmunosupresión causada por la luz ultravioleta facilitaría la expansión del virus en la piel facial.

En lo que respecta a la gravedad de las lesiones de LP en pacientes con y sin infección por VHC, un 60% de los pacientes con infección crónica por VHC tenía un infiltrado inflamatorio de grado 3, mientras que tan sólo lo tenían un 16%

de los pacientes sin infección por VHC. Estos datos demuestran que el VHC puede aumentar la gravedad de lesiones de LP por un mecanismo todavía desconocido, independientemente del papel que desempeñe en el inicio de las lesiones.

El LP es un trastorno caracterizado por un ataque linfocitario a los queratinocitos basales de la epidermis, cuya expresión histológica es un infiltrado linfocitario en banda situado en estrecha proximidad con la capa basal de la epidermis. La acción de los linfocitos induce la apoptosis de los queratinocitos, sin que esté claro cuáles son los desencadenantes inmediatos de la misma. Un paso previo para que se ponga en marcha el mecanismo que conduce a la apoptosis es la expresión por parte del queratinocito de una molécula asociada al HLA 1 que es reconocida por los linfocitos CD 8 citotóxicos (21). Dado que el VHC infecta en los queratinocitos —como hemos demostrado en este trabajo— se podría especular que éste es procesado por el propio queratinocito para ser expresado junto al HLA I en la superficie del mismo.

Como conclusión se puede afirmar que el VHC infecta y se replica en los queratinocitos de pacientes con LP e infección crónica por VHC. Además, el porcentaje de células infectadas por dicho virus es mayor en las lesiones de LP que en piel sana de tronco de pacientes con infección crónica por VHC.

Estos hechos sugieren que el VHC puede estar implicado como agente causal del desarrollo del LP en pacientes con hepatitis crónica C. No obstante, se requieren nuevos estudios para confirmar esta hipótesis así como para conocer en detalle el mecanismo de producción de las lesiones.

Agradecimientos

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

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

BIBLIOGRAFÍA

- BLACK M M. Lichen Planus and lichenoid disorders. En: A Rook, D S Wilkinson, F J G Ebling (eds), *Textbook of Dermatology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992; pp 1675-1698.

- BOYD A S, NELDNER K H. Lichen Planus. *J Am Acad Dermatology*. 1991; 25: 593-619.
- OLALQUIAGA LOEWE J, LAZARO OCHAITA P. Liquen Plano y hepatitis C. *Hepatol Clin*. 1998; 7: 1-8.
- LA NASA G, COTTONI F, MULARGIA M, et al. HLA antigen distribution in different clinical subgroups demonstrates genetic heterogeneity in lichen planus. *Br J Dermatol*. 1995; 132: 897-900.
- STEJSKAL V D M, et al. Mercury-specific lymphocytes—an indication of mercury allergy in man. *J Immunol*. 1996; 16: 31.
- YIANNIAS J A, et al. Relevant contact sensitivities in oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol*. submitted, 1998.
- HAMPF G C, MALSTROM J M, AALBERG V A, et al. Psychiatric disturbance in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1987; 63: 429-432.
- TOMPKINS J K. Lichen planus: a statistical study of forty-one cases. *AMA Arch Dermatol*. 1955; 71: 515-519.
- ALTMAN J, PERRY H O. The variations and course of lichen planus. *Arch Dermatol*. 1961; 84: 179-191.
- LOWENTHAL U, PISANTI S. Oral lichen planus according to the modern medical model. *J Oral Med*. 1934; 39: 224-226.
- MURTI P R, DAFTARY D K, BHONSLE R B, et al. Malignant potential of oral lichen planus: observation in 722 patients from India. *J Oral Pathol*. 1986; 15: 71-77.
- SILVERMAN S, GORSKY M, LOZADA-NUR F. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission, and malignant association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1985; 60: 30-34.
- BRODY I. Electron-microscopic demonstration of bacteria on the skin of patients with lichen ruber planus. *Nature*. 1965; 207: 96-98.
- WAHBA-YAHAV A V. Intestinal amebiasis, lichen planus, and treatment with metronidazol. *J Am Acad Dermatol*. 1989; 20: 1128-1129.
- MANGIA A, ANDRIULLI A, ZENAROLA P, LOMUTO M, CASAVILLA I, QUADRI R, et al. Lack of hepatitis C virus replication intermediate RNA in diseased skin tissue of chronic hepatitis C patients. *J Med Virol*. 1999; 59: 277-280.
- MADEJÓN A, MANZANO M L, AROCENA C, CASTILLO I, CARREÑO V. Effects of delayed freezing of liver biopsies on the detection of hepatitis C virus RNA strands. *J Hepatol*. 2000; 32: 1019-1025.
- AGNELLO V, ABEL G, KNIGHT G B, MUCHMORE E. Detection of widespread hepatocyte infection in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1998; 28: 573-584.
- RODRÍGUEZ-ÍÑIGO E, BARTOLOMÉ J, DE LUCAS S, MANZARBEITIA F, PARDO M, AROCENA C, GOSÁLVEZ J, OLIVA H, CARREÑO V. Histological damage in chronic hepatitis C is not related to the extent of the infection in the liver. *Am J Pathol*. 1999; 154: 1877-1881.
- AGNELLO V. The etiology and pathophysiology of mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. *Springer Semin Immunopathol*. 1997; 19: 111-129.
- AGNELLO V, ABEL G, ELFAHAL M, et al. Hepatitis C virus and other Flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. *Proc Natl Acad Sci*. 1999; 96: 12766-12771.
- SUGERMAN P B, SAVAGE N W, ZHOU X, et al. Oral lichen planus. *Clinics in Dermatology*. 2000; 18: 533-539.

Estudio sobre la incidencia de la incapacidad permanente para el trabajo, según sectores y ramas de actividad

Study about the incidence of permanent inability for working, related to different sections and branches of the economical activity

Médico Evaluador
Especialista en Medicina del Trabajo
Soria

Arancón Viguera A.

RESUMEN

Introducción: Se analizan las posibles relaciones entre salud, medio laboral y capacidad para el trabajo, así como la importancia del conocimiento y cuantificación de dichas relaciones.

Objetivos: Conocer y cuantificar las variaciones en la presentación de situaciones de Incapacidad Permanente para el trabajo en diferentes ramas de actividad económica; conocer y cuantificar la incidencia de daño laboral permanente en las diferentes ramas de actividad económica.

Material y métodos: Se realiza un estudio descriptivo y transversal, analizando distintos indicadores de incapacidad laboral, en función de las diferentes ramas de actividad económica. El estudio parte de los expedientes de Incapacidad Permanente evaluados durante los años 1999-2000 por parte del Equipo de Valoración de Incapacidades del Instituto Nacional de la Seguridad Social de Soria.

Resultados: Se observan grandes diferencias en las tasas de incidencia de Incapacidad Permanente demandada, según la rama de actividad económica, especialmente en los indicadores directos de daño laboral. Las tasas de Incapacidad Permanente global más elevadas corresponden a la industria de productos alimenticios y a la construcción. Las tasas de Incapacidad Permanente por contingencias profesionales obtienen valores máximos en la industria de madera y mueble para el accidente de trabajo, y en la industria de productos alimenticios para la enfermedad profesional.

Conclusiones: Aunque existen problemas metodológicos y administrativos es posible analizar y conocer la incidencia de la Incapacidad Permanente para el trabajo y de indicadores específicos de daño laboral permanente, en los distintos sectores y ramas de actividad económica.

Palabras clave: Tasas de incidencia, Incapacidad Permanente, ramas de actividad económica.

Arancón Viguera A
Estudio sobre la incidencia de la incapacidad permanente para el trabajo, según sectores y ramas de actividad
Mapfre Medicina, 2004; 15: 128-133

Correspondencia:

A. Arancón Viguera
Hospital Virgen del Mirón
Ctra. de Logroño, 8, 5.ª planta
42004 Soria

ABSTRACT

Introduction: It is analysed the relations among health, working conditions on the work site, and the ability in work. They are also taken into account the importance of the knowledge in them. It is quantified the relationship among all these factors.

Aims: To know and quantify the variety of instance for the situations of Permanent Inability in the jobs related to different sections of the economical activity; furthermore, to know and quantify the incidence of the working permanent damage in the different sections of the economical activity.

Resorts and methods: It has been carried out a descriptive and transversal survey which analyse the variety of indicators for the working inability according to the different sections of the economical activity. The essay sets off from the records of Permanent Inability evaluated in the years 1999-2000 by the Assessment Unit of Inability from the National Institute of Social Security from Soria.

Results: It has been noticed big differences in the rates of incidence of the Permanent Inability Request according to the section of the economical activity, particularly in the level indicators of the occupational disorder. The highest rate of total Permanent Inability belongs to the industry of alimentary products and the building industry. The rate of Permanent Inability due to occupational risks, reach the highest point in the industry of wood and furniture in the working accidents, but in the industry of alimentary products the highest point is reached in the occupational disease.

Conclusions: Although there are some methodological and administrative problems, it is possible to analyse and to know the incidence of the Permanent Inability for working, and also to know the specific levels for the occupational risks in the different sections of the economical activity.

Key words: The rates of incidence, Permanent Inability, sections of the economical activity.

Arancón Viguera A
Study about the incidence of permanent inability for working, related to different sections and branches of the economical activity
Mapfre Medicina, 2004; 15: 128-133

Fecha de recepción: 1 de noviembre de 2002

INTRODUCCIÓN

En términos generales la relación entre nivel de salud y trabajo pueden establecerse en dos sentidos diferentes. Por un lado, el nivel de salud, y con ello la situación funcional psicofísica, condiciona la capacidad y adaptación de la persona para las exigencias de las distintas actividades laborales (1). Por otro lado, el desarrollo de una actividad laboral conlleva riesgos, que pueden materializarse en «daños derivados del trabajo» (2) o daño laboral directo. Este daño para la persona puede ser temporal o permanente.

La Incapacidad Permanente (IP) para el trabajo (a partir de ahora IP) está definida en la Ley General de Seguridad Social (LGSS) (3), y existe una normativa específica para su tramitación y calificación por parte de los equipos de valoración de incapacidad de las direcciones provinciales del Instituto Nacional de la Seguridad Social (INSS) (4).

La situación de IP para el trabajo es un indicador de movilidad general y también un indicador indirecto de ajuste sociolaboral (5). Cualquier causa o condición médica no producida por el trabajo puede dar lugar a una situación de IP, en función de cuales sean las exigencias del puesto de trabajo.

La actividad laboral puede producir de forma directa daño para el trabajador, bien accidente de trabajo (AT) o bien enfermedad profesional (EP), que en algunos casos pueden dar lugar a situaciones de IP. El AT y la EP son las denominadas contingencias profesionales, de acuerdo a lo establecido en la LGSS.

Estas situaciones de IP por AT y EP son indicadores directos del daño laboral y sirven, por tanto, para evaluar de forma genérica las condiciones de trabajo y las situaciones de riesgo a ellas asociadas.

Existe otro indicador de daño laboral permanente, registrado y calificado, que de acuerdo con la LGSS se denomina Lesiones Permanentes No Incapacitantes (LPNI), que como su propia denominación indica, no producen incapacidad laboral, pero sí suponen una pérdida anatómica o funcional de carácter definitivo, derivada de la actividad laboral. La calificación de estas situaciones de LPNI se realizan por los mismos equipos de valoración de incapacidades ya mencionados.

El conocimiento de la incidencia de la IP para el trabajo y del daño laboral directo y permanente producido por el trabajo es de gran utilidad, tanto para el ámbito de la prevención en la empresa, como para el gestor de servicios sanitarios

y para el sistema de Seguridad Social responsable de las prestaciones económicas correspondientes.

OBJETIVOS

El **objetivo general** del presente estudio es conocer y cuantificar la incidencia de situaciones de IP para el trabajo y del daño derivado del trabajo directo y registrado, en función de los diferentes sectores y ramas de actividad económica.

Los **objetivos específicos** son:

— Conocer la incidencia de situaciones de IP demandada, por cualquier causa médica, sea por contingencia común o profesional, en las diferentes ramas de actividad económica definidas.

— Conocer la incidencia de situaciones de IP demandada, por contingencias profesionales (AT y EP), en las diferentes ramas de actividad económica definidas.

— Conocer la incidencia de LPNI reconocidas en las distintas ramas de actividad económica definidas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo un estudio descriptivo y transversal (6) sobre el total de expedientes de IP calificados por el EVI de la Dirección Provincial del INSS de Soria, y sobre el total de LPNI reconocidas por el mismo equipo durante los años 1999-2000.

Se han considerado todas las situaciones (expedientes) de IP, calificados, con independencia de que el resultado de la calificación halla sido de reconocimiento de incapacidad o no. Estamos pues, analizando la Incapacidad Permanente demandada, no la reconocida, ni en el ámbito administrativo, ni el ámbito judicial.

En el caso de las LPNI, el estudio se refiere a las reconocidas, pues por razones de la propia tramitación administrativa, la distinción entre demandada y reconocida no se da, sólo quedan registradas aquellas que dan lugar a reconocimiento administrativo.

Los indicadores (6) utilizados han sido los siguientes:

— **Tasa anual de incidencia global de IP demandada** (tasa/100.000 IP global): representa el número de situaciones de IP demandadas y evaluadas al año por cada 100.000 trabajadores, du-

rante el período de referencia del estudio, por cualquier contingencia.

— **Tasa anual de incidencia de IP demandada por contingencias comunes** (tasa/100.000 IP común): representa el número de situaciones de IP demandadas y evaluadas al año, por cada 100.000 trabajadores, derivadas de contingencias comunes, es decir, enfermedad común y accidente no laboral.

— **Porcentaje de IP demandada por contingencia profesional:** representa el tanto por ciento de situaciones de IP demandadas por contingencias profesionales, con respecto al total de situaciones de IP demandada evaluadas.

— **Tasa anual de incidencia de IP demandada por AT** (tasa/100.000 IP por AT): representa el número de situaciones de IP demandadas y evaluadas al año, derivadas de AT, por cada 100.000 trabajadores, durante el período de referencia del estudio.

— **Tasa anual de incidencia de IP demandada por EP** (tasa/100.000 IP por EP): representa el número de situaciones de IP demandadas y evaluadas al año, derivadas de EP, por cada 100.000 trabajadores, durante el período de referencia.

— **Tasa anual de incidencia de LPNI** (tasa/100.000 LPNI): representa el número de LPNI reconocidas al año, por cada 100.000 trabajadores.

Para el presente estudio se definieron diez ramas de actividad económica, en función del interés epidemiológico de cada una de ellas y de la especial importancia de alguna de ellas en el medio laboral de la provincia de Soria. En el Anexo 1 se refleja la equivalencia entre las ramas de actividad consideradas en este estudio, y las del Código Nacional de Actividades Económicas (7). En el caso concreto de la industria de productos alimenticios, en la provincia de Soria, tiene especial peso específico la industria chacinera.

El número de situaciones de IP demandada se corresponde con el de expedientes de IP resueltos en el período de referencia. Los datos se han obtenido de los registros manuales e informáticos de la Unidad Médica de Incapacidades. Lo mismo puede decirse en relación con los datos sobre LPNI.

No quedan incluidos en el estudio los casos correspondientes a expedientes de «Revisión de Grado», es decir, aquellos casos en los que, teniendo reconocido ya un grado de incapacidad, se valora y califica la posible variación de dicho grado.

Los datos de población de cada una de las ramas de actividad consideradas se han obtenido a

partir de los registros informáticos de la Tesorería General de la Seguridad Social. La cifra considerada para el cálculo de las tasas es la media aritmética de la cifra de población correspondiente al 31 de diciembre de los años 1998, 1999 y 2000, es decir, los límites superior, inferior y medio del período al que está referido el estudio.

Para los tres primeros indicadores, de carácter general, se ha utilizado el total de población activa ocupada. Para los indicadores de contingencia profesional, se han excluido los trabajadores del Régimen Especial de Autónomos, por no estar en ellos reconocida la contingencia profesional (AT o EP).

Finalmente, comentar que para los indicadores de contingencia profesional se ha excluido al colectivo de MUFACE, por no presentar ningún caso, y presentar, además, circunstancias administrativas especiales.

EXPOSICIÓN DE RESULTADOS

Analizamos en primer lugar los resultados para la IP global, es decir, la producida por cualquier causa, sean contingencias comunes o profesionales. Las tasas anuales de IP global, para el tiempo y lugar de referencia, quedan reflejadas en la Tabla I.

Las ramas de actividad con tasas más elevadas son, como puede verse, la industria de pro-

TABLA I. Tasa anual global de IP

Denominación rama de actividad	Tasa/100.000 IP global	N.º orden
1 Actividad agropecuaria	647,58	4
2 Industria de productos alimenticios	879,47	1
3 Industria de madera y mueble	502,28	6
4 Resto de industrias	524,08	5
5 Construcción	775,08	2
6 Comercio, transportes y servicios	750,44	3
7 Administración pública	263,97	9
8 Actividad sanitaria	348,18	8
9 Resto Servicios	349,97	7
Total Sistema de Seguridad Social	602,71	—
10 Mutuality de Funcionarios (MUFACE)	186,48	10
Total Sistema	575,29	—

ductos alimenticios, la construcción y la de comercio, transportes y servicios. Las tasas más bajas se dan en el colectivo de MUFACE, administración pública y actividad sanitaria.

Dentro del sistema de Seguridad Social, las tasas extremas son 879,47 en el caso de la industria de productos alimenticios, y 263,97 en el caso de la administración pública, lo que supone una diferencia superior al 300%.

En cuanto a la tasa de incidencia de IP demandada por contingencias comunes, los valores máximos corresponden en primer lugar, también en este caso, a la industria de productos alimenticios, seguida de la construcción y del comercio, transportes y servicios.

Las cifras más bajas corresponden, de menor a mayor, a MUFACE, administración pública y a la industria de madera y mueble, que en el caso de la tasa global ocupaba una posición media.

Dentro del sistema de Seguridad Social, las cifras extremas se corresponden con los 789,18 de la industria de productos alimenticios y los 248,44 correspondientes a la administración pública, lo que supone también en este caso, una variación superior al 300%, aunque algo inferior a la existente en el caso de la tasa global (Tabla II).

En lo referente al porcentaje de IP demandada por contingencia profesional, los datos quedan reflejados en la Tabla III. Destaca la industria de madera y mueble, en la que este porcentaje es muy superior al del resto de ramas de actividad, con un 31,81%. Le siguen la industria de productos ali-

TABLA II. Tasa anual por IP por contingencias comunes

Denominación rama de actividad	Tasa/100.000 IP común	N.º orden
1 Agropecuario	613,49	4
2 Industria de productos alimenticios	749,18	1
3 Industria de madera y mueble	342,46	8
4 Resto industrias	486,64	5
5 Construcción	731,2	2
6 Comercio, transportes y servicios	711,2	3
7 Administración pública	248,44	9
8 Actividad sanitaria	348,18	7
9 Resto servicios	349,97	6
Total Sistema de Seguridad Social	559,12	—
10 MUFACE	186,48	10
Total Sistema	521,97	—

mentarios con un 14,82%, y con muchos puntos de diferencia el resto de industrias. En el polo opuesto tenemos la actividad sanitaria, resto de servicios y MUFACE, en los que no se da ningún caso de IP por contingencia profesional.

Dentro ya de los indicadores directos de daño laboral tenemos, en primer lugar, la tasa de IP demandada por AT, cuyos datos quedan reflejados en la Tabla IV. Como puede observarse, destaca de forma prominente la alta tasa existente en la industria de madera y mueble, con 279,79/100.000, superando en más del 300% a la rama de comer-

TABLA III. Tasa anual de IP por contingencias profesionales

Denominación rama de actividad	% IP AT + EP	N.º orden
1 Agropecuario	5,27	6
2 Industria de productos alimenticios	14,82	2
3 Industria de madera y mueble	31,81	1
4 Resto industrias	7,15	3
5 Construcción	5,66	5
6 Comercio, transportes y servicios	5,22	7
7 Administración pública	5,88	4
8 Actividad sanitaria	0	8
9 Resto servicios	0	8
Total Sistema de Seguridad Social	7,23	—
10 MUFACE	0	8
Total Sistema	7,07	—

TABLA IV. Tasa anual de IP por AT

Denominación rama de actividad	Tasa/100.000 IP por AT	N.º orden
1 Actividad agropecuaria	25,61	7
2 Industria de productos alimenticios	74,23	4
3 Industria de madera y mueble	279,79	1
4 Resto de industrias	27,28	6
5 Construcción	85,36	3
6 Comercio, transportes y servicios	88,87	2
7 Administración pública	31,06	5
8 Actividad sanitaria	0,0	8
9 Resto de servicios	0	8
Total Sistema de Seguridad Social	63,81	—

cio, transporte y servicios, y a la rama de la construcción, que presentan los valores siguientes, en orden decreciente.

En el extremo contrario tenemos la actividad sanitaria y resto de servicios, en las que no se da ningún caso de IP demandada por AT.

Los datos relativos a la tasa de IP demandada por EP quedan reflejados en la Tabla V. Destaca la alta tasa producida en la industria de productos alimentarios, que casi duplica a la de industria de madera y mueble, que ocupa el siguiente lugar. Inferiores valores, pero aún importantes, presentan la construcción y la actividad agropecuaria.

No se produce ningún caso de IP por EP, en la administración pública, actividad sanitaria, resto de servicios y MUFACE.

El último indicador directo de daño laboral analizado es la tasa de LPNI, cuyos resultados quedan recogidos en la Tabla VI. Destacan las altas tasas correspondientes a las tres ramas de actividad del sector industrial, que superan de forma manifiesta al resto, incluida la construcción. En el lado opuesto, las tasas más bajas se dan en la actividad sanitaria y resto de servicios.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

La tasa de incidencia anual de IP global es un indicador indirecto y general del nivel de salud en relación con las diferentes exigencias de la actividad profesional. Se observan variaciones máximas de hasta el 300%. Partiendo de la presunción de que la morbilidad es equiparable o similar en los diferentes colectivos laborales, salvo aquellas patologías directamente causadas por el trabajo, las diferencias observadas cabe atribuir las a las diferencias en el nivel de exigencia psicofísica y a otros factores psicosociales del mundo laboral.

Esta hipótesis explicaría los datos presentados, con tasas máximas en industria de productos alimentarios, construcción y comercio, transporte y servicios, actividades en las que por una u otra causa cabe presuponer exigencias psicofísicas elevadas.

En el caso de la tasa de incidencia anual de IP demandada por contingencias comunes, se ha eliminado las posibles diferencias en el patrón de morbilidad, al haberse separado la patología con contingencia profesional. A pesar de ello, se siguen observando grandes diferencias en el valor de dicha tasa, y se mantiene el mismo orden de mayor a menor, en los tres primeros puestos, industria de productos alimentarios, construcción y comercio, transportes y servicios.

TABLA V. Tasa anual de IP por EP

Denominación rama de actividad	Tasa/100.000 IP por EP	N.º orden
1 Actividad agropecuaria	51,22	4
2 Industria de productos alimentarios	222,71	1
3 Industria de madera y mueble	111,91	2
4 Resto de industrias	54,57	3
5 Construcción	42,68	5
6 Comercio, transportes y servicios	29,62	6
7 Administración pública	0	7
8 Actividad sanitaria	0	7
9 Resto servicios	0	7
Total Sistema de Seguridad Social	45,04	—

TABLA VI. Tasa anual de IP por LPNI

Denominación rama de actividad	Tasa/100.000 LPNI	N.º orden
1 Agropecuario	128,07	6
2 Industria de productos alimentarios	519,67	2
3 Industria de madera y mueble	783,43	1
4 Resto industrias	327,42	3
5 Construcción	170,72	5
6 Comercio, transportes y servicios	207,37	4
7 Administración pública	124,26	7
8 Actividad sanitaria	96,8	8
9 Resto servicios	64,18	9
Total Sistema de Seguridad Social	236,48	

Este comportamiento reforzaría la hipótesis de la incidencia de factores relacionados con el nivel de exigencia psicofísica y otros factores psicosociales en la presentación de situaciones de IP demandada.

En lo referente al porcentaje de IP demandada por contingencia profesional destacan los correspondientes a la industria de madera y mueble y a la industria de productos alimentarios. Este hecho guarda relación con el elevado índice de morbilidad laboral directa que se detecta en los indicadores directos de daño laboral, que a continuación se comentan.

Se observan grandes variaciones en la tasa de incapacidad por AT y EP. Para el AT, las tasas más

altas se encuentran, por ese orden, en la industria de la madera y del mueble, la rama del comercio, transporte y servicios, y la construcción. Para la EP las tasas más altas corresponden a industria de madera y mueble, industria de productos alimentarios y resto de industrias.

En el polo opuesto tenemos la actividad sanitaria y resto de servicios, en las que no se da ningún caso de IP por AT o EP.

En lo referente a la LPNI, vuelve a ser la industria de la madera y del mueble y la industria de productos alimentarios, por ese orden, las que ocupan las tasas más altas.

En cuanto a la utilización del CNAE, como indicador de la condición laboral, hacer la salvedad de que dicha clasificación se refiere a la actividad de la empresa, y aunque dicha actividad conlleva unos tipos de profesiones dominantes, también en esas empresas existen otras profesiones básicas o de carácter general. La elección del CNAE es debida a que es el indicador de condición laboral, que con carácter general queda mejor registrado, en el sistema de información la Seguridad Social.

CONCLUSIONES

Se aprecia una gran variación de la incidencia de situaciones de IP demandada y de LPNI en las diferentes ramas de actividad consideradas. Estas diferencias existen en las situaciones derivadas de contingencias comunes, pero son mucho más marcadas en las situaciones derivadas de AT y EP, que son indicadores directos de daño para la salud de causa laboral.

La tasa de incidencia de IP demandada global es mayor en la industria de productos alimentarios, en la construcción y la rama de comercio, transporte y servicios. MUFACE, la administración pública y la actividad sanitaria son las ramas en las que la tasa de IP global es más baja.

En cuanto a las tasas de incidencia de IP demandada por contingencias profesionales des-

tazan por orden de importancia: la industria de madera y mueble, la industria de productos alimentarios, la rama de comercio, transporte y servicios, y la de la construcción. En la actividad sanitaria y en resto de industrias no se produjeron situaciones de IP demandada por contingencias profesionales.

Es importante destacar, que el conocimiento de las ramas de actividad con mayores tasas de IP de origen laboral debe servir para que los servicios y actividades de prevención de riesgos laborales se orienten de forma prioritaria hacia dichos ámbitos de actividad laboral.

Finalmente podemos concluir que, aunque existen condicionantes legales, administrativos y metodológicos que dificultan el análisis de la IP en relación con la actividad laboral, sí es posible estudiar la incidencia de la IP global, de la IP de origen laboral y de otros indicadores directos del daño laboral permanente, en los diferentes sectores y ramas de actividad económica.

BIBLIOGRAFÍA

1. ARANCÓN VIGUERA A. Enfoque Integral de la Prevención de Riesgos Laborales. *Medicina y Seguridad del Trabajo*. 1990; 149.
2. *Boletín Oficial del Estado* de 10 de noviembre de 1995. Ley de Prevención de Riesgos Laborales.
3. *Boletín Oficial del Estado* de 29 de junio de 1994. Texto Refundido de la Ley General de Seguridad Social.
4. *Boletín Oficial del Estado* de 19 de agosto de 1995. Real Decreto por el que se regula la Calificación y Declaración de Incapacidad Permanente en el Sistema de Seguridad Social.
5. DOMÍNGUEZ CARMONA M. Salud Laboral. En: Piedrola Gil y cols., *Medicina Preventiva y Salud Pública*. Barcelona: Masson-Salvat Médica, 1991; pp 1176-1203.
6. ROTHMAN K J. *Epidemiología Moderna*. Madrid: Editorial Díaz de Santos, 1978.
7. *Boletín Oficial del Estado*. Real Decreto 1560/92 de 18 de diciembre, por el que se aprueba el Código Nacional de Actividades Económicas.

Reducción de costes mediante *gated* SPET de perfusión miocárdica precoz en los pacientes con dolor torácico y ECG no diagnóstico en Urgencias

Cost reduction using early myocardial perfusion *gated* SPET in patients with chest pain and non-diagnostic ECG in the Emergency room

¹ Hospital Universitario Vall d'Hebron

² Departamento de Economería
Universidad de Barcelona
Barcelona

Candell Riera J.¹

Oller Martínez G.¹

Moreno R.²

Murillo J.²

Suriñach J.²

Segura R.¹

Castell J.¹

Aguadé S.¹

Soler Soler J.¹

RESUMEN

ABSTRACT

Objetivo: Realizar un análisis de costes con la utilización del *gated* SPET precoz de reposo en los pacientes con dolor torácico y ECG no diagnóstico en Urgencias.

Métodos: Se estudiaron 222 pacientes (51 mujeres, m: 60 ± 12 años) con dolor torácico y ECG no diagnóstico divididos de forma aleatoria en dos grupos: grupo A: 111 pacientes a los que, además del manejo convencional (ECG y determinaciones de CK-MB y troponina I al ingreso, a las cuatro y ocho horas) se les practicó un *gated* SPET precoz de reposo (< seis horas con respecto a la finalización del dolor); grupo B: 111 pacientes a los que sólo se les aplicó el manejo convencional.

Resultados: Ocho pacientes (7,2%) del grupo A y seis (5,4%) del grupo B cumplieron criterios de infarto agudo de miocardio según los marcadores bioquímicos. Los pacientes sin infarto del grupo A (n: 103) permanecieron menos horas en Urgencias que los del grupo B (13,2 ± 6,9 vs 15,9 ± 8,6, p = 0,004) y fueron ingresados en menor proporción (13,6% vs 27,6%, p = 0,013). De la evaluación económica realizada se desprende que el diagnóstico y tratamiento del paciente promedio al que se le realizó el *gated*-SPET en Urgencias supuso un coste de 675 € frente a un coste de 855 € en el caso del paciente al que no se le realizó el *gated*-SPET. Una reducción por tanto, de 180 €, consecuencia básicamente de la menor estancia hospitalaria del primer grupo de pacientes.

Conclusiones: La reducción en costes que supone la introducción del *gated*-SPET precoz de reposo en los pacientes con dolor torácico y ECG no diagnóstico en Urgencias está en la línea de lo obtenido en otras series y, si bien la incorporación de esta técnica supone un coste adicional, la reducción potencial de hospitalizaciones inapropiadas lo compensa de forma significativa.

Palabras clave: Gammagrafía, infarto de miocardio, enfermedad coronaria, isótopos radiactivos, imagen, Medicina nuclear.

Candell Riera J, Oller Martínez G, Moreno R, Murillo J, Suriñach J, Segura R, Castell J, Aguadé S, Soler Soler J
Reducción de costes mediante *gated* SPET de perfusión miocárdica precoz en los pacientes con dolor torácico y ECG no diagnóstico en urgencias
Mapfre Medicina, 2004; 15: 134-140

Correspondencia:

J. Candell Riera
Servicio de Cardiología
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Paseo Vall d'Hebron 119-129
08035 Barcelona
E-mail: jcandell@vhebron.net

Objective: To conduct a cost analysis involving the use of early resting *gated* SPET in patients with chest pain and non-diagnostic ECG in the Emergency room.

Methods: A total of 222 patients (51 females, mean age: 60 ± 12 years) with chest pain and non-diagnostic ECG were randomized into two groups: group A: 111 patients who in addition to conventional management (ECG and CK-MB and troponin I measurements on admission and after four and eight hours) were subjected to early resting *gated* SPET (< six hours from cessation of pain); group B: 111 patients subjected to conventional management only.

Results: Eight patients (7.2%) in group A and six (5.4%) in group B met criteria of acute myocardial infarction based on biochemical markers. The patients without infarction in group A (n: 103) remained fewer hours in the Emergency room than those in group B (13.2 ± 6.9 vs 15.9 ± 8.6, p = 0.004), and required less admissions (13.6% vs 27.6%, p = 0.013). The economical evaluation made suggest that the diagnosis and treatment of the average patient subjected to *gated*-SPET in the Emergency room generated an expense of 675 €, as compared to 855 € for patients not subjected to *gated*-SPET. This implies a reduction of 180 €, basically attributable to the lesser hospital stay in the patients belonging to group A.

Conclusions: The cost reduction obtained by the use of early resting *gated*-SPET in patients with chest pain and non-diagnostic ECG in the Emergency room is consistent with the results reported in other series. Although incorporation of the technique involves an added expense, the potential reduction of inappropriate hospitalizations significantly compensates for this.

Key words: Scintigraphy, myocardial infarction, coronary disease, radioisotopes, imaging, Nuclear medicine.

Candell Riera J, Oller Martínez G, Moreno R, Murillo J, Suriñach J, Segura R, Castell J, Aguadé S, Soler Soler J
Cost reduction using early myocardial perfusion *gated* SPET in patients with chest pain and non-diagnostic ECG in the Emergency room
Mapfre Medicina, 2004; 15: 134-140

Fecha de recepción: 28 de mayo de 2003

INTRODUCCIÓN

Con la incorporación de los compuestos tecnecios y la sincronización con el ECG, el *gated*-SPET (*single photon emission tomography*) de perfusión miocárdica permite una valoración simultánea de la perfusión y de la función ventricular izquierda y últimamente algunos hospitales la están indicando en pacientes con dolor torácico y ECG no diagnóstico (1, 2). Por las características farmacocinéticas y físicas de los agentes tecnecios pueden obtenerse las imágenes hasta seis horas después de su administración, reflejando la perfusión miocárdica en el momento de la inyección. La mayoría de publicaciones que han utilizado el SPET de reposo en este contexto han mostrado una alta sensibilidad y valor predictivo negativo, sobre todo si el radionúclido se inyecta durante el dolor o dentro de las primeras seis horas después del mismo (3-10). La creación de unidades de dolor torácico, funcionales o estructurales, y la incorporación de diferentes técnicas encaminadas a descartar el diagnóstico de enfermedad coronaria parece que permiten disminuir los costes sanitarios de este tipo de pacientes ya que se reducen ingresos innecesarios (11-18).

En este estudio se pretende realizar un análisis de costes en una serie consecutiva de pacientes aleatoriamente divididos en dos grupos según se les practicara o no el SPET de perfusión miocárdica precoz en Urgencias.

MÉTODOS

Población y protocolo de estudio

Se han estudiado 222 pacientes (edad media: 60 ± 12 años, 51 mujeres) que acudieron a Urgencias con dolor torácico que no cumpliera las características de una angina típica según un cuestionario previamente establecido (19) y con un ECG no diagnóstico (sin ascenso ni descenso del segmento ST > 0,5 mV). Se incluyeron consecutivamente aquellos pacientes que cumplieran estos criterios a razón de dos pacientes por día durante el horario de disponibilidad de detección gammagráfica por parte del servicio de Medicina Nuclear. A todos los pacientes se les aplicó el manejo convencional en Urgencias: ECG y determinaciones de marcadores bioquímicos de daño miocárdico (CK-MB y troponina I) a su llegada y a las cuatro y ocho horas.

Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a dos grupos:

— Grupo A (111 pacientes): a todos ellos se les practicó un *gated* SPET con ^{99m}Tc metoxi-isobutil-isonitrilo (MIBI) inyectando el trazador durante el dolor o con un intervalo < seis horas con respecto a la finalización del mismo.

— Grupo B (111 pacientes): siguieron sólo el protocolo convencional sin la práctica del *gated* SPET.

Marcadores bioquímicos de daño miocárdico

Se siguió un protocolo que incluía tres determinaciones de CK-MB masa y troponina I a la llegada del paciente a Urgencias y a las cuatro y ocho horas. Se realizó el diagnóstico de infarto agudo de miocardio cuando los valores de CK-MB y troponina I fueron superiores a 5 y 0,5 microgramos/L respectivamente.

Gated SPET

A todos los pacientes del grupo A se les administró una dosis intravenosa de 900 MBq (unos 25 mCi) de ^{99m}Tc-MIBI durante el dolor, o con un mínimo de seis horas antes de la finalización del mismo, realizándose la detección entre una y tres horas más tarde.

La adquisición de las imágenes tomográficas se realizó con una gammacámara Siemens ECAM de doble cabezal a 90°, con colimadores de alta resolución, realizando una órbita semicircular de 180°, iniciada en oblicua anterior derecha 45°, a intervalos de 3° con una duración de 25 s por intervalo, y con sincronización con la onda R del ECG. Se realizó la reconstrucción de las imágenes usando un filtro Butterworth de orden 5, frecuencia de corte 0,5 (0,45 para las imágenes del *gated*-SPET) y se obtuvieron cortes de eje corto, eje largo horizontal y eje largo vertical según las recomendaciones existentes (20).

Se evaluaron 13 segmentos por paciente: anterior-basal, anterior-medio, anterior-apical, septal-basal, septal-medio, septal-apical, inferior-basal, inferior-medio, inferior-apical, lateral-basal, lateral-medio, lateral-apical y apical. Cada uno de los segmentos fue valorado por tres expertos desconocedores del resultado de los marcadores bioquímicos según la siguiente escala: 1 = normal, 2 = defecto ligero, 3 = defecto moderado, y 4 = defecto severo (similar a la captación de fondo).

En el *gated* SPET se valoraron los volúmenes ventriculares y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo según la metodología de Germano (21) y en cada uno de los segmentos del ventri-

culo izquierdo se evaluó la contractilidad y el engrosamiento según la siguiente puntuación: 1 = normal, 2 = alteración ligera, 3 = alteración moderada, y 4 = alteración severa. Se consideraron como positivos aquellos estudios con grados 3 y 4 en el SPET y/o en el *gated* SPET, y como negativos los grados 1 y 2.

Análisis estadístico y de costes

Se utilizó el test del chi-cuadrado para comparar la asociación entre variables categóricas y el t-Student para variables continuas. El nivel de significación estadística se estableció en el 5%.

La identificación de los costes que la introducción del *gated*-SPET supone en el manejo del paciente con dolor torácico y ECG no diagnóstico en Urgencias se ha realizado contabilizando los conceptos referentes a días de estancia hospitalaria, tratamientos, exploraciones complementarias y tratamientos derivados de las complicaciones en cada grupo.

En relación a la cuantificación monetaria de los costes se han utilizado los siguientes criterios. En los costes por cama y día se engloban los costes hoteleros, de capital, de personal sanitario y administrativo, específicos del área de hospitalización donde el paciente estuvo ingresado. Los costes de tratamiento incluyen los correspondientes al fármaco administrado y el personal sanitario y, si el tratamiento es quirúrgico, también la amortización del instrumental utilizado. En las exploraciones complementarias el coste de la prueba incluye el material utilizado, el personal sanitario y la amortización del instrumental. Los costes monetarios unitarios de los conceptos citados han sido proporcionados por la gerencia de nuestro hospital.

RESULTADOS

Las características clínicas de los pacientes de los grupos A y B se exponen en la Tabla I. No hubo diferencias estadísticas entre ambos grupos. Ocho (7,2%) y seis (5,4%) de los pacientes del grupo A y B respectivamente cumplieron criterios de infarto agudo de miocardio según los marcadores bioquímicos.

Gated SPET

En el *gated* SPET de reposo de los pacientes del grupo A se obtuvieron 24 resultados positivos

TABLA I. Características clínicas de los pacientes del grupo A y del grupo B

	Grupo A (n: 111)	Grupo B (n: 111)	P
Edad	60,4 ± 12,4	62,1 ± 13,5	0,324
Mujeres	51 (46%)	58 (52%)	0,347
Diabetes	19 (17%)	18 (16%)	0,857
Hipertensión	55 (49,5%)	61 (55%)	0,420
Tabaquismo	52 (47%)	41 (37%)	0,274
Hipercolesterolemia	40 (36%)	30 (27%)	0,113
Ningún factor de riesgo	14 (12,6%)	16 (14,4%)	0,695
Un factor de riesgo	42 (37,8%)	47 (42,3%)	0,494
Dos factores de riesgo	41 (36,9%)	40 (36%)	0,889
Tres factores de riesgo	14 (12,6%)	8 (7,2%)	0,252
FC ingreso	78 ± 15	78 ± 18	0,774
PA ingreso	143 ± 21	137 ± 33	0,128

(17 de localización infero-lateral y 7 anteriores), 87 resultados negativos. En 48 pacientes la inyección del radiotrazador tuvo lugar durante el dolor (43%) obteniéndose un resultado positivo en 11 pacientes (23%), lo cual no fue significativamente diferente con respecto a los pacientes en que se inyectó después del dolor (13/63 = 21%). En los ocho pacientes con criterios de IAM se obtuvieron resultados positivos (tres inyectados durante el dolor): siete infero-laterales y uno anterior.

Características evolutivas durante la estancia en Urgencias

No hubo diferencias significativas entre los ocho pacientes con infarto del grupo A y los seis del grupo B a excepción de que los primeros ingresaron más rápidamente en la Unidad Coronaria que los segundos y, por tanto, estuvieron menos horas en Urgencias (11,1 ± 3,1 horas vs 22,7 ± 5,1 horas, *p* < 0,0001).

Los pacientes sin infarto del grupo A (n: 103) también permanecieron menos horas en Urgencias que los del grupo B (13,2 ± 6,9 vs 15,9 ± 8,6, *p* = 0,004) y fueron ingresados en menor proporción (13,6% vs 27,6%, *p* = 0,013) (Tabla II).

En las Tablas III y IV se presentan los costes de un paciente promedio en cada grupo. Como se puede observar, el grupo A presentó un coste por paciente de 675 €, mientras que el coste por paciente en el caso del grupo B fue de 855 €. Es decir, se disminuyó el coste en 180 €, lo que representa un 21%. Esta reducción en costes se debió,

TABLA II. Características evolutivas durante el ingreso del grupo A y del grupo B excluyendo los pacientes con infarto (n = 208)

	Grupo A (n: 103)	Grupo B (n: 105)	P
Horas en Urgencias	13,2 ± 6,9	15,9 ± 8,6	0,004
N.º pacientes ingresados en hospital	14 (13,6%)	29 (27,6%)	0,013
Días en hospital	8,57 ± 7,01	7,3 ± 5,1	0,061
Cateterismo	6 (5,8%)	8 (7,6%)	0,606
ACTP-stent	1 (1%)	4 (3,8%)	0,174
Cirugía coronaria	0	1 (0,9%)	0,321

básicamente, a la menor estancia hospitalaria del primer grupo de pacientes.

DISCUSIÓN

A finales de la década de los setenta se propuso la utilización de imágenes de perfusión miocárdica con radionúclidos en la evaluación de pacientes con infarto de miocardio. La gammagrafía planar de perfusión miocárdica con talio-201 demostró tener una sensibilidad superior al 90% para el diagnóstico de infarto de miocardio cuando

TABLA III. Partidas de coste del grupo A (N.º pacientes: 103)

	Valores promedios	Costes unitarios (en €)	Coste total (en €)
Ingresos en Urgencias	103	132	13.596
Ingresos en Hospital	14		
Días en Hospital (promedio)	8,6	246	27.552
Pruebas realizadas durante el ingreso			
SPET	103	204	21.012
Cateterismo	5	1.031	5.155
ACTP-stent	1	2.218	2.218
Cirugía coronaria	0	1.754	
COSTE TOTAL (103 PACIENTES)			69.533 €
COSTE TOTAL POR PACIENTE			675 €

TABLA IV. Partidas de coste del grupo B (N.º pacientes: 105)

	Valores promedios	Costes unitarios (en €)	Coste total (en €)
Ingresos en Urgencias	105	132	13.860
Ingresos en Hospital	29		
Días en Hospital (promedio)	8	246	57.072
Pruebas realizadas durante el ingreso			
SPET	0	204	
Cateterismo	8	1.031	8.248
ACTP-stent	4	2.218	8.872
Cirugía coronaria	1	1.754	1.754
COSTE TOTAL (105 PACIENTES)			89.806 €
COSTE TOTAL POR PACIENTE			855 €

demostraba ausencia de perfusión en la zona necrótica (22). Con el advenimiento de la técnica tomográfica y la incorporación de los compuestos tecnecios, el SPET de perfusión miocárdica se ha indicado más recientemente en pacientes con dolores torácicos y ECG no diagnóstico (23-25). En nuestra serie de pacientes con dolor torácico y ECG no diagnóstico estudiados en Urgencias se confirma la alta sensibilidad y valor predictivo negativo del gated SPET practicado con un intervalo máximo de seis horas con respecto al dolor (26).

Entre las técnicas de evaluación económica que se han aplicado al ámbito sanitario se encuentran el análisis coste beneficio (ACB), el análisis coste efectividad (ACE), el análisis coste utilidad (ACU) y la minimización de costes. El ACB es una técnica de evaluación en la que las alternativas que se toman en consideración conducen a resultados distintos. Impone medir todos los costes y beneficios de cada curso de acción en unas mismas unidades monetarias, de forma que, calculando la diferencia entre los beneficios y costes de cada alternativa, se pueda elegir la mejor de ellas (27-31). Por otra parte, en el caso del análisis coste efectividad (ACE), si bien los costes se miden en unidades monetarias, los beneficios se evalúan en unidades físicas; por ejemplo, número de pacientes que reciben un tratamiento adecuado, años de vida ganados, casos de enfermedad evitados, etc. Se calcula la relación coste/efectividad en la que el numerador puede reflejar los costes brutos totales o bien los costes netos. El denominador es la medida del efecto más relevante para el programa de estudio. Asimismo, el análisis coste utilidad (ACU), que puede considerarse un tipo especial de ACE, contempla una medición multidimensional de los resultados. Se suelen utilizar como unidades de medida los años de vida ganados ajustados por calidad (*Quality Adjusted Life Years*, QALY) y se selecciona la alternativa que presente un coste por QALY más bajo. Por último, en la minimización de costes se selecciona la alternativa que produce el efecto con un mínimo coste.

A la hora de decidir la técnica de evaluación que más se adecuaba al presente estudio se consideró tanto el ámbito del estudio que se pretende abordar como la disponibilidad de información adecuada. Por una parte, la inadecuación de los QALY como unidad de medida del resultado no hace posible la implementación de un ACU. Por otra parte el enfoque del estudio (repercusión económica de la introducción del gated SPET de perfusión miocárdica en el diagnóstico de los pacientes con dolor torácico en urgencias) y las dificultades que supone la valoración monetaria

de los efectos que puede tener en los individuos que el diagnóstico no sea adecuado desde un primer momento, conduce a descartar el ACB. Tampoco el ACE se ha considerado la técnica de elección ya que, si bien en la alternativa que contempla la ampliación del protocolo tradicional con la introducción de *gated* SPET, se ha estimado el número de complicaciones evitadas tomando como referencia la situación de origen, únicamente puede determinarse un ratio coste/efectividad (coste por complicación evitada), el del caso del protocolo ampliado, no existiendo ningún otro referente con el que compararlo. Es decir, el ACE no resulta adecuado para determinar si la implementación de una acción concreta resulta adecuada o no, ya que no informa del valor de una alternativa en sí misma.

Todas estas dificultades conducen a la decisión de buscar una alternativa al ACE para efectuar la evaluación. Revisando los perfiles de manejo clínico, se observa que la introducción del *gated*-SPET puede alterar dichos perfiles, registrándose variaciones importantes en las estancias medias hospitalarias, tanto en Urgencias como en planta. Por tanto, parece lógico pensar que la mayor adecuación diagnóstica que se logra con la introducción del *gated*-SPET puede conducir a una reducción de los costes por paciente hasta el momento del alta. De este modo, la solución que se adoptó fue evaluar el coste medio por paciente para cada uno de los dos grupos.

La reducción en costes que supone la introducción del *gated*-SPET precoz de reposo en los pacientes con dolor torácico y ECG no diagnóstico en Urgencias que hemos obtenido (180 €) está en la línea de lo publicado en trabajos en los que se han realizado estudios similares. Así, si bien la incorporación de *gated*-SPET supone un coste adicional por la realización de esta prueba, la reducción potencial de hospitalizaciones inapropiadas compensa sobradamente el coste adicional de la prueba (32). Weissman *et al.* (13) encontraron que prácticamente un 50% de las decisiones de los médicos resultaron afectadas por los resultados del *gated*-SPET y supusieron un ahorro de costes de 786 \$. Radensky *et al.* (17) obtuvieron una reducción de 1.032 \$ y Ziffer *et al.* (33) de 1.892 \$ por paciente. La reducción en costes que hemos observado en nuestra serie es inferior al de estos estudios. La explicación de este resultado se puede encontrar, entre otros factores, en el menor coste de los tratamientos y de la estancia hospitalaria en nuestro país con respecto a Estados Unidos, así como en el menor tiempo de seguimiento de nuestra serie, la cual sólo incluye la evolución durante el primer ingreso.

Para ilustrar la incidencia global que puede suponer la ampliación del protocolo tradicional con la introducción del *gated*-SPET, desde el punto de vista del centro hospitalario, puede evaluarse cuál hubiese sido la reducción de costes en caso de haberse utilizado el *gated* SPECT en una población de similares características. En concreto, la reducción en los costes en un año, para los 2.610 pacientes con dolor torácico y ECG no diagnóstico que acudieron a Urgencias de nuestro hospital durante el año 2000, hubiera sido de 469.800 €.

Finalmente, al ahorro en costes obtenido gracias a la introducción del *gated*-SPET en el diagnóstico de los pacientes con dolor torácico no típico, de ECG no diagnóstico y marcadores bioquímicos negativos, hemos de sumarle la ganancia en seguridad que supone evitar que el paciente sea dado de alta de Urgencias con el diagnóstico de «dolor torácico de origen desconocido». Este diagnóstico genera en el paciente una incertidumbre que, en la mayoría de ocasiones, motiva más consultas posteriores al médico de cabecera y al cardiólogo, así como otros posibles ingresos en Urgencias ante síntomas similares, o en el peor de los casos, por un síndrome coronario agudo o por un infarto agudo de miocardio.

Agradecimiento

Queremos agradecer a la señora Eulalia Dalmau su aportación en la evaluación de los costes monetarios unitarios proporcionados por la gerencia del Hospital General Vall d'Hebron.

BIBLIOGRAFÍA

- KONTOS M C, JESSE R L, SCHMIDT K L, ORNATO J P, TATUM J L. Value of acute rest sestamibi perfusion imaging for evaluation of patients admitted to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 976-982.
- KONTOS M C, JESSE R L, ANDERSON F P, SCHMIDT K L, ORNATO J P, TATUM J L. Comparison of myocardial perfusion imaging and cardiac troponin I in patients admitted to the emergency department with chest pain. *Circulation.* 1999; 99: 2073-2078.
- CHRISTIAN T F, CLEMENTS I P, GIBBONS R J. Non-invasive identification of myocardium at risk in patients with acute myocardial infarction and nondiagnostic electrocardiograms with technetium-99m-sestamibi. *Circulation.* 1991; 83: 1615-1620.
- BILODEAU L, THÉROUX P, GRÉGOIRE J, GAGNON D, ARSENAULT A. Technetium-99m sestamibi tomography in patients with spontaneous chest pain: correlations with clinical, electrocardiographic and angiographic findings. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 18: 1684-1691.
- HILTON T C, THOMPSON R C, WILLIAMS H J, SAYLORS R, FULMER H, STOWERS S A. Technetium-99m sestamibi myocardial perfusion imaging in the emergency room evaluation of chest pain. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 23: 1016-1022.
- VARETTO T, CANTALUPI D, ALTIERI A, ORLANDI C. Emergency room technetium-99m sestamibi imaging to rule out acute myocardial ischemic events in patients with nondiagnostic electrocardiograms. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22: 1804-1808.
- HELLER G V, STOWERS S A, HENDEL R C, HERMAN S D, DAHER E, AHLBERG A W, *et al.* Clinical value of acute rest technetium-99m tetrofosmin tomographic myocardial perfusion imaging in patients with acute chest pain and nondiagnostic electrocardiograms. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31: 1011-1017.
- MILLER T D, CHRISTIAN T F, HOPFENSPIRGER M R, HODGE D O, HAUSER M F, GIBBONS R J. Prognosis in patients with spontaneous chest pain, a nondiagnostic electrocardiogram, normal cardiac enzymes, and no evidence of severe resting ischemia by quantitative technetium 99m sestamibi tomographic imaging. *J Nucl Cardiol.* 1998; 5: 64-72.
- DUCA M D, GIRI S, WU A H B, MORRIS R S, CYR G M, AHLBERG A, *et al.* Comparison of acute rest myocardial perfusion imaging and serum markers of myocardial injury in patients with chest pain syndromes. *J Nucl Cardiol.* 1996; 6: 570-576.
- CONTI A, GALLINI C, COSTANZO E, FERRI P, MATTEINI M, PALADINI B, *et al.* Early detection of myocardial ischemia in the emergency department by rest or exercise 99mTc tracer myocardial SPET in patients with chest pain and non-diagnostic ECG. *Eur J Nuc Med.* 2001; 28: 1806-1810.
- GASPOZ J M, LEE T H, WEINSTEIN M C, COOK E F, GOLDMAN P, KOMAROFF A L, *et al.* Cost-effectiveness of a new short-stay Unit to «rule out» acute myocardial infarction in low risk patients. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 24: 1249-1259.
- GÓMEZ M A, ANDERSON J L, KARAGOUNIS L A, MUHLESTEIN J B, MOOERS F B. An Emergency Department-based protocol for rapidly ruling out myocardial ischemia reduces hospital time and expense: Results of randomized study (ROMIO). *J Am Coll Cardiol.* 1996; 28: 25-33.
- WEISSMAN I A, DICKINSON C Z, DWORKIN H J, O'NEILL W W, JUNI J E. Cost-effectiveness of myocardial perfusion imaging with SPECT in the Emergency Department evaluation of patients with unexplained chest pain. *Radiology.* 1996; 199: 353-357.
- ROBERTS R R, ZALENSKI R J, MENSAH E K, RYDMAN R J, CIAVARELLA G R N, GUSSOW L, *et al.* Costs of an Emergency Department-based accelerated diagnostic protocol vs hospitalization in patients with chest pain: A randomized controlled trial. *JAMA.* 1997; 278: 1670-1676.
- GRAFF L G, DALLARA J, ROSS M A, JOSEPH A J, ITZCOVITZ J, ANDELMAN R P, *et al.* Impact on the care of the Emergency Department chest pain patient from the chest pain evaluation registry (CHEPER) study. *Am J Cardiol.* 1997; 80: 563-568.
- MIKHAIL M G, SMITH F A, GRAY M, BRITTON C, FREDERIKSEN S M. Cost-effectiveness of mandatory stress testing in chest pain center patients. *Ann Emerg Med.* 1997; 29: 88-98.

17. RADENSKY P W, HILTON T C, FULMER H R N, McLAUGHLIN B A, STOWERS S A. Potential cost effectiveness of initial myocardial perfusion imaging for assessment of Emergency Department patients with chest pain. *Am J Cardiol.* 1997; 79: 595-599.
18. PASCUAL-FIGAL D A, NOGUERA-VELASCO J A, RÓDENAS-CHECA J, MURCIA-ALEMÁN T, MARTÍNEZ-CAENAS J, FERRÁNDIZ-GÓMEZ R, et al. El dolor torácico en la práctica clínica hospitalaria: repercusión clínica y asistencial del uso rutinario de troponinas. *Rev Esp Cardiol.* 2003; 56: 43-48.
19. PATTERSON R E, HOROWITZ S F, ENG C, RUDIN A, MELLER J, HALGASH D, et al. Can exercise electrocardiography and thallium-201 myocardial imaging exclude the diagnosis of coronary artery disease? Bayesian analysis of the clinical limits of exclusion and indications for coronary angiography. *Am J Cardiol.* 1982; 49: 1127-1135.
20. Committee on Advanced Cardiac Imaging and Technology, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association; Cardiovascular Imaging Committee, American College of Cardiology; and Board of Directors, Cardiovascular Council, Society of Nuclear Medicine. Standardization of cardiac tomographic imaging. *Circulation.* 1992; 86: 338-339.
21. GERMANO G, KIAT H, KAVANAGH P B, MORIEL M, MAZZANTI M, SU H T, et al. Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med.* 1995; 36: 2138-2147.
22. WACKERS F J, SOKOLE B E, SAMSON G, SCHOOT J B, LIE K I, LIEM K L, et al. Value and limitation of thallium 201 scintigraphy in acute phase of myocardial infarction. *New Engl J Med.* 1976; 295: 1-5.
23. KNOTT J C, BALDEY A C, GRIGG L E, CAMERON P A, LICHTENSTEIN M, BETTER N. Impact of acute chest pain Tc-99m sestamibi myocardial perfusion imaging on clinical management. *J Nucl Cardiol.* 2002; 9: 257-262.
24. MORRIS S, MASCITELLI V A, LAWRENCE D S, AHLBERG A W, McMAHON M, WATERS D, et al. Acute Tc-99m SPECT myocardial perfusion imaging during spontaneous angina and stress imaging: The same defect, same location. *Circulation.* 1995; 92: I 677 (Abstr).
25. TATUM J L, JESSE R L, KONTOS M C, NICHOLSON C S, SCHMIDT K L, ROBERTS C S, et al. Comprehensive strategy for evaluation and triage of the chest pain patient. *Ann Emerg Med.* 1997; 29: 116-125.
26. OLLER G, CANDELL-RIERA J, SEGURA R, DÍEZ M J, PEÑA C, RUBIÓ A, et al. Significado de los resultados dudosos en el SPECT de reposo en los pacientes con dolor torácico y ECG no diagnóstico en el área de Urgencias. *Rev Esp Cardiol.* 2001; 54 (Supl. 2): 12.
27. MORENO R, MURILLO J, SURIÑACH J. *Técnicas de evaluación económica en el campo sanitario.* Dpt. Econometría, Estadística i Economía Espanyola, Universitat de Barcelona, 1987.
28. JÖNSSON B. Cost-effectiveness: A New criterion for Selecting Therapy. *J Int Med.* 1995; 237: 1-3.
29. JOHANNESSON M, JÖNSSON B. Economic Evaluation in Health Care: Is There a Role for Cost-Benefit Analysis. *Health Policy.* 1991; 17: 1-23.
30. WEINSTEIN M C, STASON W B. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med.* 1977; 296: 732-739.
31. TORRANCE G W. Measurement of health state utilities for economical appraisal, a review. *Journal of Health Economics.* 1986; 5: 1-30.
32. ORNATO, J P. Chest pain emergency centers. Improving acute myocardial infarction care. *Clin Cardiol.* 1999; 22: IV3-9.
33. ZIFFER, J A, NATEMAN, D R, JANOWITZ W R, SPERRAZZA C, BELLMAS L, MESSINGER N H. Myocardial perfusion imaging is a routinely effective triage tool to evaluate ongonig & recently resolved chest pain in a dedicated center. *J Nucl Med.* 1997; 38: 131P (Abstr).

Nuevas consideraciones sobre aspectos clásicos del uso de los beta bloqueadores en la hipertensión arterial

New considerations about classical aspects of the use of beta-blockers in arterial hypertension

¹ Servicio de Cardiología
Hospital Universitario Celestino Hernández Robau
² Servicio de Cardiología Pediátrica
Hospital Pediátrico José Luis Miranda
Santa Clara, Villa Clara, Cuba

Pérez Fernández G. A.¹
García Jacomino H.¹
Reyes Hernández L. M.¹
Llanes Camacho M. C.²

RESUMEN

Los beta bloqueadores en general han mostrado su genuina eficacia y constituyen en la actualidad drogas de primera línea para el tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares, donde a lo largo de los años ha sobresalido su genuino papel en el tratamiento de la hipertensión arterial. Actualmente se ha comenzado a dar mucho valor a otras propiedades farmacológicas de este grupo de medicamentos. En este trabajo se revisa el papel de los fármacos betabloqueantes sobre la hipertensión arterial de acuerdo a nuevas polémicas sobre sus mecanismos de acción farmacológicos en este contexto, además se destaca el valor de la actividad simpaticomimética intrínseca y vasodilatadora de algunos bloqueadores beta adrenérgicos en el ámbito de la hipertensión arterial.

Palabras clave: Beta bloqueadores, hipertensión arterial, actividad simpaticomimética intrínseca.

Pérez Fernández G A, García Jacomino H, Reyes Hernández L M, Llanes Camacho M C
Nuevas consideraciones sobre aspectos clásicos del uso de los beta bloqueadores en la hipertensión arterial
Mapfre Medicina, 2004; 15: 141-147

Correspondencia:

G. A. Pérez Fernández
Maceo No.263, e/ San Miguel y Candelaria
Apto-9. CP-50100
Santa Clara, Villa Clara. Cuba
E-mail: gpf@capiro.vcl.sld.cu

ABSTRACT

Beta blockers in general has shown its genuine effectiveness and they constitute drugs of first line at the present time for the treatment of diverse cardiovascular illnesses, where along the years its genuine paper has stood out in the treatment of arterial hypertension. Actually, other pharmacological properties of this group of medications have been highlighted. In this paper the action of beta blockers is revised in the frame of high blood pressure according to new polemics on its pharmacological action mechanisms in this context, we also stands out the value of its sympathicomimetic intrinsic action of some of them related with this entity.

Key words: Beta-blockers, arterial hypertension, sympathicomimetic intrinsic action.

Pérez Fernández G A, García Jacomino H, Reyes Hernández L M, Llanes Camacho M C
New considerations about classical aspects of the use of beta-blockers in arterial hypertension
Mapfre Medicina, 2004; 15: 141-147

Fecha de recepción: 16 de septiembre de 2003

Escuela Andaluza de Salud Pública Acciones formativas residenciales

CURSOS:

Área de Gestión Sanitaria:

- Políticas del Bienestar.
- Gestión y Dirección de Servicios Sanitarios.
- Gestión Clínica y Procesos Asistenciales.
- Habilidades para el Desarrollo de Profesionales.
- Calidad y Acreditación.
- Gestión de la Formación.
- Ciudadano/a, Usuarios/as y Pacientes.
- Ética y Bioética.
- Práctica Asistenciales.
- Sistemas y Tecnologías de la Información.

Área de Salud Pública:

- Salud Ambiental.
- Salud y Seguridad Alimentaria.
- Salud Laboral.
- Promoción y Educación para la Salud.
- Problemas Prioritarios de Salud.
- Práctica de la Salud Pública.

Área de Investigación en Salud.

Para información adicional sobre el desarrollo de los cursos, matrícula y criterios de selección pueden consultar la página web el «Programa de Acciones formativas 2004»:
Marketing.easp@juntadeandalucia.es

Escuela Andaluza de Salud Pública. Cuesta del Observatorio, n.º 4. Apdo. 2070. 18080 Granada
Teléfono: 958 02 74 00 - Fax: 958 02 75 03
www.easp.es

INTRODUCCIÓN

Desde su introducción en la práctica médica diaria los beta bloqueadores (BB) en general han mostrado su genuina eficacia y constituyen en la actualidad drogas de primera línea para el tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares y de algunas de causa extracardíaca (1-3).

No ha sido nuestro objetivo realizar una revisión de los diferentes efectos farmacológicos de los más de 12 tipos de drogas existentes con efecto betabloqueante y que justifican su uso en disímiles situaciones clínicas.

Esta revisión se centra en el análisis del papel de los BB en relación con sus propiedades y mecanismos farmacológicos sobre la hipertensión arterial (HTA) de acuerdo a algunas consideraciones y polémicas actuales; y al final se hace énfasis en aquellas drogas que, aunque bloqueadores de los receptores beta adrenérgicos, poseen propiedades «paradójicamente» agonistas de los mismos, es decir, son portadoras de una actividad simpaticomimética intrínseca (ASI).

HISTORIA

Hace ya más de 50 años se comprobó la existencia de diferentes tipos de receptores en el organismo humano que diferían, de algún modo, en su respuesta a diversos agonistas estimulantes del sistema nervioso central (SNC). Específicamente en 1948 fueron divididos en receptores alfa y beta, dándoseles del mismo modo el nombre de receptores adrenérgicos.

Posteriormente se encontraron diferencias entre los mismos, los alfa adrenérgicos se comprobó que eran más sensibles a la estimulación con la epinefrina, menos con norepinefrina y en mucho menor grado con isoprelina. Los de tipo beta adrenérgicos respondían, sin embargo, mejor a la isoprelina, y en orden descendente a la epinefrina y menos a la norepinefrina (4).

Quizás fue lo anterior lo que motivó a algunos a finales de la década de los cincuenta a dudar que el bloqueo de receptores beta adrenérgicos fuera en realidad efectivo para provocar una reducción eficaz de las cifras de tensión arterial (TA) en sujetos hipertensos, máxime cuando se atribuía en aquel entonces al incremento de la resistencia arterial periférica el papel preponderante en la génesis de la HTA.

No fue hasta 1964 que apareció la primera publicación que confirmó el efecto antihipertensivo

del pronetolol, primer BB en ver la luz, el cual fue posteriormente retirado del mercado por la sospecha de inducir carcinogénesis. No obstante, el propanolol, el segundo en aparecer y con manifiesta vigencia en la actualidad desde aquel entonces, demostró propiedades hipotensoras que parecían ser duraderas (4, 5).

Ya al principio de los setenta, los BB eran ampliamente aceptados y constituían drogas de primera línea para el tratamiento del paciente hipertenso, tesis que se mantiene hasta nuestros días (6-8).

RECEPTORES BETA Y BETA BLOQUEADORES. TIPOS, LOCALIZACIÓN Y RESPUESTAS

Fueron Lanel y cols. en 1967 los que propusieron dividir los receptores beta adrenérgicos en dos subtipos: B1 y B2, comprobando además que los B1 tenían igual afinidad por la norepinefrina y la epinefrina, mientras que los B2 poseían muchas más por la epinefrina que por la norepinefrina (5).

La distribución de estos receptores en el organismo no es uniforme y varían entre las diferentes especies como entre los individuos. Los B1 predominan en el tejido cardíaco y adiposo, los B2 son relevantes en numerosos órganos, vasos sanguíneos bronquios útero, etc. (9, 10). En la Tabla I se aprecia claramente la diversidad de su localización y modos de respuesta.

Además de inhibir las respuestas a la estimulación por diversas sustancias (adrenalina, norepinefrina, etc.), los BB, aunque no todos, presentan otras propiedades que se agrupan como sigue (4, 5, 11, 12):

- Efecto agonista beta, también llamado ASI.
- Actividad estabilizadora de membrana.
- Actividad vasodilatadora (atribuible al bloqueo de receptores alfa adrenérgicos).
- Inhibición no adrenérgica directa del tono vascular.

Estas acciones, no relacionadas directamente con el bloqueo de receptores B1 o B2, indudablemente potencian el efecto antihipertensivo de las drogas betabloqueantes. Pero es importante señalar que aunque beneficiosas podrían ser inseguras y hasta dañinas sino son tenidas en cuenta al escoger el tipo de BB adecuado en relación con diferentes estados clínicos y enfermedades comorbidas que con frecuencia se asocian a la HTA (1, 3-5, 13). La Tabla II expone la magnitud de las diferentes propiedades farmacológicas de algu-

TABLA I. Tipos, distribución por órganos y modos de respuesta de los receptores beta adrenérgicos

Órgano	Receptor	Respuesta al estímulo
Corazón:		
Nodo sinusal	Beta 1	Incremento de la frecuencia cardíaca
Atrio	Beta 1	Incremento de la contractilidad y velocidad de conducción
Nodo atrio-ventricular	Beta 1	Incremento del automatismo y velocidad de conducción
Sistema His-Purkinje	Beta 1	Incremento del automatismo y velocidad de conducción
Ventrículos	Beta 1	Decremento del automatismo, contractilidad y velocidad de conducción
Arterias:		
Periféricas	Beta 2	Dilatación
Coronarias	Beta 2	Dilatación
Carótidas	Beta 2	Dilatación
Otros	Beta 2	Incremento de la resistencia a la insulina
Hígado	Beta 2	Incrementa la glucogenólisis hepática y muscular
Pulmones	Beta 2	Broncodilatación
Músculo-esquelético	Beta 2	Relajación
Tejido adiposo	Beta 2	Liberación de ácidos grasos
Útero	Beta 2	Relajación del músculo liso

TABLA II. Propiedades farmacológicas y efectos cardíacos de los beta bloqueadores

Droga	Selectividad B1	ASI	AEM	Variable FC	Inotropismo	TA reposo	TA esfuerzo
Acebutulol	+	+	+	↓	↓	↓	↓
Atenolol	++	0	0	↓	↓	↓	↓
Betaxolol	++	0	0	↓	↓	↓	↓
Bisoprolol	++	0	0	↓	↓	↓	↓
Bucindolol	0	+	0	↓ o sin efecto	↓	↓	↓
Carteolol	0	+	0	↓ o sin efecto	↓	↓	↓
Carvedilol	0	0	++	↓ o sin efecto	↓	↓	↓
Esmolol	++	+	0	↓	↓	↓	↓
Labetalol	0	+	0	↓ o sin efecto	↓	↓	↓
Metoprolol	++	0	0	↓	↓	↓	↓
Nadolol	0	0	0	↓	↓	↓	↓
Oxprenolol	0	+	0	↓	↓	↓	↓
Penbutolol	0	+	0	↓	↓	↓	↓
Pindolol	0	++	0	↓ o sin efecto	↓	↓	↓
Propranolol	0	0	++	↓	↓	↓	↓
Sotalol	0	0	0	↓	↓	↓	↓

++: Efecto muy fuerte; +: efecto moderado 0: sin efecto; ASI: actividad simpaticomimética intrínseca; AEM: acción estabilizadora de membrana; FC: frecuencia cardíaca.

nos de los BB más estudiados en la actualidad, las cuales deber ser rigurosamente recordadas a la

hora de realizar una acertada selección de alguno de ellos (4, 5).

BETA BLOQUEADORES E HIPERTENSIÓN ARTERIAL. MECANISMOS DE ACCIÓN Y CONTROVERSIAS

Es bien conocido que la génesis de la HTA es multifactorial, son muchos los mecanismos que provocan la aparición de cifras elevadas de TA en un individuo sin causa orgánica conocida productora de las mismas (HTA esencial) (14, 15).

Por lo tanto, han sido varias las teorías propuestas para explicar el efecto reductor de la TA por los medicamentos betabloqueantes.

Tras una extensa revisión del enorme material bibliográfico que existe sobre el tema, decidimos seleccionar aquellos mecanismos bien validados y otros que constituyen verdaderas polémicas en la actualidad.

1. Teoría de la renina plasmática. Fue la primera teoría que se propuso para explicar el efecto hipotensor de algunos tipos de BB como el propanolol, teniendo en cuenta la estudiada participación del sistema renina-angiotensina (SRA) en el desarrollo de la HTA (que no es objetivo explicar aquí). Efectivamente esta droga, según trabajos que datan de la década de los setenta ya parecía reducir la liberación de renina exagerada que presentaban muchos hipertensos (4, 5). Sin embargo, trabajos recientes (16, 17) no han confirmado esta relación entre el SRA y la respuesta antihipertensiva de los BB ya que no sólo la estimulación adrenérgica es mediadora de la liberación de renina, otras determinantes están presentes como son los desbalances de sodio, la presión de perfusión renal e incluso los cambios posturales.

También se ha demostrado que pacientes con elevados niveles de renina plasmática no siempre responden adecuadamente al betabloqueo, o incluso pueden mostrar elevaciones de la TA. Por lo tanto esta antigua teoría todavía debe ser bien dilucidada según estas nuevas evidencias (17).

2. Teoría de las catecolaminas. En esta teoría la acción antihipertensiva de los BB está ligada a su efecto sobre la norepinefrina plasmática.

Evidencias clínicas y experimentales han sugerido que todos los BB, unos en mayor grado que otros, pueden atravesar la barrera hemato-encefálica y penetrar en el SNC, lo que pudiera originar un efecto hipotensor localmente directo al impedir la liberación de potentes sustancias vasoconstrictoras como la norepinefrina (4, 5).

Dos hechos relativamente nuevos pueden poner en duda lo anterior. En primer lugar no se conoce a ciencia cierta si los BB con alta lipofilia, como el metoprolol y el propanolol entrarían, en concentraciones suficientes al SNC como para

producir un efecto hipotensor mantenido, a pesar de que el perfil farmacocinético de los BB está estrechamente relacionado con su capacidad lipofílica. Secundariamente, es un hecho que la concentración en sangre de norepinefrina depende más de su aclaramiento plasmático que de la estimulación central. Además algunos trabajos han acotado recientemente que la mayoría de los BB tienden a aumentar los niveles de esta amina durante períodos largos de tratamiento, sobre todo cuando son usados aquellos con ASI (18).

Indudablemente cabe señalar que los efectos de los BB sobre la renina y norepinefrina plasmática son divergentes y como diversos autores señalan sólo estudios ulteriores podrían dilucidar fielmente estas paradojas.

3. Teoría de la actividad estabilizadora de membrana (AEM). Ha sido a lo largo de los años otra de las teorías propuestas para explicar el efecto hipotensor de los BB. Esta propiedad electrofisiológica también conocida como *quinidine-like* o efecto «anestésico» local, la cual es observada a dosis elevadas y no está relacionada con la inhibición de las catecolaminas, produce una reducción de la velocidad de elevación del potencial de acción del músculo cardíaco, de la elevación del umbral de excitabilidad, así como retraso en la velocidad de conducción del estímulo eléctrico y un incremento efectivo del período refractario. Este efecto, que de manera teórica inevitablemente disminuye la «excitabilidad» del corazón globalmente hablando y podría impedir la aparición de cifras elevadas de TA, ha sido descartado en la actualidad como mecanismo antihipertensivo efectivo, ya que numerosos BB sin actividad estabilizadora de membrana poseen actividad hipotensora significativa, por lo tanto, el tener AEM no parece ser suficiente (5, 19).

4. Teoría del cronotropismo e ionotropismo negativo. No existen dudas que si partimos de la conocida fórmula: tensión arterial es igual al producto del gasto cardíaco por la resistencia periférica total, la disminución de la frecuencia cardíaca y un decremento de la capacidad contráctil del corazón van a conllevar a una reducción del gasto cardíaco y más largo plazo, como se discutirá más adelante, de la TA. Estos factores de los que nadie duda son de particular importancia sobre todo en el manejo de la HTA con gasto cardíaco y tono simpático elevado (3, 5, 20).

5. Teoría del betabloqueo presináptico. Se sugiere que el bloqueo de los receptores beta adrenérgicos presinápticos reduce la liberación de norepinefrina desde las terminaciones nerviosas simpáticas, y por lo tanto el estímulo agonista simpático sobre el corazón, riñones y arteriolas es

menor. Entonces esta insuficiente liberación de norepinefrina va a provocar una débil estimulación de los receptores alfa adrenérgicos (muy sensibles a esta amina) con lo que la vasoconstricción sistémica disminuirá siendo en este caso la vasodilatación la que predomine.

Indudablemente es esta según la mayoría de los autores la teoría más sólida para explicar el efecto hipotensor de los BB (4, 5).

Una evidencia ejemplificante de la de la importancia de la quinta teoría sobre la cuarta en el ámbito del efecto hipotensor se resume del siguiente modo. Durante la administración oral de un BB no selectivo como el propanolol en aras de reducir las cifras de TA, lo primero que ocurre, por mecanismos ya comentados, es una disminución del gasto cardíaco, mientras que la resistencia vascular cae inicialmente a un valor mínimo con respecto a la previa antes de la medicación. Sólo es con la administración más prolongada en días ulteriores que el efecto vasodilatador periférico logra reducir significativamente los valores de TA, a esto se le denomina «efecto vasodilatador demorado», el cual viene estudiándose hace algún tiempo y le otorga más preponderancia a la teoría del betabloqueo presináptico en la reducción de las cifras de TA (5).

Creemos que es pertinente decir que todas las anteriores evidencias (las más estudiadas), algunas con más fuerza que otras, pueden de un modo eficaz explicar el efecto antihipertensivo de los BB.

NUEVAS APLICACIONES CLÍNICAS DE ANTIGUAS PROPIEDADES TEÓRICAS DE LOS BETABLOQUEADORES. LA ACTIVIDAD SIMPATICOMIMÉTICA INTRÍNSECA

Existen diversas drogas betabloqueantes que, además de poseer las bien reconocidas y estu-

diadas propiedades bloqueadores de receptores B1 y B2, sean selectivas o no, presentan otros mecanismos farmacológicos a los que en la actualidad se les otorga una merecida importancia, entre ellos se destaca la ASI.

Como ya se comentó existen una serie de BB que presentan una actividad agonista sobre los receptores que ellos mismos bloquean. Esta ASI, que de un modo teórico ya era conocida desde hace varias décadas y usualmente sólo era estudiada en medios «estrechos de laboratorio», actualmente ha comenzado a cobrar fuerza y varios estudios ya comienzan a determinar su relación con variables clínicas en el contexto de la enfermedad cardiovascular, donde por supuesto no está excluida la HTA (21, 22).

En la Figura 1 se exponen los BB con ASI donde llama la atención en este marco el pindolol, BB no selectivo donde este efecto es más marcado entre todos; por lo tanto ha sido la droga «patrón» para el estudio de este efecto farmacológico, el cual no obstante constituye una polémica actual por la diversidad de trabajos con conclusiones a veces totalmente divergentes (5, 23).

De acuerdo al tipo de receptor B1, B2 o ambos, donde esta actividad agonista simpaticomimética se manifieste, serán los efectos de estos compuestos.

Sin embargo, de forma general, y es lo más frecuente, los BB con ASI producen una menor depresión de la actividad o *performance* cardíaca durante estados donde la estimulación simpática es débil (sueño, reposo, etc.), a diferencia de aquellos sin este efecto donde la función cardiovascular (frecuencia cardíaca, gasto cardíaco, etc.) sí se deprime; lo que si bien en varias situaciones es beneficioso en otras pudiera no ser lo más indicado a lograr (24).

Como se mencionó antes, la ASI y sus aplicaciones clínicas es un tema donde la polémica todavía es la regla. Nosotros revisamos 47 trabajos

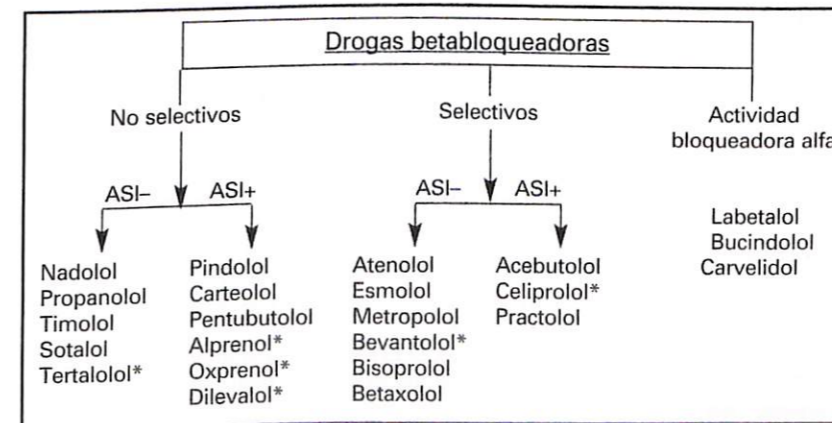


Figura 1. Principales fármacos beta bloqueadores de acuerdo a la presencia de actividad simpaticomimética intrínseca (ASI) y actividad bloqueadora alfa (las drogas señaladas con asterisco no han sido aprobadas por Food and Drug Administration en Estados Unidos).

en la Base de Datos del Medline, incluidos los textos completos de los mismos, donde se hacía referencia al tema de la HTA y la ASI de las drogas betabloqueantes; entonces decidimos seleccionar y agrupar luego de un detallado análisis las siguientes ventajas de los BB con ASI sobre los que no poseen este efecto teniendo en cuenta los artículos que poseían un mejor diseño de investigación y con muestra realmente significativa.

1. Los beneficios de los BB con ASI fueron más pronunciados en los pacientes menores de 60 años (25).

2. Las drogas betabloqueadoras con ASI a dosis eficaces permiten aumentar la capacidad máxima, submáxima, así como el doble producto durante el ejercicio, donde el aumento del gasto cardíaco que producen es fundamental en tal sentido. Estos hallazgos tienen particular importancia sobre todo en pacientes donde la preservación de la función cardíaca permitiría la obtención de una respuesta más fisiológica al ejercicio con menor consumo de oxígeno. Se debe hacer la salvedad que se deben usar con mucha precaución en pacientes con angina severa para lograr los efectos anteriores (26).

3. Aunque tanto los BB con ASI y sin ASI pueden ser efectivos en suprimir el síncope recurrente de origen extracardiaco, aquellos con ASI son mejor tolerados y causan menos fatiga y demás efectos adversos (27).

4. A pesar del reconocido efecto de los BB sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca, los beneficios de la ASI son objetos de gran debate en tal sentido. No obstante, estudios recientes han concluido que los BB con potente ASI no incrementan la variabilidad de la frecuencia cardíaca, no presentan efectos beneficiosos sobre el balance autónomo del organismo e incluso pueden exagerar la respuesta simpática en la prueba de la mesa basculante pasiva (28).

5. En contraste con los BB sin ASI, el inicio de la acción antihipertensiva de los BB con ASI es inmediato posiblemente relacionado con la ausencia de la vasoconstricción en respuesta a la caída de gasto cardíaco que sí está presente en los que no presentan este efecto. En este sentido se destaca sobremanera el pindolol y el celiprolol (4, 29).

Es meritorio acotar que harán falta muchos estudios para poder arribar a conclusiones más precisas. Peor es indudable que la era de los BB con ISA comienza a imponerse y pueden constituir una muy eficaz opción tanto para el manejo de la HTA crónica como de las crisis hipertensivas, usa-

dos de forma aislada o en combinación con otras drogas hipotensoras.

Aunque no fue nuestro objetivo estudiar otras propiedades de los BB como el efecto vasodilatador por agonismo B2 (debido a que el efecto vasodilatador de las catecolaminas sobre el músculo esquelético de los vasos sanguíneos es por estimulación B2); o bloqueo de receptores alfa adrenérgicos, como son los casos del labetalol y el carvedilol respectivamente (30). Aunque los anteriores mecanismos son plenamente beneficiosos para el manejo correcto, preciso y efectivo de la HTA, en realidad estas positivas acciones han sido más estudiadas y aplicadas en otras enfermedades del sistema cardiovascular como la insuficiencia cardíaca y la cardiopatía isquémica (30, 31).

Entonces, emerge una pregunta: ¿cuál sería el BB ideal para el tratamiento de la HTA? Una acertada respuesta podría ser: un BB selectivo B1 con ASI moderada y propiedades bloqueadoras de los receptores alfa adrenérgicos, en otras palabras un híbrido del labetalol (BB selectivo B1) con el carvedilol si nos referimos al manejo de la HTA asociada a cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca. Si entramos en el contexto de una crisis hipertensiva en presencia de cardiopatía isquémica no grave, el pindolol podría constituir una acertada opción. Pero estos son sólo dos ejemplos de las diferentes combinaciones que los diversos mecanismos de acción de los BB nos pueden permitir realizar en el manejo de las cifras elevadas de TA. Pero no se debe olvidar que los ejemplos anteriores son en relación a drogas relativamente nuevas en lo que a la demostración eficiente y confiable de aplicaciones clínicas se refiere. Hasta el momento los BB clásicos han demostrado a lo largo de la historia una meritoria eficacia y esto nunca es aconsejable olvidarlo, es sólo la medicina basada en la evidencia la que al final ha demostrado dar la «última palabra» en la terapéutica medicamentosa de la HTA.

BIBLIOGRAFÍA

1. RUZICKA M, LEENEN F H. Combination therapy as first-line treatment of arterial hypertension. *Can J Cardiol.* 2002; 18 (12): 1317-1327.
2. FOURNIER A, OPRISIU R, ANDREJAK M, FERNÁNDEZ L, ACHARD J M. Losartan vs atenolol in prevention of stroke and cardiovascular disease. *JAMA.* 2003; 289 (6): 700.
3. RUZICKA M, LEENEN F H. Monotherapy versus combination therapy as first line treatment of uncomplicated arterial hypertension. *Drugs.* 2001; 61 (7): 943-954.

14. KAPLAN N. Arterial hypertension. En: E Braunwald, *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* W B Saunders; 2001, 3.ª ed. [24 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www.mdconsult.com/das/book/view/924/378.html/top>
5. HANNSON L. B-Adrenorreceptors blocks in hypertension. En: F H Messerl, *Cardiovascular drug therapy.* Philadelphia: W B Saunders; 1996; 2.ª ed, pp 474-483.
6. PRISANT L M. Fixed low-dose combination in first-line treatment of hypertension. *J Hypertens.* 2002; 20 (Suppl 1): S11-S19.
7. NILSSON P, KAHAN T. Results from the LIFE study: promising effects of new hypertensive agents. *Lakartidningen.* 2002; 99 (16): 1792-1794.
8. CUSHMAN W C, MATERSON B J, WILLIAMS D W, REDA D J. Pulse pressure changes with six classes of antihypertensive agents in a randomized, controlled trial. *Hypertension.* 2001; 38 (4): 953-957.
9. WEHLING M. Comparison beta-blockers and their relevance to pharmacologic therapy of cardiovascular diseases. *Arzneimittelforschung.* 2002; 52 (2): 73-80.
10. HAEUSLER G. Pharmacology of beta-blockers: classical aspects and recent developments. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1996; 16 (Suppl 5): S1-S9.
11. RAPEZZI C, BRANZI A. Critical analysis of beta blockers in heart failure: certainty and incompleteness. *Ital Heart J.* 2000 Aug; 1 (8 Suppl): 1003-1010.
12. The VI Report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med.* 1997; 157: 2413-2446.
13. AMBROSIONI E. Healthcare benefits of very-low-dose combination treatment used in the management of hypertension. *J Hypertens.* 2001 Nov; 19 (Suppl 4): S29-S36.
14. VÁZQUEZ VIGOA A. Programa nacional para la prevención, diagnóstico, evaluación y control de la hipertensión arterial. Ciudad de la Habana: MINSAP, 1998; pp 1-58.
15. DEKKERS J C, SNIEDER H, VAN DEN OORD E J, TREIBER F A. Moderators of blood pressure development from childhood to adulthood: a 10-year longitudinal study. *J Pediatr.* 2002; 141 (6): 770-779.
16. CAMPBELL DJ. Renin-angiotensin system inhibition: how much is too much of a good thing?. *Intern Med J.* 2002 Dec; 32 (12): 616-620.
17. HERMANN D D. Beta-adrenergic blockade 2002: a pharmacologic odyssey in chronic heart failure. *Congest Heart Fail.* 2002 Sep-Oct; 8 (5): 262-269; 283.
18. SALPETER S, ORMISTON T, SALPETER E. Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (4): CD002992.
19. ASAI T, KUZUYA M, KOIKE A, KANDA S, MAEDA K, IGUCHI A. Effects of carvedilol on the hemodynamics and its tolerance in elderly patients. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi.* 2002 Mar; 39 (2): 187-192.
20. ISKOS D, DUTTON J, SCHEINMAN M M, LURIE K G. Usefulness of pindolol in neurocardiogenic syncope. *Am J Cardiol.* 1998 Nov 1; 82 (9): 1121-1124, A9.
21. WILLETTE R N, AIYAR N, YUE T L, MITCHELL M P, DISA J, STORER B L, et al. In vitro and in vivo characterization of intrinsic sympathomimetic activity in normal and heart failure rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999 Apr; 289 (1): 48-53.
22. JAKUBETZ J, SCHMUCK S, POLLER U, FUCHS B, GORF A, RADKE J, et al. Cardiac effects of beta-adrenoceptor antagonists with intrinsic sympathomimetic activity in humans: beta1- and/or beta2-adrenoceptor mediated?. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999 Mar; 33 (3): 461-472.
23. COHEN M B, SNOW J S, GRASSO V, LEHNERT L, GOLDNER B G, JADONATH R L, COHEN T J. Efficacy of pindolol for treatment of vasovagal syncope. *Am Heart J.* 1995 Oct; 130 (4): 786-790.
24. WEHLING M. Pharmacology of beta blockers and their significance for therapy of hypertension. *Herz.* 2002 Aug; 27 (Suppl 1): 16-25.
25. COHEN T J, CAYENNE S, BLACK M, DOOLITTLE S, IBRAHIM B, QUAN W. The Effects of Intrinsic Sympathomimetic Activity on Beta-Blocker Efficacy for Treatment of Neurocardiogenic Syncope. *J Invasive Cardiol.* 1999 Jul; 11 (7): 457-460.
26. YONGA G O, OYUGA H W, NJERU E K. Influence of beta-blockade with beta-1-selectivity or intrinsic sympathomimetic activity on some cardiorespiratory responses to exercise. *East Afr Med J.* 1998 Jul; 70 (7): 405-408.
27. KENNEDY H L. Current utilization trends for beta-blockers in cardiovascular disease. *Am J Med.* 2001 Apr 2; 110 (Suppl 5A): 2S-6S.
28. HABERTHUR C, SCHACHINGER H, LANGEWITZ W, RITZ R. Effect of beta blockade with and without sympathomimetic activity (ISA) on sympathovagal balance and baroreflex sensitivity. *Clin Physiol.* 1999 Mar; 19 (2): 143-152.
29. HANEDA T, OGAWA Y, KATO J, MATSUHASHI H, MORIMOTO H, HONDA H, et al. Effect of celiprolol on cardiac hypertrophy in hypertension. *Hypertens Res.* 2000 Sep; 23 (5): 467-474.
30. DOGGRELL S A. Carvedilol versus other beta-blockers in heart failure. *Expert Opin Investig Drugs.* 2001 May; 10 (5): 971-980.
31. CHAVEY W E 2nd. The importance of beta blockers in the treatment of heart failure. *Am Fam Physician.* 2000 Dec 1; 62 (11): 2453-2462.

Dermatología Profesional

L. Conde-Salazar Gómez • A. Ancona-Alayón



DERMATOLOGÍA PROFESIONAL
L. CONDE-SALAZAR GÓMEZ
y A. ANCONA-ALAYÓN
Aula Médica Ediciones
Año 2004, 570 págs.

La obra que comentamos es la segunda edición corregida y aumentada de la publicada el año 2000.

El doctor Ancona-Alayón en Méjico y el doctor Conde-Salazar en España son dos referencias insoslayables en la Dermatología Profesional Mundial.

El libro se caracteriza por la gran profusión de imágenes, de una calidad excepcional, que facilitan y hacen mucho más fácil el diagnóstico diferencial entre las distintas entidades nosológicas. Si la Dermatología es una especialidad de diagnóstico visual, los autores han elevado hasta los últimos extremos esta afirmación.

Todos los capítulos comienzan con una introducción en función de la profesión en estudio, seguida de una relación amplia de los productos utilizados en la misma, con los síntomas, no sólo sobre la piel sino sobre otros órganos y sistemas.

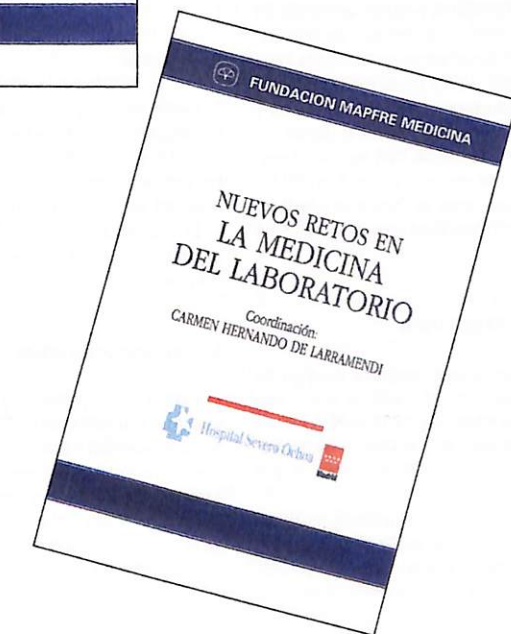
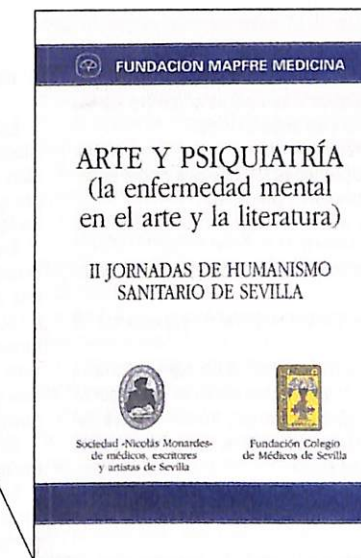
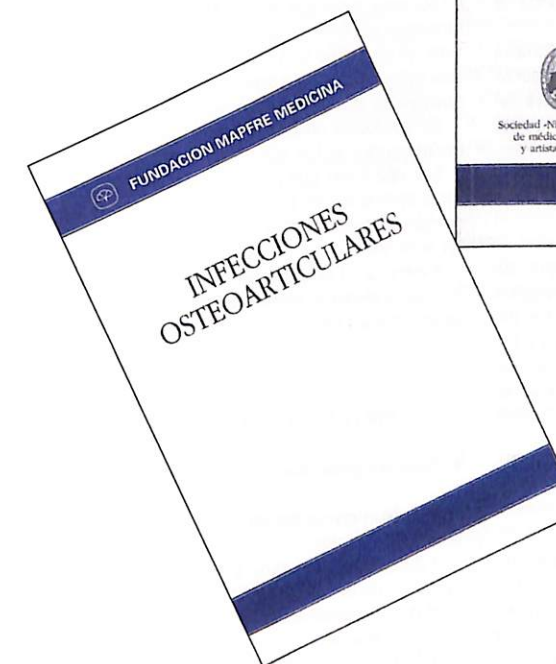
La prevención y tratamiento completan cada apartado. Queremos destacar que al final de los capítulos aparecen una serie de consejos prácticos que, de forma clara y concisa, son una síntesis de enorme ayuda para el Médico del Trabajo que cada día ha de navegar por las «aguas» profundas de la Dermatología Laboral.

El texto, muy cuidado por AULA MÉDICA EDICIONES, es un referente obligado para los MIR de Medicina del Trabajo y los especialistas que precisan de una obra de referencia para consultar sus dudas y formarse en Dermatología Laboral.

La inquietud del doctor Conde-Salazar y su madurez fecunda nos hacen esperar nuevos trabajos en los que vierta su experiencia en beneficio de los pacientes y de sus compañeros.

F. de la Gala Sánchez

Pedidos a:
Editorial MAPFRE
E-mail: edimap@mapfre.com
http://www.mapfre.com/editorial
Tel.: 91 581 53 57
Fax: 91 581 18 83



NUEVAS PUBLICACIONES DE FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA

Fundación de Investigación Médica Cándida Medrano de Merlo

XVI Convocatoria de Premios 2005

Tema:

Tratamiento inmunosupresor en la enfermedad inflamatoria intestinal crónica. Estudio prospectivo

Información e inscripciones:

C/ Castelló, 124, 6.º D

28006 Madrid

Telél.-Fax: 91 562 74 57

E-mail: fundacionc.medranomerlo@telefonica.net

Institut Universitari Barraquer Programa docente de postgrado

Barcelona, octubre 2004 - junio 2006

Información e inscripciones:

Instituto Barraquer

Laforja, 88

08021 Barcelona

Tel.: 93 414 67 98 - Fax: 93 414 12 28

E-mail: instituto@barraquer.com

www.barraquer.com

Normas para la publicación de artículos

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

La revista publica artículos sobre las siguientes áreas:

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

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

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

SECCIONES

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

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

1. Editorial

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

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

2. Originales

Tendrán tal consideración aquellos trabajos, no editados anteriormente, ni remitidos simultáneamente a otra publicación, que versen sobre

investigación, epidemiología, fisiopatología, clínica, diagnóstico o terapéutica, dentro de las áreas definidas con anterioridad.

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

Tablas: Se aconseja una cifra máxima de 6 tablas.

Figuras: Se considera adecuada una cifra inferior a 8.

Bibliografía: Es aconsejable no superar las 50 citas.

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

3. Revisión

Serán trabajos que versen sobre algunas de las áreas declaradas anteriormente, encargados por el Comité Editorial, o bien, remitidos espontáneamente por el autor, cuyo interés o actualidad aconsejen su publicación en la revista.

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

4. Comunicación breve

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

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

Tablas y figuras: Hasta un máximo total de 4.

Bibliografía: Hasta 15 citas.

5. Imagen diagnóstica

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

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

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

6. Correspondencia

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

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

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

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

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

PREPARACIÓN DEL ORIGINAL

1. Normas generales

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

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

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

- Dibujos y esquemas: la calidad debe ser excepcional. Indique la numeración, así como la situación mediante una flecha orientada hacia el margen superior.
- Fotografías en papel: haga constar en una etiqueta adhesiva que situará en el dorso de la figura, el número de la misma, así como la indicación de cuál es el lado superior de la figura, mediante una flecha.
- Diapositivas: indique sobre el marco de las mismas, mediante un rotulador adecuado (indeleble) o bien con una etiqueta adhesiva, el número y lado superior de la misma. A continuación, introdúzcalas en las hojas de almacenamiento disponibles en el comercio, de forma que se evite en lo posible el extravío de las mismas.

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

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

Discusión) para exponer su contenido con mayor claridad.

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

2. Originales en disquete

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

Cuando envíen disquetes, los autores deberán:

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

3. Página de presentación

La primera página del artículo aportará la siguiente información:

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

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

4. Autoría

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

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

5. Resumen y palabras clave (Abstract, Keywords)

En la segunda página figurará un resumen (de no más de 150 palabras en el caso de los

resúmenes no estructurados, ni de más de 200 en el de los estructurados).

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

El contenido del Resumen debe incluir la siguiente información:

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

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

6. Partes del texto

6.1. Introducción

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

6.2. Material y Métodos

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

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

En los informes sobre los ensayos clínicos aleatorios, se facilitará información sobre los principales elementos del estudio, entre ellos el

protocolo (población de estudio, intervenciones o exposiciones, resultados y justificación del análisis estadístico), la asignación de intervenciones (métodos para distribuir aleatoriamente, carácter ciego de la asignación a los grupos de tratamiento) y el método de enmascaramiento.

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

6.3. Ética

Al presentar informes sobre experimentos con seres humanos, se indicará si los procedimientos seguidos cumplen las normas éticas del comité (institucional o regional) responsable de este tipo de ensayos y la Declaración de Helsinki de 1975, modificada en 1983. No se utilizarán los nombres, iniciales o números de registro hospitalario de los pacientes, sobre todo en las ilustraciones.

6.4. Estadística

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

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

6.5. Resultados

Los resultados se presentarán en el texto, en las tablas y en las ilustraciones siguiendo una secuencia lógica. No se repetirán en el texto todos los datos que aparezcan en las tablas y las

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

ilustraciones; se destacarán o resumirán únicamente las observaciones importantes.

6.6. *Discusión*

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

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

6.7. *Agradecimientos*

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

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

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

6.8. *Referencias bibliográficas*

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

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

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

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

Los autores cotejarán las referencias con los artículos originales.

Artículos publicados en revistas

(1) *Artículo normal:*

Se mencionan los seis primeros autores y se agrega la expresión «et al.».
Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreaticobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996 Jun 1; 124(11):980-3.

Como alternativa, si una revista utiliza la paginación continua en todo un volumen (como hacen muchas revistas médicas) pueden omitirse el mes y el número.

(2) *Autor institucional:*

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164:282-4.

(3) *Sin nombre de autor:*

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994; 84:15.

(4) *Artículo en un idioma distinto al inglés:*

Ryder TE, Haukeland EA, Solhaug JH. Bilateral infrapatellar seneruptur hos tidligere frisk kvinne. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1996; 116: 41-2.

(5) *Volumen con un suplemento:*

Shen Hm, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1:275-82.

(6) *Número con un suplemento:*

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23(1 Suppl 2):89-97.

(7) *Volumen con varias partes:*

Ozben T, Nacitarhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995; 32(Pt 3):303-6.

(8) *Número con varias partes:*

Poole GH, Mills SM. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. *N Z Med J* 1994; 107(986 Pt 1):377-8.

(9) *Número sin volumen:*

Turan I, Wredmark T, Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1995; (320):110-4.

(10) *Sin número ni volumen:*

Browell DA, Lennard TW. Immunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. *Curr Opin Gen Surg* 1993; 325-33.

(11) *Paginación en números romanos:*

Fisher GA, Sikic BI. Drug resistance in clinical oncology and hematology. Introduction. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996 Apr; 9(2):xi-xii.

(12) *Indicación del tipo de original según convenga:*

Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [letter]. *Lancet* 1996; 347: 1337.

(13) *Artículo que contiene una retractación:*

Garey CE, Schwarzman AL, Rise ML, Seyfried TN. Ceruloplasmin gene defect associated with epilepsy in EL mice [retraction of Garey CE, Schwarzman AL, Rise ML, Seyfried TN. In: *Nat Genet* 1994;6:426-31]. *Nat Genet* 1995; 11:104.

(14) *Artículo que ha sido objeto de una retractación:*

Liou GI, Wang M, Matragoon S. Precocious IRBP gene expression during mouse development [retracted in Invest Ophthalmol Vis Sci 1994; 35:3127]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:1083-8.

(15) *Artículo con fe de erratas publicada:*

Hamlin JA, Kahn AM. Herniography in symptomatic patients following inguinal hernia repair [published erratum appears in *West J Med* 1995; 162:278]. *West J Med* 1995; 162:28-31.

Libros y otras monografías

(16) *Indicación de autores personales:*

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses, 2nd. ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

(17) *Indicación de directores de edición o compiladores como autores:*

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

(18) *Indicación de una organización como autor y editor:*

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington (DC): The Institute; 1992.

(19) *Capítulo de un libro:*

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

(20) *Actas de congresos:*

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

(21) *Original presentado en un congreso:*

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TF, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

(22) *Informe científico o técnico:*

Publicado por el organismo financiador o patrocinador:
Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX): Dept. of Health and Human Services (US), Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No.: HHSIGOEI69200860.

Publicado por el organismo realizador:

Field MJ, Tranquada RE, Feasley JC, editors. Health services research: work force and educational issues. Washington: National Academy Press; 1995. Contract No.: AHCPR282942008. Sponsored by the Agency for Health Care Policy and Research.

(23) *Tesis doctoral:*

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

(24) *Patente:*

Larsen CE, Trip R, Johnson CR, inventors; Novoste Corporation, assignee. Methods for procedures related to the electrophysiology of the heart. US patent 5,529,067. 1995 Jun 25.

Otros trabajos publicados

(25) *Artículo de periódico:*

Lee G. Hospitalization tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. *The Washington Post* 1996 Jun 21;Sect. A:3 (col. 5).

(26) *Material audiovisual:*

HIV/AIDS: the facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

(27) *Material jurídico:*

Disposiciones en vigor:
Preventive Health Amendments of 1993, Pub. L. No. 103-183, 107 Stat. 2226 (Dec. 14, 1993).

Proyecto de ley no aprobado:
Medical Records Confidentiality Act of 1995, S. 1360, 104th Cong., 1st Sess. (1995).

Código de Reglamentos Federales:
Informed Consent. 42 C.F.R. Sect. 441.257 (1995).

Audiencia:

Increased Drug Abuse: the Impact on the Nation's Emergency Rooms: Hearings before the Subcomm. on Human Resources and Intergovernmental Relations of the House Comm. on Government Operations, 103rd Cong., 1st Sess. (May 26, 1993).

(28) *Mapa:*

North Carolina. Tuberculosis rates per 100,000 population, 1990 [demographic map]. Raleigh: North Carolina Dept. of Environment, Health, and Natural Resources, Div. of Epidemiology; 1991.

(29) *Libro de la Biblia:*

The Holy Bible. King James version. Grand Rapids (MI): Zondervan Publishing House; 1995. Ruth 3:1-18.

(30) *Diccionario y obra de consulta semejantes:*

Stedman's medical dictionary. 26th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. Apraxia; p. 119-20.

(31) *Obra clásica:*

The Winter's Tale: act 5, scene 1, lines 13-16. The complete works of William Shakespeare. London: Rex; 1973.

Trabajos inéditos

(32) *En prensa:*

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med*. In press 1997.

Material electrónico

(33) *Artículo de revista en formato electrónico:*

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

(34) *Monografía en formato electrónico:*

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

(35) *Fichero informático:*

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

6.9. *Tablas*

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

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

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

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

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

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

6.10. *Ilustraciones (figuras)*

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

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

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

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

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

6.11. *Leyendas de las ilustraciones*

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

6.12. *Unidades de medida*

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

6.13. *Abreviaturas y símbolos*

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

ENVÍO DEL ORIGINAL

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

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

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



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 PATOLOGÍA DEL APARATO LOCOMOTOR de la Fundación MAPFRE Medicina
Ctra. de Pozuelo a Majadahonda, s/n
28220 MAJADAHONDA (Madrid)

A/A. Secretaría de Redacción

Fecha: _____

Nueva suscripción Cambio de domicilio

Nombre: _____

Apellidos: _____

Centro de Trabajo: _____

Cargo: _____

Especialidad: _____

Dirección en la que recibir la revista: _____

Población: _____

Provincia: _____

País: _____ C.P.: _____

Teléfono: _____ E-mail: _____

Dirección que nos facilita: Empresa Domicilio

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

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

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

El usuario se atiene a la Ley de Protección de Datos*

Nombre: _____

Apellidos: _____

Centro de Trabajo: _____

Cargo: _____

Especialidad: _____

Dirección en la que recibir la revista: _____

Población: _____

Provincia: _____

País: _____ C.P.: _____

Teléfono: _____ E-mail: _____

Dirección que nos facilita: Empresa Domicilio

* Hay que marcar con una X cuando el suscriptor sólo quiere recibir la(s) revista(s) que especificapero ningún otro tipo de información nuestra, es decir, becas, cursos, jornadas, etc.

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



FUNDACION MAPFRE MEDICINA



FUNDACION MAPFRE MEDICINA



I CONGRESO INTERNACIONAL TRASTORNOS DEL COMPORTAMIENTO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Madrid, 4 y 5 de noviembre de 2004

Programa Científico

Mesa I: Proyecto Esperí

M.ª José Parellada. *Unidad Adolescentes. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.*

Javier San Sebastián Cabasés. *Jefe Unidad de Psiquiatría Infante-Juvenil. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.*

Rosario Martínez Arias. *Catedrática. Universidad Complutense Madrid.*

Cristina Silvoso Basabe. *Fundación Internacional O'Belén.*

Antonio Pinto. *Antropólogo Social y Cultural. Escuela Universitaria Cardenal Cisneros. Madrid.*

Mesa II: Estado de la situación de los menores en distintas Comunidades Autónomas: Nuevas necesidades

Carmen Belinchón Sánchez. *Directora General de Infancia y Familias. Consejería para la Igualdad y el Bienestar Social. Junta de Andalucía.*

Rosario Calatayud Medina. *Directora General de la Familia, Menor y Adopción de la Generalitat Valenciana.*

Teresa Rey Barreiro-Meiro. *Directora General de la Familia, Juventud, Deporte y Voluntariado de la Xunta de Galicia.*

Juan José García Ferrer. *Director Gerente del Instituto del Menor y la Familia. Comunidad Autónoma de Madrid.*

Federico Diego Espuni. *Delegado de Justicia Juvenil de la Comunidad Catalana.*

Javier Tapia Cuevas. *Socio Director-Accenture.*

Mesa III: Intervención Interdisciplinaria

Equipo Metra: Cecilia Simón Rueda, Virginia Cagigal de Gregorio, María Prieto Ursúa y Marta Saldoval Mena.

Roger Gausach. *Director del Centro de Menores «Can Rubió» y Dirección General de Atención a la Infancia y Adolescencia del Departamento de Bienestar y Familia de la Generalitat de Catalunya.*

Rafael Álvarez Delgado. *Director de Red de Centros Terapéuticos de la Fundación Internacional O'Belén*

Ricardo Fandiño. *Equipo Clínico Fundación Internacional O'Belén.*

Lugar de celebración: Centro de Convenciones MAPFRE VIDA
Avda. General Perón, 40. Madrid

Cuota de inscripción: 90 Euros

Información e inscripciones: Fundación MAPFRE Medicina
Teléfono: 91 626 58 52
www.mapfremedicina.es / infofmm@mapfremedicina.es

Conferencia I: «La readaptación de jóvenes delincuentes. 30 años de investigaciones empíricas y de intervenciones profesionales en Québec»

Marc Le Blanc. *Escuela de Psicoeducación. Universidad de Montreal. Canadá (se dispondrá de traducción simultánea).*

Conferencia II: «Habilidades necesarias para los Educadores»

Manuel Segura Morales. *Catedrático de Psicopedagogía. Universidad la Laguna. Tenerife*

Conferencia III: «Prevención y tratamiento del comportamiento antisocial desde la educación»

M.ª José Díaz-Aguado. *Catedrática de Psicología de la Educación. Universidad Complutense. Madrid.*

Conferencia IV: «Diversidad subjetiva de los trastornos del comportamiento»

Emilce Dio Bleichmar. *Directora Académica del Curso de Especialista Universitario en Clínica y Psicoterapia Analítica: El niño/a y su familia. Universidad Pontificia Comillas. Madrid.*

Apertura:

D. Emilio Pinto Rodríguez
Presidente de la Fundación Internacional O'Belén.

D. Carlos Álvarez Jiménez.
Presidente de la Fundación MAPFRE Medicina

D. Virgilio Zapatero Gómez.
Rector de la Universidad Alcalá de Henares.

Inauguración:

Ilmo. Sr. D. Jesús Caldera Sánchez-Capitán. *Ministro de Trabajo y Asuntos Sociales.*

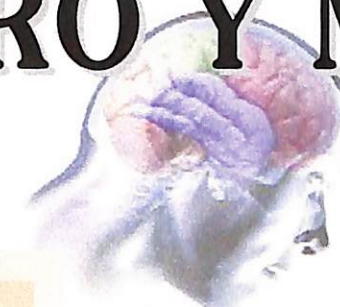
Clausura:

Ilmo. Sr. D. Pedro Núñez Morgades
Defensor del Menor de la Comunidad de Madrid.

La Fundación MAPFRE Medicina concederá **DOS PREMIOS** de 300 Euros a las mejores comunicaciones presentadas al Congreso

—ÁREA DE NEUROCIENCIAS—

Xª Reunión sobre Daño Cerebral y Calidad de Vida: CEREBRO Y MEMORIA



PONENTES

Dr. Jon I. Arellano
Dra. Olga Bruna i Rabassa
Dra. Marisa Delgado Losada
Dr. Joan Deus Yela
Dr. J. Ezquerro Uribarren
Dra. Sara Fernández Guinea
Dr. Fernando Maestú Unturbe
Dr. Luis F. Pascual Millán
Dña. Mercedes Montenegro Peña
Dr. Juan M. Muñoz Céspedes
Dr. Carmelo Pelegrín Valero
Dra. M.ª Victoria Perea Bartolomé
Dr. José I. Quemada Ubis
Dra. Teresa Roig Rovira
Dña. Dulce Romero Ayuso
Dra. Trinidad Ruiz Gallego-Largo
Dr. José M.ª Ruiz-Vargas
Dra. Aurora Suengas Goenechea
Dr. Javier Tirapu Ustarroz
Dr. Jesús Vaquero Crespo
Dr. César Venero Núñez

- Trauma y memoria: de la persistencia de los recuerdos a la amnesia.
- Neuroanatomía de la memoria.
- Moléculas que intervienen en la modulación emocional de la memoria.
- Psicofarmacología de la memoria.
- Neuroimagen y memoria.
- El sistema de la memoria: cerebro y cognición.
- Memoria y Psicopatología.
- Memoria y trastornos neurológicos.
- Memoria y funciones ejecutivas.
- Aportaciones recientes en la evaluación de la memoria.
- La evaluación de la memoria autobiográfica.
- Evaluación de la memoria implícita.
- Rehabilitación neuropsicológica de personas con daño cerebral adquirido.
- Programas de estimulación cognitiva para personas mayores.
- Rehabilitación de la memoria y vida cotidiana.

Cuota de inscripción: 100 Euros

Fecha: 18 y 19 de noviembre de 2004

Lugar: Salón de actos. FREMAP Mutua A.T.

Ctra. Pozuelo, n.º 61. Majadahonda (Madrid)

INFORMACIÓN E INSCRIPCIONES

Sol Conde Maza. Fundación MAPFRE Medicina

Tel.: 91 626 58 52

E-mail: infofmm@mapfremedicina.es

Web: www.mapfremedicina.es

La Fundación MAPFRE Medicina concederá **DOS PREMIOS** a las mejores comunicaciones presentadas

Capsidol

Crema de Capsaicina al 0,025%

El analgésico tópico de nueva generación

Mecanismo
neuroanalgésico

Aprobado
FDA

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

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

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria. El empleo de CAPSIDOL no altera la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria. **Efectos indeseables.** El principal efecto indeseable descrito es la reacción de ardor inicial que se produce tras la aplicación del producto. Esta reacción suele disminuir con el tiempo a medida que prosigue el tratamiento a la dosis recomendada. En algunas personas, reacciones alérgicas (quemazón o picor). En este caso suspender el tratamiento. **Sobredosificación.** La intoxicación aguda es prácticamente imposible con el uso adecuado de la especialidad. En caso de ingestión accidental o contacto con los ojos, se recomienda acudir a un centro médico indicando la cantidad ingerida. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS Propiedades farmacodinámicas.** Aunque el mecanismo de acción preciso de la capsaicina no está aún perfectamente elucidado, la evidencia actual sugiere que su efecto farmacológico está basado en una depleción de la sustancia P, y en la prevención de su reacomulación en las neuronas sensitivas periféricas, lo que induce una reducción de la sensibilidad al dolor en la piel y las articulaciones. **DATOS FARMACÉUTICOS Instrucciones de uso y manipulación.** No requiere instrucciones especiales de uso y manipulación. **Presentación y PVP** Tubo con 30 g de crema. PVP IVA 11.20 €. Tubo con 60 g de crema. PVP IVA 14.50 €. Sin receta médica. Especialidad publicitaria. No reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Fecha de Revisión de la Ficha Técnica: Enero 1995.

tubo 60 g
2 meses de
tratamiento



C.N. 650036

tubo 30 g
1 mes de
tratamiento



C.N. 695296



Laboratorios Viñas sa

Provenza, 386 - 08025 Barcelona