

# MAPFRE MEDICINA

## SUMARIO

## SUMMARY

### 235 EDITORIAL

### EDITORIAL 235

#### ARTÍCULOS ORIGINALES

#### ORIGINAL ARTICLES

- |            |  |   |   |            |
|------------|--|---|---|------------|
| <b>237</b> | Nuevos enfoques terapéuticos frente a la tuberculosis multirresistente   | <b>M. CASAL ROMÁN<br/>M. VAQUERO ABELLÁN<br/>J. GUTIÉRREZ AROCA<br/><i>et al.</i></b> | New therapeutics possibilities against MDRTB  | <b>237</b> |
| <b>244</b> | Apoptosis y proliferación en metástasis cerebrales   | <b>J. VAQUERO<br/>M. ZURITA<br/>C. AGUAYO<br/><i>et al.</i></b>                       | Apoptosis and proliferation in brain metastases   | <b>244</b> |
| <b>249</b> | Cerámica de biovidrio como vector biodegradable de liberación de gentamicina. Estudio experimental <i>in vivo</i>  | <b>L. MESEGUER OLMO<br/>M. J. ROS NICOLÁS<br/>M. CLAVEL-SÁINZ<br/><i>et al.</i></b>   | Bioglass ceramic as biodegradable vector of gentamycin release. Experimental study <i>in vivo</i>   | <b>249</b> |
| <b>258</b> | Personas mayores institucionalizadas <i>versus</i> no institucionalizadas: aspectos diferenciales en ansiedad ante la muerte, depresión y satisfacción con la vida | <b>F. ARBINAGA IBARZÁBAL</b>  | The elderly who are institutionalised <i>versus</i> those who are non institutionalised: differential aspects in anxiety about death, depression and satisfaction with life | <b>258</b> |
| <b>265</b> | Conceptos básicos sobre seguridad clínica  | <b>R. SUÑOL<br/>J. BAÑERES</b>  | Basic concepts on patient's safety  | <b>265</b> |
| <b>270</b> | Vacunación antigripal en promoción de la salud de un colectivo de empleados postales   | <b>M. FERNÁNDEZ<br/>M. HERRERO<br/>M. CUSTAL<br/><i>et al.</i></b>                    | Influenza vaccination in health promotion to one population of postal workers   | <b>270</b> |



FUNDACION MAPFRE MEDICINA

## SUMARIO

(continuación)

279	Variabilidad del DNA mitocondrial (clados y dosis genómica) y calidad seminal humana	A. MARCUELLO LÓPEZ F. MONTIEL SOSA J. A. ENRÍQUEZ <i>et al.</i>	Epidemiology of hepatitis C in health care workers. Routes of transmission	279
285	Tratamiento endoscópico de la hiperhidrosis primaria	M. A. CALLEJAS PÉREZ J. SANMIQUEL PEIRÓ	Endoscopic treatment of primary hyperhidrosis	285
<b>COMUNICACIÓN BREVE</b>		<b>BRIEF COMMUNICATION</b>		
292	Leiomioma intraóseo pélvico	S. PASTOR GARCÍA V. CALZADA EXPÓSITO F. J. GARCÍA LÁZARO <i>et al.</i>	Intraosseous leiomyoma of the pelvis	292
296	<b>LITERATURA MÉDICA</b>		<b>MEDICAL LITERATURE</b>	296
297	<b>NOTICIAS</b>		<b>NEWS</b>	297
307	<b>ÍNDICES</b>		<b>INDEX</b>	307

## 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.<sup>a</sup> 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.<sup>a</sup> López Puerta  
José M.<sup>a</sup> Madrigal Royo  
Mariano Malillos Pérez  
Joaquín Martínez Ibáñez  
Manuel Miranda Mayordomo  
Ángel Ruano Hernández  
Montserrat Valls Cabrero

#### Consejo Asesor:

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

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

**Secretaría de Redacción:**  
Carmen Amado Castela

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

ISSN: 1130-5665

MAMEE6 14(4) 265-312 (2003)

 FUNDACION MAPFRE MEDICINA

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

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

  
APP  
ASOCIACIÓN DE PRENSA PROFESIONAL

  
FIPP  
MEMBRIO 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





<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](mailto:infofmm@mapfremedicina.es)

## Sobre la automedicación y los autocuidados....

España está a la cabeza en cuanto al uso abusivo de medicamentos —un 85% de la población consume una vez al año antibióticos— y a la interrupción indebida del tratamiento: cuatro de cada diez pacientes abandonan el tratamiento antes de lo señalado por el médico. Este es el origen de los «botiquines» que existen en casi todos los hogares. Y que decir de las vitaminas: un 15% de europeos y un 40% de estadounidenses las consumen regularmente sin haber demostrado científicamente sus bondades ni qué enfermedades previenen.

Casi un 30% de la población no solicita atención médica en procesos de tipo respiratorio infeccioso y muchas personas acuden directamente a la farmacia para autorece-tarse. Es un problema serio y grave al que la gente no le da todavía demasiada importancia.

El problema de la automedicación tiene una vertiente individual y otra social. Individual porque es el propio sujeto el que decide tomar un medicamento sin un diagnóstico médico previo y lo compra. Social porque ni los médicos ni los farmacéuticos ni las autoridades han tomado medidas para restringir el acceso libre a determinados fármacos, como es el caso de los antibióticos.

La adquisición directa de antibióticos en las farmacias es un hecho en España constituyendo el tercer grupo de medicamentos con los que se automedica la población, tras los analgésicos y los antigripales. Los datos de un estudio realizado en 37 farmacias de la Comunidad Valenciana sobre 12.501 peticiones demostró que un 19% de ellas era sin receta médica y, tras un pequeño interrogatorio, el 38% de éstas no tenían justificación alguna.

Se alzan voces contra la persona que se automedica o que medica a su familia, acusándole de malgastar el dinero al hacer un uso personal irresponsable de los antibióticos y de causar un mal a la colectividad, ya que su forma de actuar influye en el equilibrio ecológico de las microfloras y en el aumento progresivo de las resistencias bacterianas en nuestro medio. ¡Cómo si fuera el único culpable! Siguiendo esta línea, se impone la necesidad de establecer medidas para eliminar la automedicación, al menos en lo referente al uso de antibióticos.

Pero, en las sociedades occidentales la importancia de la automedicación va de la mano de la creciente preocupación de la población por el autocuidado de la salud y el desarrollo de actitudes para mejorarla. Este hecho representa un fenómeno con notable repercusión social y económica. El debate médico-terapéutico, denominado «automediación responsable», tiene límites imprecisos, pero está servido.

La automedicación responsable la ejerce el consumidor de manera consciente y racional para resolver de forma fácil, efectiva y segura algunos síntomas leves que pudiera padecer y que él mismo identifica. Sin descartar una posible visita al médico, el consumidor asume una posición clave y responsable en el cuidado de su salud. Para ello existen en el mercado una serie de medicamentos de libre venta (*OTC, Over the Counter*) y el auxilio del farmacéutico.

La OMS se refirió hace años a las condiciones que debe reunir un fármaco para poder ser usado en automedicación: debe ser eficaz sobre los síntomas de naturaleza auto-

limitada que motiven su empleo y fiables para que sus efectos beneficiosos se perciban de forma rápida y consistente. Fácil de manejar y de amplio margen terapéutico para evitar repercusiones graves de los errores en la dosificación. Y que en el prospecto se diga claramente cuando se debe consultar al médico.

Por otro lado, buscar información de salud se ha convertido en uno de los usos principales de Internet por parte de la gente. Y su credibilidad como fuente de información ocupa, nada más y nada menos, que el cuarto puesto, detrás del médico, las revistas y la televisión; al mismo nivel que los amigos y conocidos. Está claro que la red es una prolongación del inmenso supermercado en que vivimos.

Para añadir más leña al fuego tenemos que hablar del auge de las medicinas alternativas, heterodoxas, holísticas, complementarias o como quiera que se las llame. No estamos hablando de prácticas minoritarias, sino que alrededor del 80% de los cuidados de salud a nivel mundial corresponden a éste modelo. En Estados Unidos el número de consultas a profesionales de las «medicinas alternativas» supera al de visitas al médico de cabecera. En el Reino Unido hay más profesionales «alternativos» que médicos generales. Y entre los estudiantes de Medicina, el 65% de ellos acuden a cursos sobre terapias alternativas para completar su formación. El tema terapias alternativas es elegido sistemáticamente por alumnos de Fisioterapia «oficial» como trabajo de fin de carrera en la Universidad Pontificia de Salamanca. Tal vez, una actitud lógica sería el reconocimiento por parte de la Medicina oficial de la existencia de estas terapias como primer paso para incluirla en su campo y asimilarla.

Y de postre para el debate hay que referirse al trabajo publicado recientemente por dos epidemiólogos de la Universidad de Londres en una revista considerada como abanderada de la antimedicinalización, *British Medical Journal*, en el que, tras revisar 750 ensayos clínicos, metaanálisis y estudios de cohortes, llegan a la conclusión de que la administración diaria a todos los mayores de 55 años, con independencia de su nivel de riesgo cardiovascular, de una pastilla con seis ingredientes (aspirina, una estatina, ácido fólico y tres fármacos antihipertensivos) reduciría el riesgo de infarto de miocardio e *ictus* en más de un 80%.

Siguiendo el delicioso artículo al respecto de G. Casino publicado en *Escepticismia* (Ed. Doyma), la «polipíldora» no deja de ser por el momento nada más que una formulación aproximada, una idea pendiente de desarrollo farmacológico, pero lo cierto es que el debate con la avalancha de análisis y opiniones es fructífera para la Medicina, los médicos y los pacientes.

Humanidad y tecnología son rasgos de la Medicina actual, aunque nada humano es ajeno a esta actividad que es una amalgama de un poco de ciencia, unas gotas de arte y un pellizco de técnica... y algo más.

## Nuevos enfoques terapéuticos frente a la tuberculosis multirresistente

### New therapeutics possibilities against MDRTB

Cátedra de Microbiología  
Facultad de Medicina  
Universidad de Córdoba (España)

Casal Román M.  
Vaquero Abellán M.  
Gutiérrez Aroca J.  
Ruiz Martínez P.

#### RESUMEN

**Objetivos:** Investigar el fenómeno de la multirresistencia a la tuberculosis, y posibles alternativas terapéuticas.

**Procedimientos básicos empleados:** Se realiza mediante un estudio prospectivo. Toda cepa de *M. tuberculosis* identificada es estudiada *in vitro*, en cuanto a la resistencia a drogas esenciales, segunda línea y tercera línea, así como nuevos fármacos. Se lleva a cabo un estudio epidemiológico de los factores de riesgo presentes en los pacientes con tuberculosis multirresistente.

**Hallazgos principales:** Los factores relacionados con la MDRTB, en nuestro estudio, han sido: edad, contactos previos con TB, enfermedad tuberculosa anterior, uso de drogas intravenosas y situación laboral/ingresos.

Con relación a la resistencia a fármacos de primera línea, un 87,5% de las cepas han sido sensibles a estos antimicrobianos, y resistentes el 12,5% restante. El porcentaje de multirresistencia ha sido del 5,8%. De los fármacos de segunda y tercera línea empleados en tuberculosis han mostrado mayor resistencia la rifabutina, la rifapentina, ciprofloxacina y ofloxacina. Los nuevos fármacos ensayados, moxifloxacina y linezolid, han mostrado excelentes resultados. Las asociaciones con mayor actividad *in vitro* han sido: isoniacida, rifapentina, ofloxacina e isoniacida, rifapentina, clofacimina.

**Palabras clave:** Tuberculosis multirresistente (MDRTB), antimicrobianos, factores de riesgo.

Casal Román M, Vaquero Abellán M, Gutiérrez Aroca J, Ruiz Martínez P  
Nuevos enfoques terapéuticos frente a la tuberculosis multirresistente  
*Mapfre Medicina*, 2003; 14: 237-243

#### ABSTRACT

**Objective:** Study of multidrug-resistance in tuberculosis, multidrug-resistant TB (MDR-TB). Also resistance to 2nd-line and 3rd-line anti-TB drugs.

**Methodology:** Prospective study. All strains will be submitted to control of drug-susceptible to 2nd-line and 3rd-line anti-TB drugs. Epidemiological study of factors contributing to the resistance in TB from a public health perspective.

**Results:** The variables associated with multidrug-resistant tuberculosis were: age, TB contacts, previous TB, intravenous drugs use and income.

The 87,5% of the strains has been sensitive to drugs of first line, and resistant 12,5% remaining. The MDRTB percentage has been of 5,8%. Of the drugs of second and third line used in tuberculosis, they have shown bigger resistance the rifabutin, the rifapentin, ciprofloxacin and ofloxacin. The new drugs, moxifloxacin and linezolid, they have shown excellent results. The associations with more activity *in vitro* have been: isoniazide, rifapentin, ofloxacin and isoniazide, rifapentin, clofazimine.

**Key words:** Multidrug-resistant tuberculosis (MDRTB), drugs, risk factors.

Casal Román M, Vaquero Abellán M, Gutiérrez Aroca J, Ruiz Martínez P  
New therapeutics possibilities against MDRTB

*Mapfre Medicina*, 2003; 14: 237-243

#### Correspondencia:

M. Casal Román  
Cátedra Microbiología  
Facultad de Medicina Universidad de Córdoba  
Avda. Menéndez Pidal, s/n  
14004 Córdoba (España)  
E-mail: mi1carom@uco.es

**Fecha de recepción:** 5 de mayo de 2003

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis mata en el mundo dos millones de personas cada año. En los últimos años esta epidemia global está aumentando y se vuelve más peligrosa, debido entre otras causas a: la emigración, la inmunosupresión en general y la infección por VIH en particular. En nuestro país se producen anualmente entre 16.000 y 18.000 nuevos casos de tuberculosis, con una incidencia media estimada de 40-45 casos por 100.000 habitantes (1).

Este aumento ha venido acompañado de una elevación de la resistencia a los fármacos antituberculosos habituales. La resistencia a los fármacos antituberculosos está causada por un manejo deficiente del control de la tuberculosis. Esto produce un aumento de los fracasos del tratamiento, de las recaídas y la posterior transmisión de los bacilos tuberculosos resistentes. En la actualidad hablamos de multirresistencia cuando existe resistencia al menos a isoniazida más rifampicina (2). La amplitud de la aparición de tuberculosis multirresistente debería ser considerada como una amenaza importante para el control de la enfermedad. Aunque lo primordial es que no aparezca, su vigilancia es esencial tanto para determinar la dimensión actual y la naturaleza del problema, como para definir las soluciones apropiadas (3).

Esta resistencia múltiple ocasiona una grave mortalidad, sobre todo en enfermos positivos para el VIH, incrementando además el coste del tratamiento de una manera importante.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima en más de 50 millones las personas que pueden estar infectadas con cepas multirresistentes, lo que puede llegar a hacer a esta enfermedad difícilmente curable. El fenómeno de la emigración, tan frecuente en este fin de siglo, contribuye a que las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* vayan de países donde la resistencia a fármacos es elevada a cualquier lugar del mundo. En este contexto, la marginación, las bolsas de pobreza y las minorías raciales con altas tasas de resistencia contribuyen a complicar el problema. Se estima que entre los refugiados, la mitad de la población puede estar infectada por tuberculosis.

Para intentar el control de esta enfermedad disponemos de dos armas: una consiste en aplicar las recomendaciones de la OMS y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER), y la otra, aplicar los nuevos conocimientos.

En relación con el primer apartado, debemos recordar que el objetivo general del programa de la OMS para el control de la tuberculosis es reducir la mortalidad, la morbilidad y la transmisión hasta que deje de ser una amenaza para la salud pública; además de evitar la aparición de farmacoresistencia (estrategia DOTS: Directly Observed Treatment Short-course) (4, 5). Esta estrategia, traducida en España como tratamiento directamente observado (TDO), se basa en proporcionar el tratamiento adecuado y suficiente mediante quimioterapia de corta duración directamente supervisada, a por lo menos el 85% de los casos detectados con baciloscopia positiva y diagnosticar al menos al 70% de los casos estimados.

En el segundo apartado, es necesario promover el desarrollo y la aplicación práctica de las nuevas posibilidades terapéuticas con nuevos fármacos (6).

Para un buen funcionamiento de los programas de prevención y control de la TB se requieren cinco condiciones: compromiso político, adecuación de la infraestructura sanitaria, organización de la red de laboratorios de microbiología, adecuación de la vigilancia epidemiológica de la salud pública y abastecimiento de medicamentos y materiales (1).

La curación de la tuberculosis es casi siempre posible, pero exige el cumplimiento estricto de un tratamiento prolongado. Se estima que el 20-80% de los pacientes pueden ser incumplidores, por tratamiento incorrecto o duración menor de lo necesario. La eficacia del DOTS o TDO se ha demostrado en países pobres, en los que previene el desarrollo de MDRTB, hasta el punto de ser considerada por el Banco Mundial como una de las estrategias costo beneficio más rentables en salud pública.

En España esta estrategia está indicada para tratar a los incumplidores previsibles (alcoholismo, indigencia, prisión, desestructuración familiar o social, toxicómanos, trastornos mentales, etc.) y en algunos casos de quimioprofilaxis.

En zonas en las que la multirresistencia es mínima o no existe, el programa DOTS llega a curar al 95% de los afectados; sin embargo cuando las tasas de MDRTB son altas, se requiere mayor tiempo de tratamiento (por encima de dos años) y la introducción de nuevos fármacos (7).

En 1998, la Organización Mundial de la Salud reunió a un grupo de expertos para desarrollar los principios que permitiesen aplicar la estrategia DOTS a países en los que la multirresistencia fuese un problema emergente, ya que a pesar del éxito de la estrategia DOTS, la tasa de multirresistencia a la tuberculosis aumenta en todo el mun-

do y puede hacer a la tuberculosis un enfermedad incontrolable. A esta nueva estrategia se le ha llamado DOTS plus, y está basada en los principios que inspiraron al DOTS y en general los mencionados anteriormente en programas de prevención y control de la TB. En la actualidad se encuentra en fase de desarrollo y ensayo. Se ha pensado de aplicación en áreas de alta prevalencia de MDR TB, y se considera un complemento a la estrategia DOTS. Se estimula el diseño de pautas de tratamiento estandarizadas o individualizadas con antimicrobianos de segunda y tercera línea.

La OMS lo propone como un programa de aplicación en áreas seleccionadas con tasas moderadas o altas de multirresistencia a TB, para combatir una emergencia epidémica, haciendo accesibles los fármacos a los países pobres y a todos los habitantes de un país, evitando las desigualdades (7).

El objetivo general propuesto es el de investigar nuevos enfoques terapéuticos, que puedan usarse en la estrategia DOTS plus de la OMS, para luchar contra la resistencia a fármacos en tuberculosis. Como objetivos específicos nos marcamos:

1. Vigilar la fármaco-resistencia y especialmente la resistencia múltiple (MDR), conociendo los factores de riesgo que influyen en su aparición.
2. Investigar la resistencia *in vitro* a los fármacos de segunda línea (CS, CP, KM, VM, ETH, PAS) y tercera línea (fluorquinolonas, amoxicilina-clavulánico, etc.) en cepas MDR.
3. Buscar nuevas posibilidades terapéuticas frente a MDR-TB investigando *in vitro* nuevos fármacos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

La investigación se ha desarrollado en el plazo de un año (septiembre 2000 a septiembre 2001), de manera prospectiva.

Se estudió la sensibilidad de las cepas de *M. tuberculosis* recibidas en nuestro Centro de Referencia de Micobacterias frente a antimicrobianos. En primer lugar se investigó la actividad *in vitro* de antimicrobianos de primera línea, y posteriormente la actividad *in vitro* de antimicrobianos de segunda y tercera línea, así como de nuevos agentes.

Para el estudio de las resistencias a drogas se han seguido los métodos estándar aceptados universalmente como el radiométrico BACTEC, mo-

dificado del método de las proporciones. Y el sistema ESP (8) se determina la actividad de la SM, INH, RP ETB y PZ a las cepas de estudio, aisladas en hospitales, enviadas al centro de referencia, las cepas patrón de la ATCC y las cepas de nuestra colección del centro de referencia. Para drogas de segunda línea (capreomicina, rthionamida, VM, CS, etc.) o de tercera línea (quinolonas—ofloxacino, ciprofloxacino—, amikacina, macrólidos, betalactámicos, etc.) y nuevas (oxazolidona, etc.) se ha empleado el estudio de la concentración mínima inhibitoria en medio sólido y líquido (9).

De una muestra representativa de las cepas se intentó conocer qué factores de riesgo contribuían más a la multirresistencia en TB. La población del estudio han sido los casos de TB recibidos en nuestro Centro. Al elegir un estudio prospectivo recogemos los casos y los controles que se han producido desde el inicio del estudio, para evitar sesgos de selección e información. Los casos son definidos como casos de TB, en los que se haya aislado e identificado *Mycobacterium tuberculosis*, y después de efectuado un antibiograma se haya demostrado resistencia al menos a isoniazida y a rifampicina.

Para la consideración de controles se eligieron casos de TB con aislamiento e identificación de *M. tuberculosis* sensible a todos los antituberculosos y los casos de *M. tuberculosis* monorresistentes. La muestra está compuesta por 45 casos y 90 controles (Tabla I).

La información necesaria para el estudio epidemiológico requiere una cuidadosa selección de preguntas en relación con las variables que pensemos como posibles causas de multirresistencia en TB (10). Nuestro diseño del cuestionario consideró las variables (Tabla II):

— Género, nacimiento: lugar y fecha, contactos con TB.

TABLA I. Tamaño de la muestra

MDRTB	Control	
	MR	S
45	45	45
Casos n = 45	Controles n = 90	

MDRTB = Casos: resistentes al menos a isoniazida y rifampicina.  
Controles: MR: resistentes sólo a una droga antituberculosa. S: sensibles a drogas antituberculosas.

**TABLA II. Características de los pacientes tuberculosos multirresistente a fármacos**

Edad	Media: 40,64 a.	Rango 16 a 77 a.	Porcentaje
Sexo: varón			78,9
Nacidos fuera de España: sí			32,0
Contactos TB conocidos: sí			22,5
TB previa: sí			34,1
Residencia: hogar familiar/individual			79,7
Ingresos/situación laboral empleado			36,9
Uso drogas intravenosas: sí			9,4
Inmunosupresión distinta HIV: sí			10,1
Estado HIV:			
HIV seronegativo			65,9
HIV seropositivo no SIDA			20,4
SIDA			13,7
Localización TB pulmonar			96,0
Tratamiento actual: sí			86,9
Con:			
Isoniazida (INH)			38,3
Rifampina (RMP)			37,5
Estreptomina (SM)			18,3
Ethambutol (EMB)			70,8
Pirazinamida (PZA)			75,8
Otras drogas: amikacina, rifabutina, ciprofloxacina, etionamida			54,1

— TB previa: > un año sin tratamiento. Tipo (pulmonar y/o extrapulmonar). Tratamiento. Antimicrobianos usados y duración.

— Residencia: hogar familiar/individual, asilo, prisión, trabajador sanitario, sin hogar/no dirección permanente, otra.

— Situación laboral: empleado, jubilado, desempleado, mendigo, otro, no conocida.

— Usuarios de drogas intravenosas (no, sí, no conocido).

— Inmunosupresión distinta a infección por VIH (no, sí, no conocido).

— Enfermedades asociadas (diabetes, gastrointestinales, trasplantados, otros).

— Estado VIH (VIH seronegativo, VIH seropositivo no SIDA, SIDA, no conocido). Media linfocitos CD4.

— TB actual: localización (pulmonar, extrapulmonar, pulmonar y extrapulmonar).

— Tratamiento actual. Drogas. Comienzo.

La información se recogió mediante entrevista a los casos y a los controles.

El primer paso del estudio de los factores de riesgo ha sido la realización de un análisis multi-

variante. Se usó un modelo de regresión logística para identificar de entre un grupo de variables independientes las que se asocian con la tuberculosis multirresistente (MDRTB). También se ha realizado estimación del riesgo calculando la razón de posibilidad (o ventaja, OR) bivariante:

OR MDRTB = porcentaje exposición a la variable considerada, dada la MDRTB

porcentaje exposición a la variable considerada, en ausencia de MDRTB

Los valores de OR expresan la diferencia de riesgo asociado a la exposición, condicionado así la variable considerada es o no una posible causa de enfermedad tuberculosa multirresistente.

El principal test empleado para conocer la significación estadística ha sido la prueba de chi cuadrado, que analiza si la diferencia en el porcentaje de exposición entre casos y controles se puede o no explicar por el azar. Los intervalos de confianza de los resultados estimados se han calculado con error alfa del 5%.

Elegimos para introducir, tabular y analizar nuestros datos el programa EPIINFO 6.04 b. Por su facilidad de manejo, poder ser utilizado por ordenadores de distinto grado tecnológico y con distintos sistemas operativos y, sobre todo, porque la OMS los utiliza para recogida, análisis y difusión de la información relacionada con tuberculosis. Para el análisis multivariante utilizamos el programa SPSS 9.0.

Se completó la tercera fase, a través de ensayos experimentales *in vitro*, para comprobar la eficacia de nuevas drogas antituberculosas, en casos de multirresistencia a través del estudio de la concentración mínima inhibitoria.

## RESULTADOS

La mayor parte de los pacientes fueron hombres (78,9%) con una media de edad de 40,6 años (rango de edad de 16 a 77 años). Un 32% de ellos eran inmigrantes y un 42% tenía bajo estatus socio económico. Un 30% de ellos no tenían trabajo estable, un 24% se consideraban mendigos y un 34% estaban coinfectados con el VIH. De ellos el 22,5% habían tenido contacto previo con tuberculosis y se encontraban en tratamiento el 21%.

La tuberculosis clínica fue de localización pulmonar solamente en el 78% de los casos, sólo extrapulmonar en el 4% y pulmonar y extrapulmo-

nar en el 18% de los casos. De los pacientes con tuberculosis pulmonar, el 40% de ellos fueron baciloscopia positiva, tuvieron recaídas o tuberculosis crónica, según la OMS, el 12% de los casos.

Las resistencias que aparecieron como más frecuentes fueron a INH el 2%, a estreptomina el 1,5%, a rifampicina el 2,3% y a etambutol el 0,8%.

El tratamiento normalmente utilizado en el momento del estudio fue rifampicina, isoniacida y pirazinamida en el 62% de los casos, rifampicina, isoniacida, etambutol en el 32% de los casos y rifampicina, isoniacida, pirazinamida y etambutol en el 11% de los casos.

Con el estudio analítico caso-control, comparando los resultados de los pacientes multirresistentes con los pacientes elegidos como controles:

— A través del análisis multivariante, tomando MDR-TB como variable dependiente, estimamos que las variables que forman parte de la ecuación que predice la multirresistencia son: edad, contactos previos con TB, enfermedad tuberculosa anterior, uso de drogas intravenoso y situación laboral/ingresos (Tabla III).

— El análisis bivariante ha demostrado diferencias estadísticamente significativas en las variables: edad, contacto previo con tuberculosis y usuarios de drogas por vía parenteral (Tabla IV).

Los factores relacionados con la MDRTB, en nuestro estudio, han sido: grupo de edad 40 a 60 años (OR = 4,0); contactos conocidos de TB (OR = 3,32), sobre todo en el lugar de trabajo (OR = 2,24); tuberculosis previa (OR = 9,00); ingresos/situación laboral, en el caso de los desempleados (OR = 4,14); usuarios de drogas intravenosas (OR = 5,43); estado HIV SIDA (OR = 2,19), residencia: asilo (OR = 4,14), prisión (OR = 2,02), sin hogar (OR = 2,07), desconocido (OR = 11,05), y sin tratamiento actual (OR = 2,13) (Tabla IV).

En el análisis efectuado no se han encontrado asociadas con la multirresistencia las variables: sexo, nacidos fuera, TB previa, tratamiento y dura-

**TABLA III. Factores de riesgo en tuberculosis multirresistente: factores en la ecuación del modelo de regresión logística**

	OR	CI 95%
Edad	0,98	0,97-0,99
Contactos TB conocida	1,92	1,07-3,47
TB previa	2,65	1,59-4,41
Ingresos/situación laboral	10,36	2,35-45,70
Uso de drogas intravenosas	4,70	1,67-13,17

**TABLA IV. Factores de riesgo de la tuberculosis multirresistente: resultados análisis bivariante**

	MDRTB n = 45	NotMDRTB n = 90	OR	CI 95%
Edad:				
0-19	4	9	0,88	0,3-3,0
20-39	14	39	0,59	0,3-1,3
40-59	20	15	4,00*	1,8-8,9
> 60	7	27	0,43	0,2-1,1
Sexo:				
Hombre	37	65	1,78*	0,7-4,3
Mujer	8	25	0,56	0,2-1,4
Nacidos fuera de España:				
Sí	9	24	0,69	0,3-1,6
No + desconoc.	36	66	1,45	0,6-3,5
Contactos conocidos de TB:				
Sí	11	8	3,32*	1,2-8,9
No + desconoc.	34	82	0,30	0,1-0,8
Prevía TB:				
Sí	11	21	1,07	0,5-2,5
No + desconoc.	34	69	0,94	0,4-2,2
Pulmonar	10	17	1,23	0,5-2,9
No + desconoc.	35	73	0,82	0,3-1,9
Tratamiento	7	15	0,92	0,3-2,4
No + desconoc.	38	75	1,09	0,4-2,9
Residencia:				
Hogar familiar/individual	36	74	0,86	0,3-2,1
Asilo	2	1	4,14*	0,4-46,9
Prisión	1	1	2,02*	0,1-33,1
Sin hogar	3	3	2,07*	0,4-10,7
Desconocido	3	11	11,05*	0,1-1,9
Ingresos/situación laboral:				
Empleado	24	45	1,14	0,6-2,3
Jubilado	6	18	0,62	0,2-1,7
Desempleado	2	1	4,14*	0,4-46,9
Mendigo	0	4		
Otros	3	5	1,21	0,3-5,3
Desconocido	8	16	1,00	0,4-2,5
Usuarios drogas intravenosas:				
Sí	7	3	5,34*	1,3-21,8
No + desconoc.	38	87	0,19	0,1-0,8
Inmunosupresión distinta HIV:				
Sí	10	10	2,29*	0,9-5,9
No + desconoc.	35	80	0,44	0,2-1,1
Estado HIV:				
HIV seronegativo	32	58	1,36	0,6-2,9
HIV seropositivo no SIDA	2	4	1,00	0,2-5,7
Desconocido	3	20	0,25	0,1-0,9
SIDA	8	8	2,19*	0,8-6,3
TB localización:				
Pulmonar	37	73	1,08	0,4-2,7
Extrapulmonar	1	6	0,32	0,0-2,7
Pulmonar + extrapulmonar	7	11	1,32	0,5-3,7
Tratamiento actual:				
Sí	36	81	0,44	0,2-1,2
No	5	5	2,13*	0,6-7,8
Desconocido	4	4	2,10*	0,5-8,9

ción de la TB previa, inmunosupresión distinta a estado VIH y enfermedades añadidas.

Con relación a la resistencia a fármacos de primera línea (Tabla V), un 87,5% de las cepas han sido sensibles a estos antimicrobianos, y resistentes el 12,5% restante. A una sola droga, el mayor porcentaje de resistencia se ha obtenido para la isoniacida, con un 4,7%; a dos drogas el porcentaje ha sido del 4%, a tres drogas el 0,9% y a cuatro drogas el 0,9%. El porcentaje de multirresistencia ha sido del 5,8%.

De los fármacos de segunda y tercera línea empleados en tuberculosis han mostrado mayor resistencia la rifabutina, la rifapentina, ciprofloxacino y ofloxacino (Tabla VI).

Los nuevos fármacos ensayados, moxifloxacina y linezolid, han mostrado excelentes resultados, con una concentración mínima inhibitoria de 0,25 y menos de 0,5 microgramos/ml, respectivamente (Tabla VII).

La actividad *in vitro* de asociaciones entre fármacos de primera o segunda línea frente a cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes queda expuesto en la Tabla VIII. Las asociaciones más efectivas han sido: isoniacida, rifapentina, ofloxacina y isoniacida, rifapentina, clofacimina.

## DISCUSIÓN

El conocimiento del grado de resistencias en tuberculosis es de gran utilidad para conocer el cumplimiento de los tratamientos y el estado de la multirresistencia, así como la resistencia a fármacos de segunda y tercera línea, permitiéndonos hacer una vigilancia epidemiológica de este importante problema, según las recomendaciones de la OMS.

La aplicación práctica de esta estimación es la de orientar al clínico —antes de conocer el resultado del antibiograma— y al epidemiólogo a cerca de las medidas de prevención y control de la enfermedad.

La estimación de la influencia de distintas variables como factores de riesgo de la MDR-TB, como los que han resultado en nuestro trabajo, serían de utilidad para evitar el aumento de cepas multirresistentes.

El conocimiento de nuevas posibilidades terapéuticas que pueden servir para combatir la multirresistencia a fármacos, a la vez que haría posible determinar si la estrategia DOTS plus pudiera ser aplicable en España, en casos necesarios.

**TABLA V. Resistencias a fármacos de primera línea en *M. tuberculosis***

Cepas sensibles	87,5 %
Cepas resistentes	12,5 %
A una sola droga:	
SM	0,3%
RP	1,3%
EB	0,2%
INH	4,7%
A dos drogas:	
RP + INH	4,0%
A tres drogas:	
RIF + INH + EB	0,9%
A cuatro drogas:	
SM + RP + EB + INH	0,9%
Cepas MDR	5,8%

SM = estreptomina; RP = rifampicina; EB = etambutol; INH = isoniazida; MDR = multiresistentes.

**TABLA VI. Resistencias a fármacos de segunda y tercera línea en tuberculosis**

Capreomicina	0,4%
Amikacina	0,3%
Ofloxacina	1,5%
Ciprofloxacina	1,6%
Rifabutina	4,1%
Rifapentina	3,2%
Etionamida	0%
PAS	0%
Cicloserina	0%

**TABLA VII. Concentración mínima inhibitoria de moxifloxacina y linezolid frente a *M. tuberculosis***

	CMI <sub>90</sub>
Moxifloxacina	0,25 µg/ml
Linezolid	≤ 0,5 µg/ml

**TABLA VIII. Actividad *in vitro* de asociaciones de fármacos frente a *M. tuberculosis* resistentes**

Asociaciones	CMI (µg/ml)
Isoniazida + rifapentina + ofloxacina	0,007 + 0,1 + 0,007
Isoniazida + rifapentina + clofacimina	0,06 + 1 + 0,2

A la vista de los resultados obtenidos hay que tener en cuenta diversos factores para la interpretación de los datos.

El primero de ellos es que este estudio es sólo parcial y no representativo de todo lo que ocurre en España, ya que puede haber zonas donde las resistencias o los factores de riesgo sean distintos. También que al ser cepas recogidas en un centro de referencia no son las rutinarias de la población sino que es muestra sesgada.

No obstante, los datos obtenidos pensamos son de interés y deberían hacerse estudios más amplios y de manera continuada para establecer una vigilancia epidemiológica del problema en nuestro país.

Es de resaltar que entre los afectados, la tercera parte eran emigrantes, otra tercera parte estaba coinfectado con VIH y otro tercio no tenía trabajo estable.

La localización más frecuente es la pulmonar, que es la más peligrosa por el posible contagio que puede ocurrir, según los resultados, en casi la mitad de los casos.

Cuando aplicamos análisis multivariante y bivariante, los factores de riesgo relacionados con la MDR han sido: edad, contactos previos, lugar de trabajo, ingresos, situación laboral, haber padecido TB previa, estar en prisión, asilo o sin hogar, ser VIH positivo o tener SIDA y ser usuario de drogas por vía parenteral.

Las resistencias más frecuentes fueron lógicamente a los fármacos más usuales, como isoniazida y rifampicina. El porcentaje de multirresistencia es importante con las salvedades ya comentadas del tipo de muestra usadas.

Los fármacos de segunda y tercera línea en general presentan escasas resistencias, y aparecen como una buena alternativa para los casos de MDR, tan sólo habrá que tener en cuenta las resistencias cruzadas de rifampicina con rifabutina o rifapentina.

Las nuevas moléculas moxifloxacina y linezolid aparecen como prometedoras, necesitándose más estudios al respecto.

Y, sin duda, las asociaciones siguen siendo necesarias y habrá que establecerlas en cada enfermo, a base de un correcto estudio de sensibilidades a fármacos en asociación, realizándolo en un centro con experiencia en estas técnicas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. UITB, TIR, SEPAR y GESIDA. Documento de consenso sobre la prevención y control de la tuberculosis en España. *Med Clin*. 1999; 113: 710-715.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Tuberculosis control. Progress in 1995-1997. *Weekly Epidemiological Record*. 1999; 27: 217-227.
3. RIEDER H L. Drug Resistant tuberculosis: issues in epidemiology and challenge for public health. *Tubercle and Lung Disease*. 1993; 75: 321-323.
4. ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. *Tratamiento de la tuberculosis. Directrices para los Programas Nacionales*. Organización Mundial de la Salud (WHO/TB/97.220, 1997).
5. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. DOTS: *Un guide pour comprendre la stratégie DOTS contre la tuberculose recommandée par l'OMS*. Organisation Mondiale de la santé, WHO/CDS/CPC/TB/99.270, 1999.
6. CASAL M. *New in vitro antimicrobial possibilities in the treatment of tuberculosis in Casal M. Mycobacteria of Clinical interest*. Elsevier Science, 1986; pp 155-164.
7. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Report Multidrug Resistant Tuberculosis MDRTB. Basis for the development of an evidence-based case-management strategy for MDRTB within the WHO's DOTS strategy*. WHO/CDS/CPC/TB/99.270, 1999.
8. RUIZ P, ZEROLO F, CASAL M. Comparison of susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* using the ESP culture system II with that using the BACTEC method. *J Clin Microbiol*. 2000; 38: 4663-4664.
9. CASAL M. *Técnicas de Mycobacteriología en Microbiología Clínica de las Mycobacterias*. Edit. Universidad de Córdoba, 1991.
10. VAQUERO M, GUTIÉRREZ J, CASAL M. Methodology of case control study in the epidemiology of tuberculosis. *Rev Esp Quimioterapia*. 2000; 13: 20-30.

# Apoptosis y proliferación en metástasis cerebrales

## Apoptosis and proliferation in brain metastases

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

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

### RESUMEN

**Introducción:** La proliferación celular y la muerte celular programada (apoptosis) en tumores sólidos determinan, en gran medida, la progresión neoplásica. Existen observaciones previas en la literatura que muestran una clara correlación entre proliferación y apoptosis en tumores cerebrales primarios, tales como los astrocitomas y oligodendrogliomas, pero no en glioblastomas.

**Objetivo:** El propósito del presente estudio es verificar una posible correlación entre expresión de marcadores de proliferación y marcadores de apoptosis en metástasis cerebrales.

**Material y métodos:** Se ha estudiado una serie de 20 tumores cerebrales metastásicos. Tras marcaje inmunohistoquímico con F7-26 y MIB1/Ki-67 se determinó en cada tumor un índice de apoptosis (IA) y un índice de proliferación (IP). En la totalidad de la serie se estudió una posible relación directa entre estos parámetros, utilizando el test de correlación de Spearman.

**Resultados:** Todas las muestras tumorales mostraron positividad en grado variable a los marcadores F7-26 y MIB1/Ki-67. Los índices de apoptosis y de proliferación mostraron valores que oscilaron entre el 1 y el 78% para el índice de apoptosis (valor medio: 11,48%) y entre el 2,4 y el 21% (valor medio: 8,23%) para el índice de proliferación. Cuando se estudió la relación entre ambos parámetros para la totalidad de la serie se observó una estrecha correlación, estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ). Este resultado sugiere que, en pacientes con tumores cerebrales metastásicos, proliferación y apoptosis muestran una estrecha correlación y que, al contrario de lo que ocurre en algunos casos de gliomas malignos primarios, no es posible predecir el ritmo de crecimiento de una metástasis cerebral analizando el balance entre apoptosis y proliferación.

**Palabras clave:** Metástasis cerebrales, F7-26, apoptosis, Ki-67, índice de proliferación.

Vaquero J, Zurita M, Aguayo C, Oya S, Coca S  
Apoptosis y proliferación en metástasis cerebrales  
Mapfre Medicina, 2003; 14: 244-248

### Correspondencia:

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

### ABSTRACT

**Introduction:** In solid tumors, cell proliferation and programmed cell death (apoptosis) determine tumor growth. Previous observations show a clear correlation between proliferation and apoptosis in primary brain tumors, such as the astrocitomas and oligodendrogliomas, but not in glioblastomas.

**Objective:** The purpose of the present study is to verify if this correlation exists in secondary tumors of the brain.

**Material and methods:** A series of 20 brain metastases was studied. After immunohistochemical study of F7-26 and Ki-67 (clone MIB-1) expression, the apoptotic-labelling index (AI) and the proliferative-labelling index (PI) were established for each tumor. Furthermore, correlation between AI and PI was studied using the Spearman rank correlation test.

**Results:** All the tumor samples showed variable degree of positivity to the markers F7-26 and MIB1/Ki-67. The indexes of apoptosis and of proliferation showed values that ranged between 1 and 78% for the apoptosis index (mean value: 11.48%) and between 2.4 and 21% for the proliferation index (mean value: 8.23%). When the relationship between both parameters was studied for the series, a strong correlation, statistically significant, was found ( $p < 0,0001$ ). These results suggest that, in brain metastases, proliferation and apoptosis show a strong correlation, and that tumor growth cannot be predicted in basis to a possible imbalance between the expression of apoptotic and proliferative markers.

**Key words:** Apoptosis, proliferation index, brain tumor, glioblastoma.

Vaquero J, Zurita M, Aguayo C, Oya S, Coca S  
Apoptosis and proliferation in brain metastases  
Mapfre Medicina, 2003; 14: 244-248

### Fecha de recepción: 17 de diciembre de 2002

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

### INTRODUCCIÓN

En los últimos años se han realizado numerosos estudios acerca del significado clínico de los índices de proliferación (IP) y de apoptosis (IA) en tumores cerebrales (1-14) y, actualmente, se acepta que, aunque estos índices no suelen coincidir, muestran una estrecha correlación, al menos en el caso de astrocitomas (4) y de oligodendrogliomas (15). Además, el IP parece ser útil para establecer un pronóstico de supervivencia en astrocitomas, pero no en glioblastomas, y en cuanto a IA se sabe que, por lo general, aumenta según aumenta la malignidad del tumor, pero en el caso de los tumores cerebrales tampoco parece tener valor pronóstico (4). Por otra parte, se ha señalado que en el caso de tumores gliales malignos, el IP y el IA no muestran correlación (5, 9), y en estudios previos se ha sugerido que una clara desproporción entre ambos índices puede tener valor pronóstico (16).

En el caso de los tumores cerebrales secundarios es bien conocida la dificultad que existe para establecer criterios de pronóstico (17). Sin embargo, como en cualquier otro tumor, el crecimiento de una metástasis cerebral depende del balance entre proliferación y apoptosis y, por ello, el conocimiento de la relación que existe entre apoptosis y proliferación en estos tumores podría ser útil para un mejor conocimiento de su biología y para explicar diferencias en el ritmo de progresión tumoral. Además, si existieran casos con clara desproporción entre proliferación y apoptosis, como ocurre en el caso de los glioblastomas (19), esta desproporción podría tener significado pronóstico.

Por otra parte, los estudios realizados hasta ahora cerca de la apoptosis en tumores cerebrales se han hecho con la técnica del TUNEL, y se conoce que esta técnica no es útil para diferenciar de forma concluyente entre células en apoptosis y células en necrosis (18). Por ello, parece lógico utilizar técnicas alternativas de mayor fiabilidad, como es el reconocimiento de células apoptóticas por medio de su marcaje con el anticuerpo monoclonal F7-26 (Apostain) (18-21). Teniendo en cuenta estas consideraciones, el propósito del presente estudio es verificar si en los tumores cerebrales metastásicos existe una correlación entre el índice de proliferación celular y el índice de apoptosis.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron muestras de tejido tumoral incluidas en parafina correspondientes a 20 metás-

tasis cerebrales. El origen de las metástasis fue el pulmón en 12 casos (nueve adenocarcinomas y tres epidermoides), la mama (tres casos de adenocarcinoma), un carcinoma renal, la piel (un caso de melanoma) y en tres casos se trataba de carcinomas indiferenciados de origen desconocido. La edad de los pacientes osciló entre 42 y 72 años, con una edad media de 62 años, y la relación hombre/mujer fue de 17/3. En cada tumor se hizo un estudio inmunohistoquímico y posteriormente morfométrico para determinar el índice de apoptosis (marcaje celular con F7-26) y el índice de proliferación (marcaje celular con MIB1/Ki-67). El marcaje de células en proliferación se realizó con la técnica estándar de marcaje con MIB1 (Ki-67). Para realizar el marcaje con F7-26, los cortes histológicos se desparafinaron mediante tratamiento con xilol y se rehidrataron en alcoholes con gradación creciente, para luego ser lavados en PBS, a pH 7,4. Más tarde se sometieron a tratamiento con tripsina y fueron lavados de nuevo en PBS. Se sometieron luego a la acción de una solución de buffer-citrato (pH 6,0) durante diez minutos en microondas y sumergidos luego en peróxido de hidrógeno al 3% en metanol durante 15 minutos, antes de ser lavados de nuevo en PBS. Se sometieron luego a una incubación con el anticuerpo monoclonal F7-26 (1:100, Alexis Biochemicals Corporation, USA) durante una noche a 4 °C en cámara húmeda y los cortes fueron lavados de nuevo en PBS. Se sometieron a incubación durante 30 minutos con el anticuerpo secundario biotinilado, a 37 °C, y después fueron lavados de nuevo en PBS. Siguió una nueva incubación durante 30 minutos con el complejo estreptoavidina-peroxidasa a 37 °C y se sometieron a la acción del cromógeno (diaminobencidina). A continuación, los cortes fueron contrastados con hematoxilina, montados y examinados al microscopio. En todos los casos se utilizaron controles negativos, utilizando suero fisiológico de conejo en sustitución del anticuerpo primario.

Para cada uno de los tumores se determinó un índice de apoptosis, definido como el porcentaje de células marcadas con F7-26 por cada 1.000 células tumorales. Igualmente se determinó el índice de proliferación celular, definido como el porcentaje de células marcadas con MIB1/Ki-67 por cada 1.000 células tumorales. Estas determinaciones se hicieron con ayuda de un morfómetro de imágenes y una aplicación tipo macro (Optimas Corporation, Bothell, WA, USA). Además, se determinó en cada tumor la relación entre el índice de apoptosis y el índice de proliferación. Se realizaron estudios estadísticos de correlación (test de Spearman) para determinar si existía en la totali-

dad de la serie una correlación entre proliferación y apoptosis. El estudio estadístico fue realizado con ayuda del programa informático InStat (versión 1.01, GraphPad Software Inc., San Diego, CA), considerándose como significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

En la serie estudiada se observó positividad a F7-26 y al marcador MIB1/Ki-67 en todas las muestras (Figura 1). Cuando se determinaron, para cada tumor, los índices de proliferación y de apoptosis se apreció una amplia variabilidad. El índice de apoptosis osciló entre 1 y 78%, con un valor medio de 11,4% (Figura 2A). El IP osciló entre el 2,4 y el 21%, con un valor medio de 8,23% (Figura 2B).

El estudio estadístico por medio del test de Spearman mostró que existía una estrecha y significativa correlación entre los índices de apoptosis y de proliferación en los tumores de la serie estudiada ( $p < 0,0001$ ;  $r: 0,8965$ , 95% IC: 0,74 a 0,95) (Figura 3).

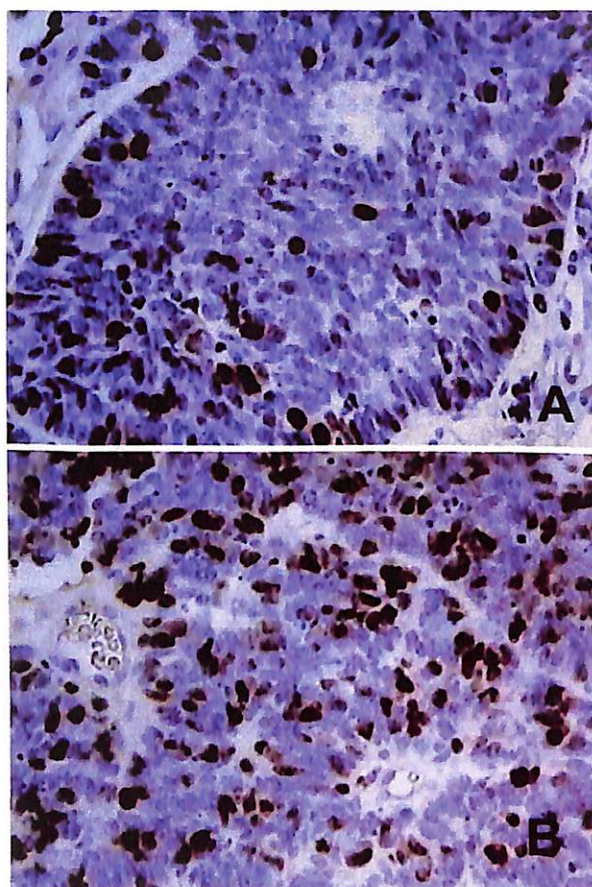


Figura 1. Ejemplo de expresión inmunohistoquímica de F7-26 (A) y de MIB1/Ki-67 (B) en una de las metástasis de la serie. x 200.

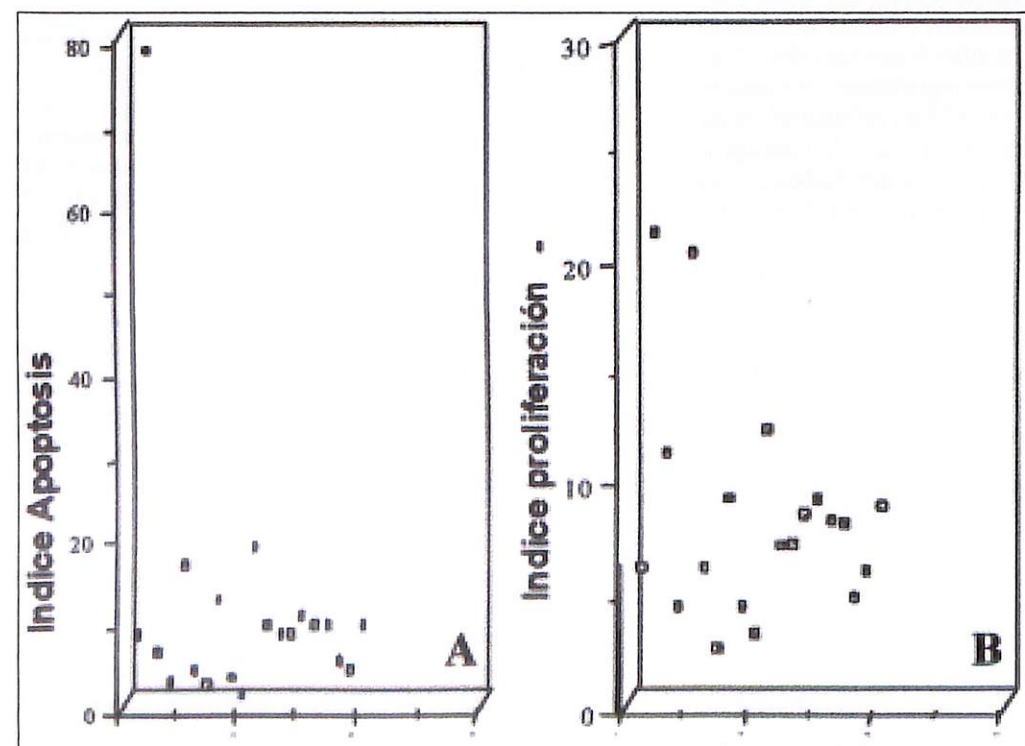


Figura 2. A: Distribución de los valores de índice de apoptosis (IA) recogidos en la serie B. B: Distribución de los índices de proliferación (IP).

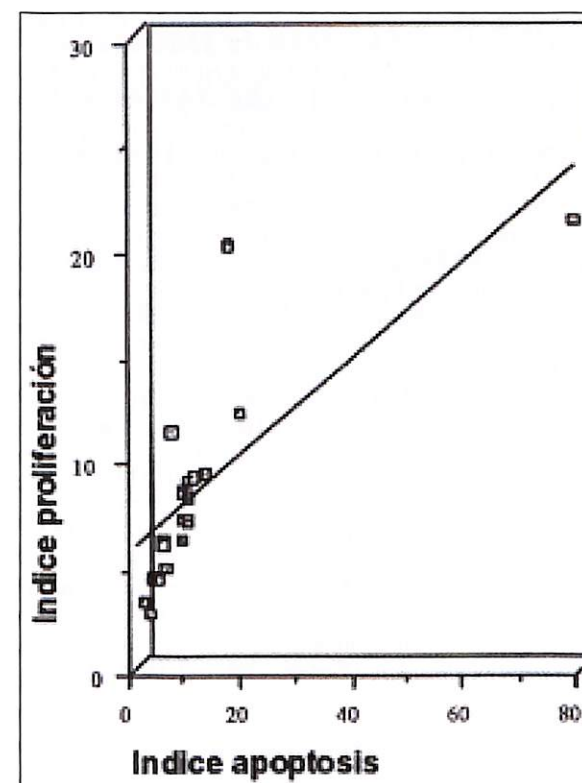


Figura 3. Gráfica que muestra la correlación entre los índices de apoptosis y de proliferación en los tumores de la serie. Se observa una estrecha correlación entre ambos parámetros ( $p < 0,0001$ ).

## DISCUSIÓN

Las metástasis cerebrales se caracterizan por la presencia de un gran número de linfocitos citotóxicos en su estroma, con reconocida capacidad para inducir fenómenos de apoptosis en las células tumorales (22). Por otra parte, teniendo en cuenta que el balance entre proliferación y apoptosis determina en gran parte la progresión de un tumor, es lógico suponer que aquellos tumores que muestren una clara desproporción entre estos parámetros pueden tener un ritmo de crecimiento diferente al de aquellos en los cuales existe un balance entre el IP y el IA. En la serie estudiada se ha observado que los valores de IP y de IA, en el caso de las metástasis cerebrales, oscilan entre límites muy amplios, pero por lo general estas variaciones afectan de forma paralela a ambos índices, sin que se puedan apreciar casos con una clara desproporción entre ambos. Este hallazgo contrasta con las observaciones recogidas en tumores primarios del cerebro (gliomas malignos) en los cuales pueden apreciarse

algunos casos con evidente desproporción entre el IP y el IA, observación que puede tener importancia a la hora de establecer un pronóstico de supervivencia (5, 9, 16).

Aunque es obvio que en pacientes con metástasis cerebrales un pronóstico de supervivencia no puede ser establecido por criterios histológicos inherentes al tumor, sino más bien por el número de metástasis y por la agresividad del tumor primitivo, se acepta que en el caso de una metástasis cerebral única, resecada quirúrgicamente, la evolución biológica de la enfermedad es altamente variable de un paciente a otro y, en cualquier caso, el balance entre proliferación y apoptosis puede tener un valor pronóstico determinante en la recidiva local tras la cirugía. Sin embargo, nuestros presentes resultados, señalando que en los tumores cerebrales metastásicos los índices de apoptosis y proliferación presentan una estrecha correlación, sugieren que el ritmo de crecimiento tumoral, en el caso de resecciones incompletas, no puede ser previsto mediante el análisis comparativo del número de células apoptóticas o en proliferación.

## BIBLIOGRAFÍA

- BRUGGERS C S, FULTS D, PERKINS S L, COFFIN C M, CARROLL W L. Coexpression of genes involved in apoptosis in central nervous system neoplasms. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1999; 21: 19-25.
- CARROLL R S, ZHANG J, CHAUNCEY B W, CHANTZIARA F, FROSCHE M P, BLACK P M. Apoptosis in astrocytic neoplasms. *Acta Neurochir (Wien).* 1997; 139: 845-850.
- GRATAS C, TOHMA Y, VAN MEIR E G, KLEIN M, TENAN M, ISHII N, TACHIBANA O, KLEIHUES P, OHGAKI H. Fas ligand expression in glioblastoma cell lines and primary astrocytic brain tumors. *Brain Pathol.* 1997; 7: 863-869.
- HEESTERS M A, KOUDSTAAL J, GO G, MOLENAAR W M. Analysis of proliferation and apoptosis in brain gliomas: prognostic and clinical value. *J Neuro-Oncol.* 1999; 44: 255-266.
- KHALID M H, YAGI N, HIURA T, SHIBATA S. Immunohistochemical analysis of p53 and p 21 in human primary glioblastomas in relation to proliferative potential and apoptosis. *Brain Tumor Pathol.* 1998; 15: 89-94.
- KORSHUNOV A, GOLANOV A, SYCHEVA R, PRONIN I. Prognostic value of tumour associated antigen immunoreactivity and apoptosis in cerebral glioblastomas: an analysis of 168 cases. *J Clin Pathol.* 1999; 52: 574-580.
- KRISHNA M, SMITH T W, RECHT L D. Expression of bcl-2 in reactive and neoplastic astrocytes: lack of correlation with presence or degree of malignancy. *J Neurosurg.* 1995; 83: 1017-1022.

8. PRAYSON R A. Bcl-2 and Bcl-X expression in gangliogliomas. *Hum Pathol.* 1999; 30: 701-705.
9. SCHIFFER D, CAVALLA P, MIGHELI A, CHIO A, GIOR-DANA M T, MARINO S, ATTANASIS A. Apoptosis and cell proliferation in human neuroepithelial tumours. *Neurosci Lett.* 1995; 195: 81-84.
10. SCHIFFER D, CAVALLA P, MIGUELY A, GIOR-DANA M T, CHIADÓ-PIAT L. Bcl-2 distribution in neuroepithelial tumors: an immunohistochemical study. *J Neuro-Oncol.* 1996; 27: 101-109.
11. SIPOS L, SZEGEDI Z, FEDORCSAK I, AFRA D, SZEN-DE B. Apoptosis and p53 expression in human gliomas. *Pathol Oncol Res.* 1998; 4: 267-270.
12. TAKEKAWA Y, SAWADA T, SUKURAL I. Expression of apoptosis and its related protein in astrocytic tumors. *Brain Tumor Pathol.* 1999; 16: 11-16.
13. YEW D T, ZHENG D R. Apoptosis in astrocytomas with different grades of malignancy. *Acta Neurochir (Wien).* 1998; 140: 341-347.
14. YU S, PU P, JIANG D. Study on p53 protein expression, cell proliferation and apoptosis in benign and malignant brain tumors. *Chung Hua Ping Li Hsueh Tsai Chih.* 1997; 26: 293-296.
15. WHARTON S B, HAMILTON F A, CHAN W K, CHAN K K, ANDERSON J R. Proliferation and cell death in oligodendrogliomas. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1998; 24: 21-28.
16. KURIYAMA H, LAMBORN K R, O'FALLON J R, ITURRIA N, SEBO T, SCHAEFER P L, SCHEITAUER B W, BUCKNER J C, KURIYAMA N, JENKINS R B, ISRAEL M A. Prognostic significance of an apoptotic index and apoptosis/proliferation ratio for patients with high-grade astrocytomas. *Neuro-Oncol.* 2002; 4: 179-186.
17. VAQUERO J. Brain Metastases. En: F F Cruz-Sánchez y J Escalona (eds), *Prognostic Criteria in Brain Tumors.* Madrid: Universidad Complutense, 1999; pp. 143-156.
18. TSAI Y M, ANSEVIN A T, HNILICA S. Association of tissue-specific histones with deoxyribinucleic acid. Thermal denaturation of native, partially deshisonized and reconstituted chromatin. *Biochemistry.* 1989; 14: 1257-1265.
19. FERLINI C, KUNKI A, SCAMBIA G, FATTOROSI A. The use of apostain in identifying early apoptosis. *J Immunol Methods.* 1997; 205: 95-101.
20. FRANKFURT O S, ROBB J A, SUGARBAKER E W, VILLA L. Monoclonal antibody to single-stranded DNA is a specific and sensitive cellular marker of apoptosis. *Exp Cell Res.* 1996; 226: 387-397.
21. ZUNINO S J, SINHG 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.

## Cerámica de biovidrio como vector biodegradable de liberación de gentamicina. Estudio experimental *in vivo*

### Bioglass ceramic as biodegradable vector of gentamycin release. Experimental study in vivo

<sup>1</sup> Laboratorio de Cirugía Ortopédica Experimental  
Facultad de Medicina  
Universidad de Murcia  
<sup>2</sup> Cátedra de Química Orgánica y Bioinorgánica  
Facultad de Farmacia  
Universidad Complutense de Madrid

Meseguer Olmo L. <sup>1</sup>  
Ros Nicolás M. J. <sup>1</sup>  
Clavel-Sáinz M. <sup>1</sup>  
Martínez Marín A. <sup>1</sup>  
Vicente Ortega V. <sup>1</sup>  
Alcaraz Baños M. <sup>1</sup>  
Lax Pérez A. <sup>1</sup>  
Arcos López D. <sup>2</sup>  
Ragel C. V. <sup>2</sup>  
Vallet Regi M. <sup>2</sup>

#### RESUMEN

Se ha sintetizado un biomaterial con propiedades osteogénicas adecuado para ser utilizado para el tratamiento de defectos óseos y al mismo tiempo prevenir y tratar procesos infecciosos localizados en el hueso. Estos materiales están compuestos exclusivamente por sulfato de gentamicina y vidrio bioactivo SiO<sub>2</sub>-CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> obtenido por el procedimiento de sol-gel. Los implantes se procesaron por medio de presión uniaxial e isostática sobre la mezcla de los componentes. Después de su implantación en fémures de 20 conejos Nueva Zelanda, hemos estudiado: 1) la liberación del antibiótico, determinando la concentración en hueso proximal y distal, hígado, riñón y pulmón en función del tiempo de implantación, y 2) el crecimiento óseo como consecuencia de la bioactividad del vidrio. Los resultados mostraron que el implante es un buen transportador para la liberación local de gentamicina en tejido óseo, mostrando una excelente biocompatibilidad e integración ósea. Además, estos implantes son capaces de promover el crecimiento óseo durante su proceso de reabsorción.

**Palabras clave:** Biomateriales, cerámicas biovidrio, cerámicas bioactivas, vectores biodegradables.

Meseguer Olmo L, Ros Nicolás M J, Clavel-Sáinz M, Martínez Marín A, Vicente Ortega V, Alcaraz Baños M, Lax Pérez A, Arcos López D, Ragel C V, Vallet Regi M. Cerámica de biovidrio como vector biodegradable de liberación de gentamicina. Estudio experimental *in vivo*. *Mapfre Medicina*, 2003; 14: 249-257

#### Correspondencia:

Luis R. Meseguer Olmo  
Puerta Nueva, 18  
30008 Murcia  
E-mail: meseguer@arrakis.es

#### ABSTRACT

Biomaterials pieces with osteogenic properties, suitable to be used for the treatment of bone defect and able to avoid bone infection have been synthesized. These materials are exclusively composed of gentamicin sulfate and bioactive SiO<sub>2</sub>-CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> sol-gel glass (previously synthesized). The implants processing has been carried out by means of uniaxial and isostatic pressure of the component mixture. After implanting the pieces into rabbit's femur, we have studied: 1) the antibiotic release, determining the concentration in proximal and distal bone, liver, kidney and lung as a function of time, and 2) the bone growth as a consequence of the glass reactivity in the biological environment. The results showed the implants are good carriers for local gentamicin release in the osseous tissue, showing an excellent biocompatibility and bone integration. Moreover, these implants are able to promote the bone growth during their resorption process.

**Key words:** Biomaterials, bioglass ceramics, bioactive glass ceramics, biodegradable carriers.

Meseguer Olmo L, Ros Nicolás M J, Clavel-Sáinz M, Martínez Marín A, Vicente Ortega V, Alcaraz Baños M, Lax Pérez A, Arcos López D, Ragel C V, Vallet Regi M. Bioglass ceramic as biodegradable vector of gentamycin release. Experimental study *in vivo*. *Mapfre Medicina*, 2003; 14: 249-257

Fecha de recepción: 15 de enero de 2002

### XVIII Curso de Avances en Neumología Vall d'Hebron Simposium internacional sobre enfermedad pulmonar intersticial difusa

Barcelona, 26-28 de febrero de 2004

**Información e inscripciones:**  
Secretaría del Servicio de Neumología  
Hospital General Vall d'Hebron  
Passeig Vall d'Hebron, 119-129  
08035 Barcelona  
Tel.: 93 274 61 57 - Fax: 93 274 60 83  
E-mail: curneumo@hgv.hebron.es  
Horario: 8,00-17,00 horas

## INTRODUCCIÓN

Los antibióticos de depósito utilizando un transportador o vector es uno de los aspectos más interesantes en el campo de la cirugía ortopédica, debido a que la meticulosidad y precisión quirúrgica ha demostrado no ser suficiente para el tratamiento de situaciones clínicas donde se ha detectado la presencia de un microorganismo infeccioso.

La fijación de implantes por medio de polimetil-metacrilato (PMMA) ha sido ampliamente estudiada desde Charnely (1960) (1). Más tarde, Buchholz y Engelbrecht (2) tuvieron la ocasión de comprobar que la adición de antibióticos al cemento podía tener efecto en la prevención y tratamiento de las infecciones óseas. No obstante, hoy en día se discuten tres aspectos: el período de liberación del antibiótico a partir del cemento, concentraciones locales conseguidas y que por ciento queda en él sin liberar. La administración sistémica de antibióticos no siempre permite alcanzar concentraciones eficaces, principalmente debido a las especiales características del flujo sanguíneo en el hueso. Este hecho hace que se precisen administrar grandes dosis para poder obtener aceptables concentraciones en la región afectada. El uso de un material de depósito que permita liberar antibióticos directamente de modo local en concentraciones muy superiores a las alcanzadas por otras vías de administración es objeto de investigaciones cada vez más frecuentes (3, 4). Estas concentraciones siempre superiores a la concentración mínima inhibitoria (CMI) permiten eliminar al microorganismo con cierta facilidad, sin aportar nuevos riesgos tóxicos para el paciente (4).

Una alternativa interesante es la utilización de un material bioactivo que asegure su integración en el hueso y su regeneración. En este sentido, la incorporación de un vidrio  $\text{SiO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5$  permite una rápida formación de la fase apatítica tanto sobre la superficie del implante como en su interior (5). El objetivo de este trabajo es sintetizar y llevar a cabo la evaluación de un implante de biovidrio-gentamicina, evitando las desventajas relacionadas con el uso del PMMA-gentamicina.

## MATERIAL Y MÉTODO

### Material

#### Síntesis del vidrio

El vidrio ha sido sintetizado por hidrólisis y policondensación de tetraetilortosilano (TEOS), tri-

etilfosfato (TEP) y  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (Figura 1) en una proporción apropiada para obtener una composición nominal de  $\text{SiO}_2$  58-CaO 36- $\text{P}_2\text{O}_5$  6 (% mol). La reacción se llevó a cabo manteniendo una proporción molar de  $\text{H}_2\text{O}/\text{TEOS} + \text{TEP} = 8$  y catalizadas adicionando  $\text{HNO}_3$  2N. Para asegurar la hidrólisis de cada reactante, estos fueron añadidos en intervalos de una hora en agitación continua. La solución se introdujo en contenedores de teflón, la gelificación se produjo a los tres días a temperatura ambiente. Para el secado, la tapa del contenedor fue sustituida por otra perforada y se calentó a  $150^\circ\text{C}$  durante 52 horas. Finalmente, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en trabajos previos (10, 11) se estabilizó el vidrio aplicando altas temperaturas ( $700^\circ\text{C}$ ) durante tres horas a presión atmosférica. Por medio de XRD se confirmó el estado cristalino del material sintetizado.

#### Preparación del implante

El vidrio fue molido durante una hora con un molinillo rotador de bolas (Retsch). Las partículas seguidamente fueron coladas recogiendo las partículas de 32 a  $62\ \mu\text{m}$ . La distribución de las partículas fue determinada con un dispositivo Sedigraph 5100 previa suspensión de los granos en una solución de hexametáfosfato al 0,5% los resultados obtenidos se muestran en la Figura 2. La distribución del tamaño de las partículas fue simple con un máximo situado a  $22\ \mu\text{m}$ .

Posteriormente, se mezclaron 200 mg de vidrio y 7 mg de sulfato de gentamicina (B Braun Medical SA Lab). El resultado de la mezcla se le dió forma cilíndrica (diámetro 6 mm y altura 6 mm) por medio de dos pasos: aplicando una presión uniaxial de 70 MPa y, en segundo lugar, aplicando

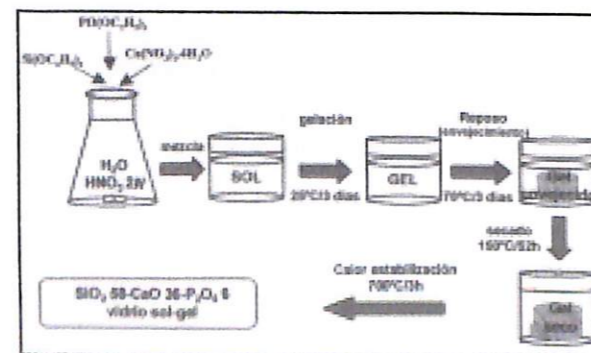


Figura 1. Esquema del proceso de obtención del vidrio bioactivo.

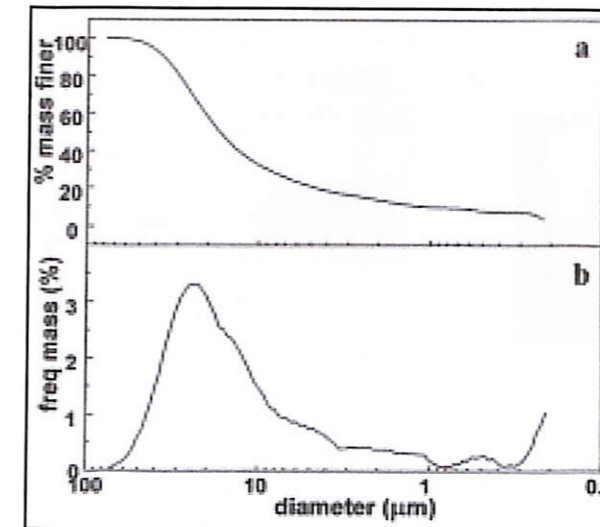


Figura 2. Tamaño de las partículas. a: porcentaje de la masa acumulada, y b: distribución del tamaño de las partículas.

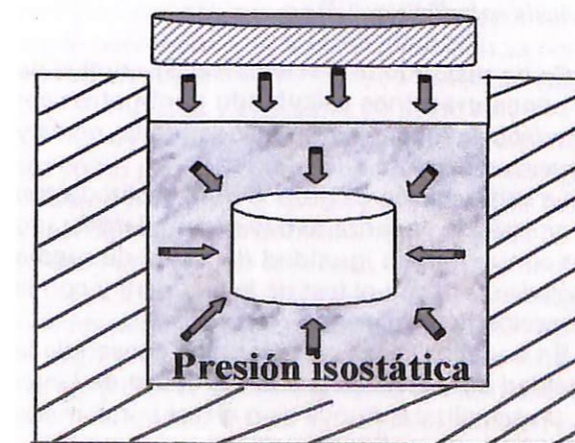
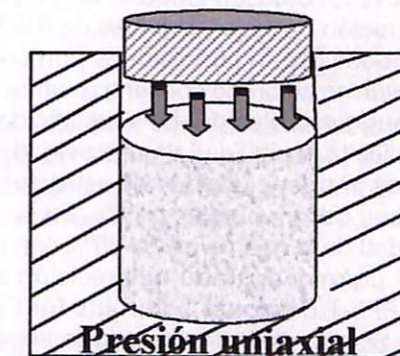


Figura 3. Método de presión utilizado para procesar los implantes.

una presión isostática de 355 MPa (Figura 3). Este segundo paso confiere al implante una mayor consistencia y una distribución más homogénea de las fuerzas. La presión isostática se llevó a cabo cubriendo los cilindros con látex y sumergidos en una mezcla de agua-aceite. La fuerza se aplicó sobre el líquido y éste lo hizo sobre toda la superficie del cilindro.

#### Modelo animal

Para el estudio utilizamos veinte conejos Nueva Zelanda, de ambos sexos, con peso entre 3,5-4 kg (esqueléticamente maduros). Estos fueron distribuidos en cinco grupos correspondientes a los períodos de estudio previamente establecidos (una, dos semanas, una, dos y tres meses). Los animales fueron alojados en jaulas individuales, se les proporcionó una dieta completa U.A.R. y agua *ad libitum* e iluminación con fotoperíodo 12 horas/12 horas luz-oscuridad, de acuerdo con las normas establecidas por nuestro centro para el cuidado y uso de animales de laboratorio (directiva CEE 86/609).

### Método

#### Método anestésico y quirúrgico

Los animales fueron anestesiados según protocolo de nuestro laboratorio consistente en sulfato de ketamina (50 mg/kg, im) y clorpromacina (10 mg/kg im). Simultáneamente se realizó profilaxis antibiótica con la asociación penicilina (240.000 UI) y estreptomycin (300 mg) por vía intramuscular. Seguidamente, la extremidad posterior izquierda fue rasurada con máquina y el área quirúrgica desinfectada con povidona yodada al 10% (Betadine®) y cubierta con campo quirúrgico (OpSite®). Se realizó una incisión en la cara lateral del tercio inferior del muslo y se expuso la unión metafisioepifisaria del fémur a través del tabique intramuscular del músculo cuádriceps-tensor de fascia lata y bíceps femoral (en el plano inferior). Se realizó un defecto óseo no tranfixiante con una broca quirúrgica de 5 mm a bajas revoluciones, se irrigó cuidadosamente el defecto óseo y a continuación se introdujo el implante cilíndrico, seguidamente se procedió al sellado del orificio cortical con cera ósea, con el fin de evitar la difusión del antibiótico fuera del hueso con el sangrado intra y postoperatorio. La herida fue cerrada por planos anatómicos. Como tratamiento analgésico postoperatorio, los animales recibieron

una dosis local subcutánea de mepivacaína (4 mg/kg).

Al final de cada período, los animales fueron eutanasiados previa anestesia por medio de una inyección intracardiaca de una sobredosis letal de pentobarbital sódico.

#### Procesado de las muestras

Una vez extraídos los fémures fueron radiografiados con un dispositivo Mammodiagnost UC (Philips) con 28 Kv, 25 mA, foco grueso y exposimetría automática en película Kodak Min-R Screen. Se realizaron proyecciones estándar postero-anterior y lateral. Seguidamente, las imágenes fueron captadas con videocámara, delimitando el contorno del implante y un área constante periférica al mismo en todas las imágenes procesadas y sometidas a análisis mediante un programa informático MICH (Microm Image Processing).

A continuación, se obtuvieron secciones óseas perpendiculares al eje diafasario de 0,5 cm de grosor, tanto proximales como distales del lugar de implantación. Unas, inicialmente, fueron fijadas en formol tamponado al 10%, posteriormente decalcificadas con formol nítrico (10%) e incluidas en parafina, y de las que se obtuvieron secciones de 0,5 µm que fueron teñidas con hematoxilina eosina para su observación con un microscopio óptico Leitz Orthoplan FSA y con luz polarizada. Otras secciones fueron conservadas en frigorífico a -40 °C para determinar la concentración local del antibiótico.

Seguidamente, por medio de laparotomía media se extrajeron muestras de hígado, pulmón, riñón y ganglios linfáticos ilíacos que fueron congeladas con nitrógeno líquido y mantenidas en el frigorífico a -40 °C. Se recogieron muestras de sangre periférica de la que se extrajo suero para su posterior análisis.

#### Estudio de difusión antibiótica

Las secciones óseas, desprovistas de restos de médula ósea y partes blandas, así como muestras de pulmón, hígado y riñón, fueron pesadas, cuidadosamente trituradas, homogeneizadas en PBS (3 ml) y mantenidas en agitación por un período de cuatro horas. Seguidamente fueron centrifugadas a 4.000 rpm durante 20 minutos, a continuación se retiró el sobrenadante y se conservó en frigorífico a -40 °C para su posterior análisis.

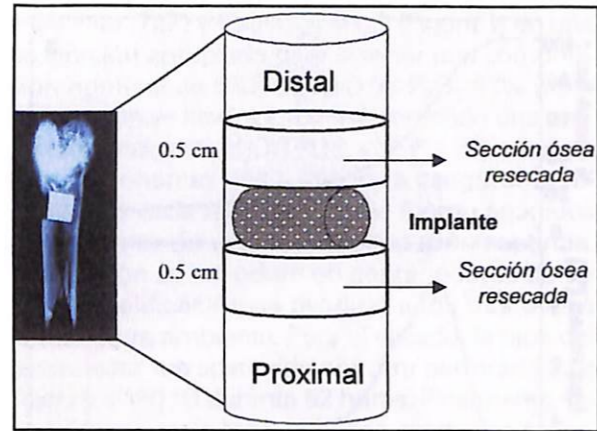


Figura 4. Esquema de las secciones óseas obtenidas para estudio después de la implantación.

La monitorización de la concentración de gentamicina se realizó por técnicas de inmunoensayo de polarización fluorescente (FPIA) mediante un sistema TDx/TDxFLx (Abbott®) con un rango de concentración de los calibrados de 0,0-10 µg/ml, ajustándose según condiciones particulares, como la determinación de concentraciones superiores al rango establecido. La especificidad del sistema indica la posibilidad de reactividad cruzada con otros aminoglucósidos de estructura química similar y siempre inferior al 1%. En cuanto a la sensibilidad de la misma es del 95%, con un valor de 0,27 µg/ml y el grado de precisión según protocolo EP5-T (National Committee for Clinical Laboratory Standards) muestra coeficientes de variación inferiores al 6%.

#### Análisis estadístico

Se ha realizado una estadística descriptiva de las concentraciones calculando parámetros característicos: media, error estándar de la media y desviación típica.

La comparación de grupos se ha realizado con un análisis de varianza *two-way* complementado con contrastes de igualdad de pares de media (*Pairwise test*) con el test de la t-student y con la corrección de Bonferroni.

En aquellos casos en que no se conseguía la igualdad de varianzas aplicando el test de Levene, no se utilizaba Anova sino el test aproximado de Welch y Brow-Forsythe. También se repitió el Anova transformando los datos previamente con la función logarítmica  $y = \ln(I + \text{concentración})$ .

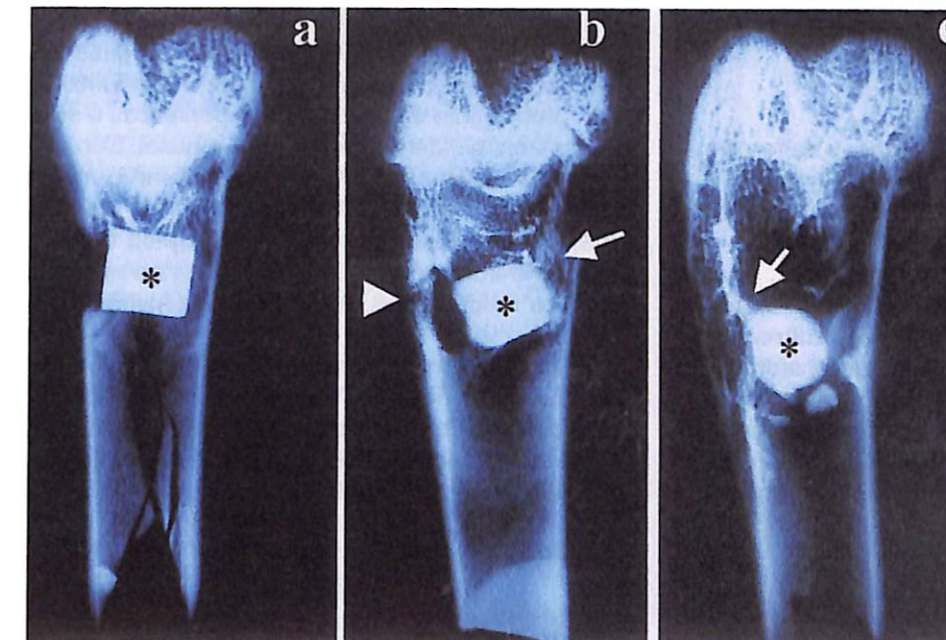


Figura 5. Hallazgos radiológicos. a: A la primera semana podemos ver imagen rectangular homogéneamente densa que corresponde al material implantado y defecto óseo cortical lateral realizado para su implantación. b: Al mes observamos reparación cortical completa y moderada disminución de la densidad del material en su contorno variando su morfología inicial. Pueden verse abundantes líneas irregulares de densidad calcio en contacto con el implante. c: A los tres meses observamos disminución del tamaño del implante, haciéndose más redondeado debido al proceso de reabsorción llevado a cabo desde la periferia. Están presentes abundantes líneas de densidad calcio que desde las corticales se disponen directamente sobre el material.

## RESULTADOS

Del total de animales sometidos a estudio se excluyó del mismo un animal por presentar una fractura patológica en el lugar de implantación. No se detectaron en el resto de animales signos de infección.

#### Hallazgos radiológicos (Figuras 5a, b y c)

Al inicio del estudio (una semana), el implante presentó una morfología rectangular y con intensidad radiológica homogénea mayor que el tejido óseo vecino. Al mes de evolución se observó refuerzos lineales en el tejido óseo que rodeaban al implante y en íntimo contacto con él. Puede observarse la reparación del defecto cortical, así como pequeñas áreas con ausencia de tejido óseo en uno de sus lados, posiblemente como consecuencia de la permanencia de restos de cera ósea utilizada en el sellado del orificio cortical. A los dos meses se observaron algunas irregularidades periféricas en uno de los lados del implante sugerente del proceso de reabsorción iniciado. De igual modo, se detectó hueso neoformado que desde la cortical lateral se disponía directamente sobre el implante. Al final del estudio (tres meses), el implante cambió su morfología inicial, disminuyendo su tamaño y adoptando un aspecto más

redondeado en su perímetro, aislándose pequeños fragmentos del mismo. El tejido óseo próximo se dispuso directamente sobre el implante no distinguiéndose líneas radiolúcidas alrededor del mismo.

El análisis de imagen corroboró los hallazgos radiológicos, mostrando una disminución progresiva de la superficie del implante, al mismo

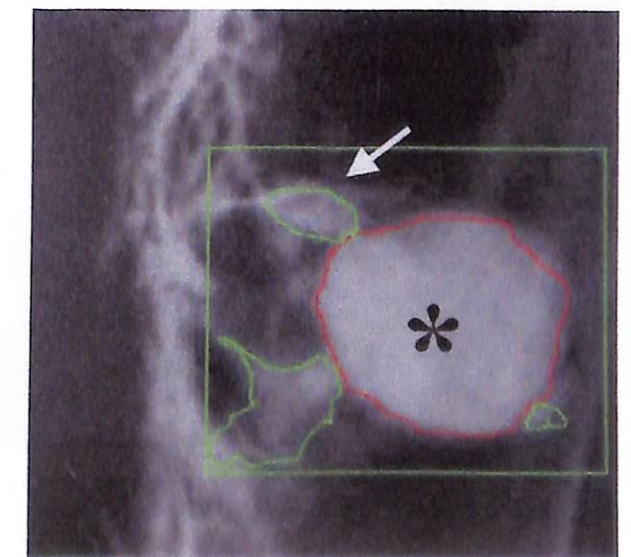


Figura 6. Análisis de imagen. Crecimiento óseo periférico después de 12 semanas de implantación.

tiempo que iba apareciendo un tejido de radio-densidad ósea en la periferia del mismo.

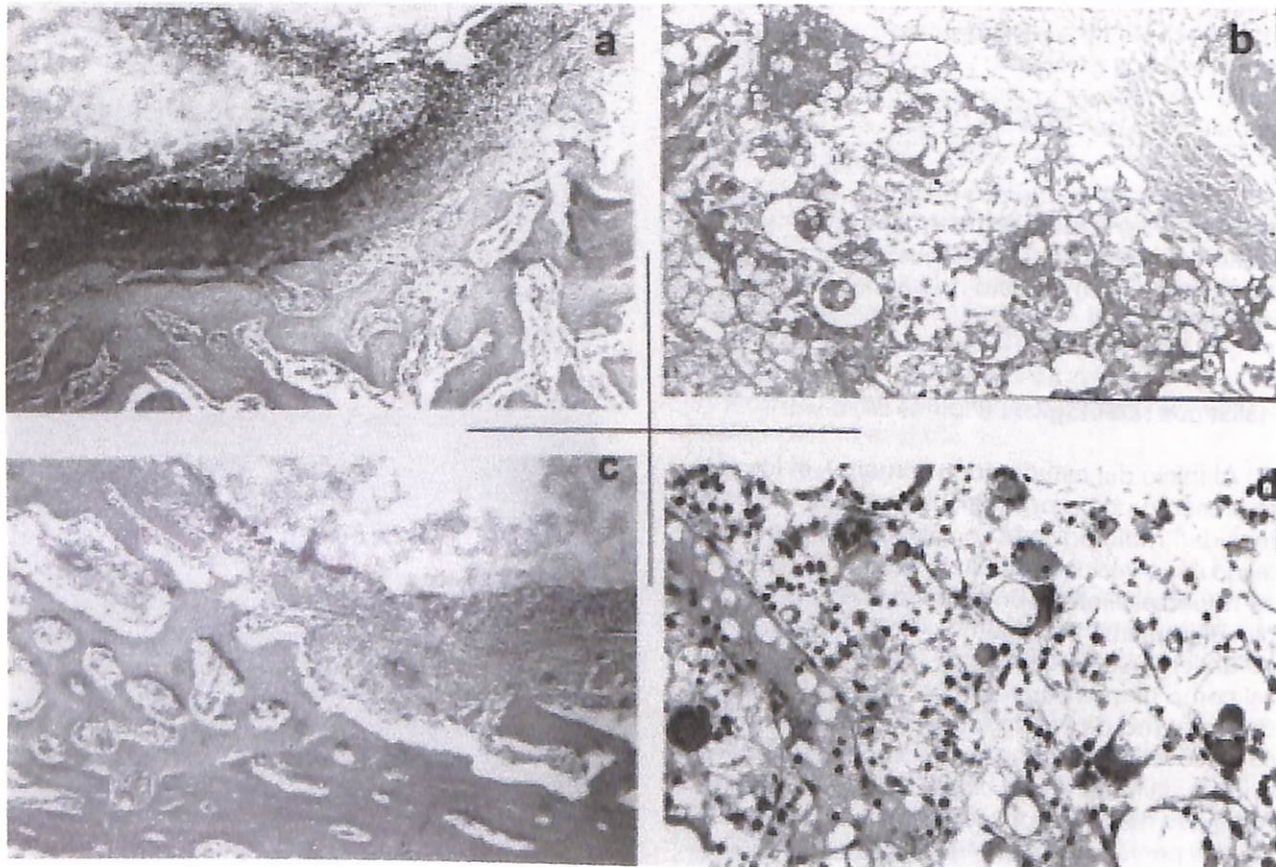
#### Hallazgos histológicos (Figuras 7a, b, c y d)

Las secciones histológicas realizadas de forma seriada, que incluyen la porción central y periférica del material implantado, mostraron en los primeros períodos del estudio (1-2 semanas) una reacción inflamatoria en torno al implante, con abundantes células gigantes multinucleadas con actividad fagocítica. Más tarde, a las cuatro semanas comenzó a observarse actividad osteogénica manifiesta, caracterizada por la presencia de trabéculas óseas neoformadas con revestimiento continuo de células osteoblásticas. Fue a partir de las ocho semanas cuando más patente se obser-

vó que el tejido óseo colonizó el implante desde las zonas periféricas sin interposición de tejido fibroso.

Las secciones histológicas de los ganglios linfáticos presentaron marcada hiperplasia folicular con predominio en las porciones periféricas o subcapsulares y extensa histiocitosis sinusal. Con microscopio de luz polarizada no se observó material birrefringente en el citoplasma de los macrófagos. Este patrón microscópico corresponde al substrato morfológico de una adenitis crónica reactiva con predominio de histiocitosis sinusal.

El estudio microscópico de las vísceras (hígado, pulmón y riñón) no mostraron la presencia de partículas birrefringentes ni alteraciones histológicas (signos inflamatorios ni necrosis) que hicieran sospechar disfunción de estos órganos.



**Figura 7.** a: A la semana de estudio: detalle del material implantado (\*) junto a hueso trabecular (cabeza de flecha) con zonas de proliferación fibroblástica y material hemático entre ambos (cabeza de flecha) (H.E. 125x). b y c: A las cuatro semanas, zona de implante donde destaca el material en cúmulos dispersos birrefringentes (\*) rodeados de células gigantes multinucleadas, proliferación fibroblástica y trabéculas óseas neoformadas en zonas del interior del material (flecha) (H.E. 312,5x). d: Detalle del material implantado (\*) junto a médula ósea adiposa y proliferación fibroblástica y células gigantes multinucleadas (cabeza de flecha) (H.E. 125x).

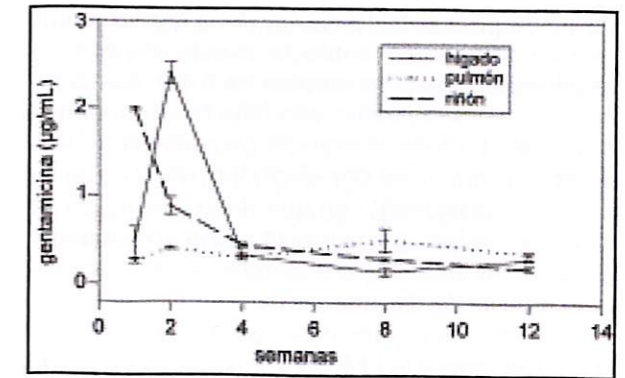
#### Niveles de gentamicina

a) En los órganos filtro analizados (hígado, riñón y pulmón) destaca la elevada concentración de gentamicina detectada en riñón ( $1,997 \pm 0,026 \mu\text{g/ml}$ ) e hígado ( $0,477 \pm 0,018 \mu\text{g/ml}$ ) en el mismo período con significación estadística ( $p < 0,001$ ), como se puede ver en la Figura 8, pudiéndose expresar de otro modo como [riñón] > [hígado]  $\approx$  [pulmón]. Esta relación se invirtió en la segunda semana, disminuyendo a la mitad de la concentración en riñón ( $0,89 \pm 0,096 \mu\text{g/ml}$ ), mientras que se duplica a nivel de pulmón ( $0,407 \pm 0,009 \mu\text{g/ml}$ ) e hígado ( $2,412 \pm 0,023 \mu\text{g/ml}$ ), pudiéndose expresar como [hígado] > [riñón] > [pulmón] ( $p < 0,01$ ). En suero, la concentración fue tan pequeña que se precisaría de otros procedimientos más sensibles para detectar el antibiótico. Fue a partir de esta segunda semana cuando las concentraciones en estos órganos disminuyeron de forma progresiva hasta el final del estudio.

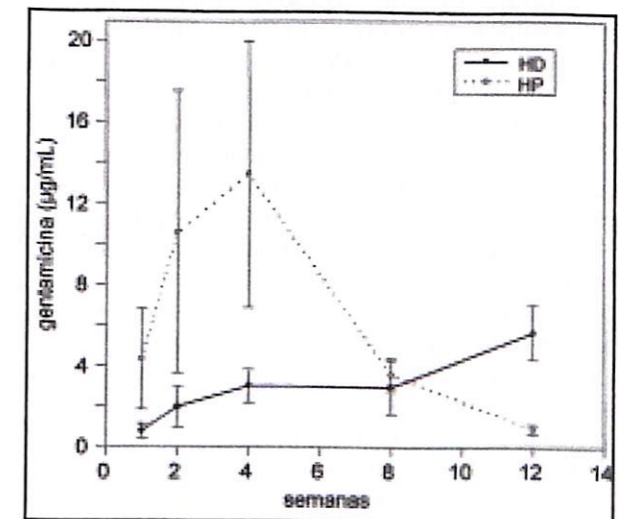
b) Los valores de gentamicina detectados en hueso cortical (Figura 9) correspondiente a las secciones óseas proximales (HP) fueron incrementándose de forma rápida y progresiva hasta alcanzar un valor medio máximo de  $13,458 \pm 6,53 \mu\text{g/ml}$  a las cuatro semanas, siendo significativamente mayores a las encontradas en el hueso distal (HD) ( $p < 0,01$ ), decreciendo a partir de este momento hasta un valor de  $0,843 \pm 0,220 \mu\text{g/ml}$  al final del estudio. A partir de las cuatro semanas, la concentración de gentamicina en HP desciende de forma importante, pudiéndose establecer diferencias significativas [HP-4 semanas] > [HP-2 meses] ( $p < 0,05$ ) > [HP-3 meses] ( $p < 0,05$ ). A las cuatro semanas, la concentración de gentamicina en HP es significativamente mayor que en HD ( $p = 0,28$ ). Sin embargo, al finalizar el estudio (tres meses), la relación se invirtió existiendo mayor concentración de gentamicina en HD que en HP ( $p < 0,05$ ).

En lo que respecta a las concentraciones halladas en HD aumentaron de forma progresiva a partir de la primera semana ( $0,777 \pm 0,344 \mu\text{g/ml}$ ), alcanzando valores máximos de  $5,657 \pm 1,343 \mu\text{g/ml}$  a los tres meses, siendo inferiores a los observados en el hueso proximal durante los tres primeros períodos de estudio (aunque no muestra significación estadística), incrementando sus valores a partir del segundo mes respecto a los obtenidos en hueso proximal.

Todas las concentraciones observadas tanto en HP y HD son superiores a la concentración mínima e inhibitoria de la gentamicina para el *Staphylococcus aureus*, que oscila entre  $0,12-1 \mu\text{g}$ .



**Figura 8.** Niveles de gentamicina medidos en diferentes órganos en función del tiempo de implantación.



**Figura 9.** Niveles de gentamicina medidos en hueso proximal (HP) y hueso distal (HD) en relación con el tiempo de implantación.

## DISCUSIÓN

Los antibióticos de depósito utilizando un transportador o vector es uno de los aspectos más interesantes en el campo de la cirugía ortopédica, debido a que la meticulosidad y precisión quirúrgica ha demostrado no ser suficiente para el tratamiento de situaciones clínicas donde se ha detectado la presencia de un microorganismo infeccioso.

En 1970, Buchholz y Engelbrecht (2) tuvieron ocasión de comprobar que la adición de antibióticos al cemento podía tener efecto en la prevención y tratamiento de las infecciones óseas.

Desde ese momento, el uso de bolas de PMMA (polimetilmetacrilato) impregnadas con gen-

tamicina para el tratamiento de la osteomielitis crónica de cualquier etiología ha sido ampliamente difundido, pero su empleo ha mostrado algunas desventajas, como una baja biocompatibilidad, baja tasa de liberación próxima al 5-18%, potencial daño óseo por efecto térmico cuando su preparación se realiza en quirófano y se aplica de forma inmediata y finalmente causa un daño adicional al paciente por la necesidad de retirar el implante después de unas semanas.

Los valores locales detectados en tejido óseo son superiores a la CMI para la gentamicina y son suficientemente efectivos contra microorganismos que se encuentran en el rango de la resistencia y fueron registrados hasta el final del estudio. Esta evolución, en cuanto niveles de antibiótico durante el primer mes de estudios seguido de niveles mantenidos superiores a la CMI, puede considerarse útil pues se considerarían tóxicos incluso para la mayor parte de microorganismos resistentes. El descenso progresivo de los valores con el transcurso del tiempo se ha mantenido superior a la CMI hasta el final del ensayo, lo que proporciona una área local amplia suficiente para inhibir el crecimiento de microorganismos sensibles al antibiótico.

La circulación local a nivel del defecto quedó al menos en parte restablecida durante la primera semana tal como lo demuestra la presencia de altas concentraciones de antibiótico en órganos como el riñón, si bien no pudo ser observada al determinar los valores en suero debido a las causas antes mencionadas. La circulación intraósea mejoró a partir del segundo mes, cuando se observó una mayor concentración de gentamicina en el hueso distal.

Las concentraciones terapéuticas de gentamicina en humanos han sido establecidas por Noone y cols. (6) y Barza y cols. (7) como 5-10 µg/ml. Concentraciones persistentes superiores a los 10 µg/ml son causantes de alteraciones del VIII par craneal y nefrotoxicidad (8), si bien rangos más inferiores (0,5-2 µg/ml) se han reseñado estar asociado a efectos tóxicos (9). En nuestro estudio tan sólo el riñón superó discretamente estos valores en la primera semana, sin causar alteraciones histológicas en los órganos analizados.

En relación con la capacidad osteoinductiva de los vidrios bioactivos ha sido ampliamente estudiada (5, 11-15). En nuestro trabajo ha quedado bien patente que el material utilizado permite el crecimiento de tejido óseo desde las zonas periféricas del implante penetrando, con el transcurso del tiempo, en el interior del mismo al tiempo que éste se iba reabsorbiendo de forma lenta pero progresiva (14, 15).

Finalmente, en el trabajo se desprende que el material utilizado representa un buen transportador y liberador local de gentamicina a nivel óseo durante el período de estudio, y ha mostrado una excelente biocompatibilidad por su escasa respuesta inflamatoria, completa osteointegración con aposición directa del tejido óseo neoformado, ausencia de formación del tejido fibroso alrededor del implante y capacidad de estimular la formación ósea a medida que el implante se fue reabsorbiendo.

El método puede ser considerado como un nuevo procedimiento para la administración local de gentamicina en concentraciones superiores a la CMI, sin aportar nuevos riesgos tóxicos para el paciente, al mismo tiempo que promueve la regeneración ósea, lo que lo hace atractivo para el tratamiento de defectos óseos de origen infeccioso.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. CHARLEY J. Anchorage of the femoral head prosthesis total shaft of the femur. *J Bone Joint Surg.* 1960; 59B: 28-30.
2. BUCHHOLZ H W, ENGELBERCHT H. Über die depotwirkung einiger antibiotica bei vermischung mit dem kunstharz Palacos. *Chirurg.* 1970; 41: 511-515.
3. OTSUKA M, MATSUDA Y, KOKUBO T, YOSHIHARA S, NAKAMURA T, YAMAMURO T. Drug release from a novel self-setting bioactive glass bone cement containing cephalexin and its physico chemical properties. *J Biomed Mater Res.* 1995; 29: 33-38.
4. DEL REAL R, PADILLA S, VALLET-REGÍ M. Gentamicin release from hydroxyapatite/poly (ethyl methacrylate)/poly (methyl methacrylate) composites. *J Biomed Mater Res.* 2000; 52: 1-7.
5. VALLET-REGÍ M. Ceramics for medical applications. *J Chem Soc Dalton Trans.* 2001; 97-108.
6. NOONE P, PARSONS T M C, PATTISON J R. Experience in monitoring gentamicin therapy during treatment of serious gram negative sepsis. *Br Med J.* 1984; 1: 477-481.
7. BARZA M, LAUERMAN M. Why monitor serum level of gentamicin? *Clin Pharmacokinet.* 1978; 3: 202-215.
8. NORDSTROM L, BANCK G, BELFRAGE S, et al. Prospective study of the ototoxicity of gentamicin. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand.* 1973; 241 (Supp): 58-61.
9. ZASKE D E, SHIKUMA L R, THOLL D A. Aminoglycosides. En: W J Taylor, M H D Cavines (eds), *A textbook for the clinical application of therapeutics drug monitoring.* Irving, Texas: Abbott Laboratories, 1986; 285-320.
10. RAGEL C V, VALLET-REGÍ M. In vitro bioactivity and gentamicin release from glass-polymer-antibiotic composites. *J Biomed Mater Res.* 2000; 51: 424-429.
11. ARCOS D, RAGEL C V, VALLET-REGÍ M. Bioactivity in glass/PMMA composites used as drug delivery system. *Biomaterials.* 2001; 22: 701-708.
12. VALLET-REGÍ M, ARCOS D, PÉREZ-PARIENTE J. Evolution of porosity during in vitro hydroxycarbonate apatite growth in sol-gel glasses. *J Biomed Mater Res.* 2000; 51: 23-28.
13. BALAS F, ARCOS D, PÉREZ-PARIENTE J, VALLET-REGÍ M. Textural properties of SiO<sub>2</sub>-CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> glasses obtained by the sol-gel method. *J Mater Res.* 2001; 16: 1345-1348.
14. HENCH L L, KOKUBO T. Properties of bioactive glasses and glass-ceramic. En: J Black, G Hastings (eds), *Handbook of biomaterial properties.* London: Chapman & Hall, 1998; 355-356.
15. DUCHEYNE P. Stimulation of biological function with bioactive glass. *MRS Bull.* 1998; 23: 43-49.
16. TORHOLM C, LIDGREN L, LINDBERG L, KAHLMOTER G. Total hip joint arthroplasty with gentamicin-impregnated cement. A clinical study of gentamicin excretion kinetics. *Clin Orthop.* 1983; 181: 99-106.
17. VECSEI V, BARQUET A. Treatment of chronic osteomyelitis by necrectomy and gentamicin-impregnated beads. *Clin Orthop.* 1981; 159: 201-207.

# Personas mayores institucionalizadas versus no institucionalizadas: aspectos diferenciales en ansiedad ante la muerte, depresión y satisfacción con la vida

## *The elderly who are institutionalised versus those who are non institutionalised: differential aspects in anxiety about death, depression and satisfaction with life*

Psicólogo

Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED-C.A Huelva)

Arbinaga Ibarzábal F.

### RESUMEN

Este trabajo presenta los resultados obtenidos en dos grupos de mayores de 60 años, uno de internos en residencias ( $n = 60$ ) y el otro formado por usuarios de los centros de día ( $n = 65$ ) en la provincia de Huelva (España). Se ha evaluado la depresión, mediante la *Escala Criba Geriátrica para la Depresión de Yesavage (GDS)*, mostrando que un 20% reflejaría un nivel de depresión instaurada, con una puntuación media de  $9,7 \pm 5,76$ , y siendo los sujetos internos los que mayores valores obtendrían. Por su parte, se ha evaluado la satisfacción con la vida, mediante el *Inventario de Satisfacción con la Vida de Bigot*, y se ha podido constatar una media de  $16,8 \pm 3,63$  puntos, donde los usuarios de los centros de día indicaban una mayor satisfacción. Por último, la ansiedad ante la muerte, evaluada mediante la *Escala de Ansiedad ante la Muerte de Templer (DAS)*, ha dejado una media de  $6,9 \pm 3,29$  puntos, no indicándose diferencias entre los grupos.

**Palabras clave:** Mayores, depresión, ansiedad a la muerte, satisfacción con la vida, residencias, centros de día.

Arbinaga Ibarzábal F

Personas mayores institucionalizadas versus no institucionalizadas: aspectos diferenciales en ansiedad ante la muerte, depresión y satisfacción con la vida

Mapfre Medicina, 2003; 14: 258-264

### ABSTRACT

This paper shows the results obtained in two groups of people over 60, one in residential care ( $n = 60$ ) and the other made up of day care Centre users ( $n = 65$ ) in the province of Huelva (Spain). Depression has been assessed, according to the *Yesavage Criba Geriatric Scale for Depression (GDS)*, showing that a 20% would reflect a level of established depression, with an average point of  $9.7 \pm 5.76$  and with the subjects who are in residential care having the higher values. Satisfaction with life has also been assessed according to the *Bigot Satisfaction with Life Inventory*, and an average of  $16.8 \pm 3.63$  points could be seen, where the day care centre users indicated a greater satisfaction. Lastly anxiety about death, assessed according to using the *Templer Scale of Anxiety about Death (DAS)*, has given an average of  $6.9 \pm 3.29$  points with no difference between the groups.

**Key words:** Elderly, depression, anxiety about death, satisfaction with life.

Arbinaga Ibarzábal F

The elderly who are institutionalised versus those who are non institutionalised: differential aspects in anxiety about death, depression and satisfaction with life

Mapfre Medicina, 2003; 14: 258-264

**Fecha de recepción:** 9 de mayo de 2003

### Correspondencia:

Félix Arbinaga Ibarzábal  
Centro de Psicología Clínica  
Avda Jose Fariña 56 5 c  
21006 Huelva (España)  
E-mail: arbinaga@wanadoo.es

### INTRODUCCIÓN

Es una realidad el rápido crecimiento en la expectativa de vida de las personas, especialmente en los países desarrollados (1). Así, se calcula que para el año 2025 el número de mayores de 60 años aumentará un 50%, en España se observará un incremento del 45%, y alcanzado dicho año este grupo poblacional representará en los países europeos ricos el 27% de la población, y en nuestro país el 25,6% (2). Esto conlleva una problemática social, sanitaria, económica, etc. más allá de la mera consideración demográfica; que si no se disponen de actuaciones planificadas con suficiente antelación el coste social podrá llegar a ser insostenible para la comunidad.

Si bien el envejecimiento puede mostrar una evolución caracterizada por una serie de cambios en el ámbito de lo psicológico, de lo social y lo biológico sin patología asociada, también es cierto que otra alternativa es **el curso parejo** a un deterioro, en dichos ámbitos, con graves implicaciones en la independencia funcional y el sufrimiento personal. Entre las consecuencias que se derivan de tal desarrollo habría que destacar el impacto sanitario que pueden producir las altas tasas de prevalencia de las alteraciones psicopatológicas en la población mayor (3), debido tanto al deterioro orgánico producto del envejecimiento físico como a la vulnerabilidad producida por la presencia de gran cantidad de factores estresantes (ambientales, psicológicos, orgánicos) a los que se ven sometidos las personas mayores (4). De estas alteraciones destacamos los trastornos en el estado de ánimo como las patologías psicológicas de mayor incidencia, tanto a escala clínica como subclínica en este grupo poblacional (5).

En la actualidad determinar la prevalencia de los trastornos depresivos entre la población mayor resulta difícil por la falta de un consenso metodológico entre los diversos trabajos y la existencia de una gran variabilidad de los datos presentados. Realizando un intento de aproximación a ello veríamos que los informes sobre población mayor dentro de la comunidad nos muestran que la prevalencia en la depresión mayor se situaría por debajo del 3% (6, 7), del 10 al 16% en unidades de agudos (8, 9) y del 15 al 25% en residencias (10-12); en el caso de las depresiones menores se aumentaría considerablemente estos valores.

Siendo conscientes de esta magnitud en el impacto que las psicopatologías producen entre los mayores hay que señalar que en muchos casos éstas se encuentran infradiagnosticadas y, conse-

cuentemente, infratratadas, debido a problemas metodológicos de trabajo, a problemas por enmascaramientos del mismo trastornos con otras alteraciones etc. (13). De igual forma, y en contrapartida, habría que señalar que las depresiones correctamente tratadas evolucionan favorablemente, con lo que si se cumple el objetivo de un adecuado diagnóstico y un tratamiento pertinente lograríamos reducir uno de los principales problemas psicopatológicos presentes en este grupo social.

En este contexto, que brevemente hemos perfilado, nuestro trabajo pretende realizar una aproximación a un grupo de mayores con 60 años o más de la provincia de Huelva (España) en diversos aspectos psicosociales y clínicos; centrándonos específicamente en cuestiones como depresión, ansiedad ante la muerte y satisfacción con la vida y otras variables relacionadas con su situación social.

### MATERIAL Y MÉTODO

Para la recogida de información se dispuso de una hoja de respuestas en cuatro bloques temáticos. El primero aportaba información sociodemográfica y era específico para cada uno de los dos grupos (residencias y centros de día). La información hacía referencia a la edad, nivel de estudios, estado civil, tiempo en la residencia, tiempo participando en las actividades del centro de día, satisfacción con la residencia y con el centro de día, etc.

El segundo apartado se formó con la **Escala Criba Geriátrica para la Depresión de Yesavage (GDS)** en su versión de 30 ítems, de doble respuesta (sí-no) adaptada a la población española (14). Los puntos de corte considerados fueron: de 0 a 10 normal, de 11 a 14 depresión leve y mayor de 14 depresión establecida. Si se establece un corte en los 11 puntos se obtiene una sensibilidad de 0,84 y una especificidad de 0,95 (15). Nosotros hemos considerado el punto de corte, para determinar la depresión instaurada, de 14 obteniéndose una sensibilidad de 0,80 y una especificidad de 1 (16). Así, los sujetos podrían agruparse en: 0-10 puntos, normal; de 11 a 14 puntos, depresión leve, y mayores de 14 puntos, depresión instaurada.

El tercero de los apartados se organizó con la **Escala de Ansiedad ante la Muerte de Templer (DAS)** en su versión de 15 ítems, con respuestas verdadero-falso. Los datos de fiabilidad test-retest fueron de 0,83 y un coeficiente de consistencia in-

terna de 0,76; asimismo mostró unos buenos valores de validez (17).

Por último, el bloque cuarto estuvo formado por las ocho preguntas del **Inventario de Satisfacción con la Vida de Bigot**, en su adaptación a la población española y donde puede consultarse los valores psicométricos (18) y con tres categorías de respuesta (verdadero, no sé y falso).

Los sujetos cumplimentaban la entrevista de forma individual, con apoyo del entrevistador. La selección de la muestra se llevó a cabo entre los mayores institucionalizados en la residencia para mayores «La Orden» de carácter público y ubicado en la capital y en la residencia «Lerdo de Tejada» de carácter concertada y ubicada en Ayamonte (Huelva), en ambas entidades existía la posibilidad de salir fuera del recinto durante el día. Las personas no institucionalizadas se reclutaron en el centro de día «Mora Claros» y en el centro de día «Cristina Pinedo» de carácter público y ambos ubicados en la capital. Los requisitos para la selección fueron: participar de forma voluntaria, ser mayor de 60 años, no tener familiar y/o amigo fallecido en los últimos seis meses y no presentar trastornos o demencias que le incapaciten para comprender las preguntas.

La muestra se compuso de un total de 125 mayores de 60 años con una media de edad de  $74,7 \pm 0,83$  años (IC95% 73,07-76,35), estando en el 48,0% (60) internados en residencias y en el 52,0% (65) de los casos eran externos que asistían a los centros de día; las principales características de la muestra pueden observarse en la Tabla I.

Los análisis de datos se realizó con el paquete estadístico SPSS 6.0, basándose en la estadística descriptiva básica (medias, desviaciones estandar, intervalos de confianza...) comparaciones de variables cuantitativas (t Student) y cualitativas (Chi cuadrado) y correlaciones de Pearson con su nivel de significación.

## RESULTADOS

De la Tabla I podemos señalar que los mayores en centros de día tienden a estar en mayor número casados y con menor frecuencia solteros que las personas internas, mientras que entre éstas últimas se muestran mayor número de viudos/as ( $\chi^2 = 33,78431$  y  $p = 0,00000$ ) y una edad media superior a los sujetos externos ( $t = 12,17$ ,  $p = 0,000$ ).

Por otro lado, los mayores asiduos a los centros de día reconocen unos niveles académicos

**TABLA I. Características sociodemográficas de la muestra de mayores de 60 años**

	Total	Internos	Externos
N (%)	125	48%	52%
Edad (MD $\pm$ DS) I.C 95%	74,7 $\pm$ 0,83 (73,07-76,35)	81,8 $\pm$ 6,7 (80,1; 83,5)	68,2 $\pm$ 5,8* (66,7; 69,6)
Estado civil (%):			
Casada	36,8	11,7	60,0
Soltera	20,0	33,3	7,7
Separada/ divorciada	4,0	5,0	3,1
Viuda	39,2	50,0	29,2
Nivel de estudios (%):			
Sin estudios	49,6	66,7	33,8
G. escolar	36,0	25,0	46,2
Bachiller/COU	8,0	5,0	10,8
F. profesional	4,0	3,3	4,6
Universitario medio	0,8	—	1,5
Universitario superior	1,6	—	3,1
Tiene familia (%):			
Sí	95,2	95,0	95,4
No	4,8	5,0	4,6
Amigo/a íntimo/a (%):			
Sí	66,4	55,0	76,9**
No	33,6	45,0	23,1
Estado salud 12 meses (%):			
Muy bueno	14,4	8,3	20,0
Bueno	38,4	38,3	38,5
Regular	29,6	23,3	35,4
Malo	12,0	18,3	6,2
Muy malo	5,6	11,7	—

\*  $p = 0,000$ ; \*\* $\chi^2 = 6,72125$ ,  $p = 0,00953$ .

superiores, de tal forma que en el 80% de los casos dicen tener graduado escolar o estar sin estudios, frente al 91,7%; de los internos; asimismo, es posible observar titulaciones universitarias en el primero de los grupos.

Cuando se le pregunta si disponen de amigos/as íntimos/as con quien hablar en los momentos difíciles, podemos indicar que los sujetos de los centros de día lo reconocen en mayor número que los internos ( $\chi^2 = 6,72125$ ,  $p = 0,00953$ ).

Si consideramos la valoración media sobre la consideración en el estado de salud durante los últimos 12 meses veríamos que los sujetos que acuden a los centros de día valoran su salud como mucho mejor que en el caso del otro grupo ( $t = -3,19$ ,  $p = 0,002$ ).

Antes de proceder a realizar el resto de los análisis comparativos entre los dos grupos, residentes y asistentes a centros de día, llevaremos a cabo una breve presentación de las principales variables específicas de cada grupo.

Por lo que se refiere a las personas internas vemos que el 40% eran varones y el 60% mujeres. Habría que decir que un 20% reconoce tener familia en la misma residencia. En cuanto a los motivos para estar ingresados un 65% reconoce que de una u otra forma él/ella sí quería estar ingresado (quería y lo pidió = 51,7%, otros motivos pero sí quería = 13,3%), un 13,3% fue obligado por la familia y con igual porcentaje estaban los que ingresaron por estar solos pero no querían, un 5% alegaba una motivación económica pero no querían y un 3,3% no quería pero alegaban otros motivos. El tiempo que llevaban residiendo en el centro era para el 17,8% menos de 24 meses, para el 59,9% el tiempo de estancia variaba entre los 25 y los 96 meses y para el 21,8% desde los 97 hasta los 180 meses.

El 60% de los sujetos tienen la posibilidad de salir fuera de la residencia y el 70% suelen recibir visitas de personas externas a la residencia. La valoración que realizan de su estancia en el centro es buena en el 81,7%, regular en el 13,3% y mala en el 5%, no existiendo respuestas en los niveles extremos de muy mala y muy buena.

Por su parte, de los sujetos que hemos denominado externos o que acudían a los centros de día podemos indicar que el 46,2% eran hombres y el 53,8% eran mujeres. Para el 44,6% el tiempo que llevaban participando de las actividades del centro era mayor a los tres años, para el 32,3% se situaba entre el año y los tres años, para el 13,8% variaba entre los seis meses y los doce y para el 9,2% era menos a los seis meses.

Podríamos señalar que en el 24,6% de los casos vivían solos, en el 38,5% lo hacían sólo con su marido-mujer y el 20,0% con su marido-mujer y los hijos, el resto se repartía entre vivir solo con los hijos (9,2%), con otros familiares (3,1%), con amigos (3,1%) y con otras personas (1,5%).

En cuanto a la salud, o a la percepción que tienen de ella, podemos decir que el 43,1% reconoce tener alguna enfermedad crónica. Y si preguntamos por el grado en que sus problemas de salud le impiden hacer lo que desean vemos que en el 56,9% dicen que no les impide nada, el 32,3% dicen que sí pero que les supone poco impedimento y un 10,8% dice que le impide mucho hacer aquello que desea o le gustaría. Por otro lado, el 4,6% dice sentirse solo todos los días, el 9,2% casi todos los días, el 29,2% pocos días se siente solo y el 56,9% nunca tiene esa sensación.

Queremos señalar que cuando se les pregunta si sus ingresos económicos les permiten cubrir sus necesidades mensuales el 63,1% dice que sí (medianamente bien [40%] o muy bien [23,1%]) frente al 36,9% que dice que son en alguna medida escasos (escasos [29,2%] o muy escasos [7,7%]).

Por último, cuando se les pregunta por su satisfacción con el centro de día y las actividades que realizan en él, todos reconocen algún grado de satisfacción (poca 16,9% y mucha 83,1%). De igual forma, el 60% manifiesta que desde que comenzó a participar en las diversas actividades organizadas por el centro han aumentado mucho sus relaciones sociales en relación con los momentos en que no lo hacía, el 35,4% dice que también pero que este aumento ha sido poco y sólo un 4,6% reconoce que no se ha producido un aumento de sus relaciones sociales o que no hay diferencia con respecto a los momentos anteriores a su participación.

En la Tabla II se muestra la estadística descriptiva de las principales variables de este trabajo. Podemos observar la existencia de diferencias significativas entre los dos grupos en relación con las puntuaciones obtenidas en depresión ( $t = 4,09$ ,  $p = 0,000$ ) y satisfacción con la vida ( $t = -1,87$ ,  $p = 0,064$ ), aunque ésta última no se ajuste a la probabilidad más conservadora. Observándose una mayor cantidad de gente con puntuaciones indicativas de depresión instaurada en los sujetos residentes o internos y con una menor satisfacción en su vida.

Por sexos, podemos decir que las mujeres internas muestran una mayor media en la puntuación en depresión ( $13,5 \pm 6,5$ ) que los hombres del mismo grupo de internos ( $9,3 \pm 4,4$ ) ( $t = -3,05$ ,  $p = 0,003$ ), diferencia ésta que no se observa entre los sexos de los sujetos externos. Si buscamos diferencias entre las puntuaciones en depresión de los hombres internos ( $9,2 \pm 4,3$ ) con respecto a los externos ( $7,2 \pm 4,5$ ) vemos que las diferencias, aun no siendo significativas a los valores tradicionales de probabilidad ( $t = 1,71$ ,  $p = 0,093$ ). Sin embargo, esta diferencia sí se observa en las mujeres, donde las internas muestran una media de  $13,5 \pm 6,5$  puntos frente a las externas que lo hacen con una media de  $8,4 \pm 4,9$  puntos ( $t = 3,71$ ,  $p = 0,000$ ).

Si se relaciona el tener familia y la presencia de depresión veríamos que los sujetos con familia muestran una menor puntuación media (9,4 puntos) frente a los que no la tienen (15,8) con una probabilidad  $p = 0,007$  ( $t = -2,73$ ). Algo similar ocurre entre los sujetos con amigos íntimos (8,9) y los que no disponen de este recurso social (11,5), donde los primeros parece que se encuen-

**TABLA II. Valores en GDS, satisfacción vida y ansiedad muerte (mayores de 60 años)**

	Total	Internas	Externas
N (%)	125	48%	52%
Edad (MD ± DS)	9,7 ± 5,7574	11,8 ± 6,0697	7,8 ± 4,7519*
IC 95%	(8,7168-10,7552)	(10,2320-13,3680)	(6,6533-18,2137)
Satisfacción vida (MD ± DS)	16,8 ± 3,6310	16,1 ± 3,6614	17,4 ± 3,5323**
IC 95%	(16,1172-17,4028)	(15,1875-17,0792)	(16,4632-18,2137)
Ansiedad muerte (MD ± DS)	6,9 ± 3,2859	6,8 ± 3,2054	7,0 ± 3,3796
IC 95%	(6,3223-7,4857)	(5,9553-7,6114)	(6,1780-7,8528)
GDS:			
Normal	57,6	45,0	69,2
Depresión leve	22,4	23,3	21,5
Depresión instaurada	20,0	31,7	9,2
Satisfacción vida:			
Extremadamente insatisfecha	3,2	3,3	3,1
Insatisfecha	16,0	21,7	10,8
Ligeramente insatisfecha	33,6	33,3	33,8
Neutral	20,8	20,0	21,5
Ligeramente insatisfecha	20,0	18,3	21,5
Satisfecha	6,4	3,3	9,2
Extremadamente satisfecha	—	—	—

\*  $p = 0,000$ ; \*\*  $p = 0,064$ .

tran más protegidos ante posibles alteraciones emocionales ( $t = -2,42$ ,  $p = 0,017$ ).

Como hemos señalado, los sujetos externos muestran una mayor puntuación cuando valoran la satisfacción con su vida, aunque su probabilidad no esté dentro del criterio tradicional ( $p = 0,064$ ). De igual forma no se observan diferencias entre hombres y mujeres, sólo se indica que las mujeres externas muestran mayor satisfacción frente a las internas en residencias ( $p = 0,043$ ).

Por lo que respecta a la ansiedad ante la muerte tampoco se observan diferencias significativas entre los internos y los externos, ni según el sexo de los sujetos, ni entre el sexo de los internos

frente a los externos, aunque las mujeres externas muestran una ligera superioridad frente a los hombres del mismo grupo ( $p = 0,083$ ).

Sin embargo, sí se indican diferencias cuando se relaciona la ansiedad ante la muerte y la existencia de alguna enfermedad crónica en el grupo de sujetos que acuden a los centros de día, donde vemos que aquellos que dicen padecer alguna enfermedad crónica mostrarían una puntuación media de 5,9 puntos frente a los que no reconocen padecerla que puntuarían con 7,9 puntos ( $t = -2,33$ ,  $p = 0,023$ ).

Por último, la Tabla III nos deja constancia de las correlaciones de Pearson y el grado de signifi-

**TABLA III. Coeficiente Pearson y significación de variables en los mayores de 60 años**

	Ansiedad muerte	Satisfacción con la vida	Nivel de estudios	Valoración estado de salud últimos 12 meses	Edad	Amigos íntimos	Estado civil
Depresión	0,1176	-0,5563	-0,2511	-0,3859	0,3884	-0,2129	0,2644
$p =$	0,192	0,000	0,005	0,000	0,000	0,017	0,003
Ansiedad muerte		-0,1669	-0,1733	0,795	-0,0869	-0,0312	-0,1076
$p =$		0,063	0,053	0,378	0,335	0,730	0,232
Satisfacción con la vida			0,2023	0,2020	-0,1817	0,0605	-0,1669
$p =$			0,024	0,024	0,043	0,503	0,063

En negrilla se indican los valores significativos bajo los criterios tradicionales  $p < 0,001$  y  $p < 0,05$ .

ficación existente entre diversas variables. Señalamos que los sujetos tienden a mostrar mayores puntuaciones en depresión y menor satisfacción con la vida ( $p = 0,000$ ) y peor valoración de la salud en los doce últimos meses ( $p = 0,000$ ). De igual forma se reconoce que los mayores con amigos íntimos en quien apoyarse en momentos críticos manifestarían menores niveles de trastorno del estado de ánimo. Las puntuaciones en depresión van creciendo a medida que se pasa de casado a soltero, separado y viudo ( $p = 0,003$ ).

La ansiedad ante la muerte, aunque no muestra una correlación en las probabilidades habituales, sí parece indicar una tendencia de crecimiento cuando hay menor satisfacción con la vida ( $p = 0,063$ ) y con el menor nivel de estudios ( $p = 0,053$ ).

Por su parte, la satisfacción con la vida se relaciona de manera positiva con el nivel de estudios y con la salud en el último año, tendiendo a decrecer con la edad de los sujetos entrevistados. Al igual que ocurriría con las puntuaciones en depresión los sujetos casados son aquellos que mejor valoran su vida ( $p = 0,063$ ).

## CONCLUSIONES

La depresión se convierte en una alteración psicopatológica con una importancia relevante en los mayores de 60 años (3,5), especialmente en las personas que se encuentran internadas en residencias y con mayor edad (10,11,12). Nuestros datos apoyan esta hipótesis y permiten detectar elementos que actuarían como factores protectores ante este hecho. Entre los más destacados podríamos señalar el tener amigos íntimos y estar casado, así como el haber progresado a través de los diversos niveles académicos.

Asimismo, parece evidente las íntimas relaciones que se dan entre el estado de ánimo y la satisfacción con la vida. Sin embargo, es difícil, a partir de este trabajo, determinar la direccionalidad de la relación causal, aunque sí se ve que ésta disminuye con la edad y aumenta con el nivel de estudios. De igual forma, al disminuir esta satisfacción aumentaría la ansiedad que las personas sentimos ante la llegada de la muerte, que a su vez vemos que también se relaciona con el menor nivel académico.

Todo ello nos permite obtener algunas claves para el diseño de programas preventivos, especialmente en el grupo de población de jubilados con menor edad, en los cuales sería factible diseñar procesos formativos amplios que a su vez permitiesen aumentar la red social, en número y ca-

lidad de contactos. De igual forma sería beneficioso la estructuración de programas centrados en la actividad física que mejorasen el estado de salud general del sujeto y la percepción que se tiene del mismo. Asimismo, vemos necesario y posible organizar actividades grupales donde la muerte sea un tema a tratar, permitiendo a los mayores expresar sus conocimientos, miedos, expectativas, etc. Por su parte, en aquellos casos de mayor edad, donde se da con mayor probabilidad una instauración de procesos depresión o es difícil el diseño de actividades como las anteriores, habría que realizar un esfuerzo por la detección y el tratamiento adecuado de la patología, permitiendo mantener la mejoría con intervenciones ambientales que diesen una mayor capacidad a los sujetos en la toma de decisiones.

## BIBLIOGRAFÍA

- LITVAK J. The aging of the population: a challenge that goes beyond the year 2000. *Boletín Oficina Sanitaria de Panamá*. 1990; 109: 1-5.
- OMS. *Informe sobre envejecimiento. Asamblea Mundial sobre el Envejecimiento*. Madrid, 2002.
- PASKER P, THOMAS J P, ASHLEY J S. The mentally ill-whose responsibility? *British Medical Journal*. 1976; 17: 164-166.
- LOPEZ-IBOR J M. *Saber envejecer*. Madrid: Temas de hoy, 1990.
- BANERJEE S, MACDONALD A. Mental disorder in an elderly home care population: associations with health and social service use. *British Journal of Psychiatry*. 1986; 168: 750-756.
- KOENIG H G, BLAZER D G, HOCKING L B. Depression, anxiety and other affective disorders. En: C K Cassel, H J Cohen, E B Larson, D E Meier, N M Resnick, L Z Rubenstein, et al (eds), *Geriatric medicine*. Nueva York: Springer-Verlag, 1997, 3.ª ed, pp 949-965.
- SHUA-HAIM J R, SABO M R, COMSTI E, GROSS J S. Depression in the Elderly. *Hospital Medicine*. 1997; 33: 45-58.
- KOENIG H G, MEADOR K G, SHEL P F. Depressive disorders in hospitalized medically ill patients: a comparison of young and elderly men. *Journal American Geriatric Society*. 1991; 39: 881-890.
- PARMELEE P A, KATZ I R, LAWTON M P. Depression among institutionalized elderly: assessment and prevalence estimation. *Journal of Gerontology*. 1989; 44: 22-26.
- NIH. Consensus Panel on Diagnosis and Treatment of Depression in Late Life Diagnosis and treatment of depression in late life. *JAMA*. 1992; 268: 1018-1024.
- REYNOLDS C F. Treatment of depression in late life. *American Journal Medicine*. 1994; 97 (Supl 6A): 39-46.
- CID SANZ M. Síndrome depresivo. En: *Grandes síndromes geriátricas. Programa de Formación Continuada en Geriatría para Médicos de Atención Prima-*

- ria. Tercera unidad didáctica. Barcelona: Ferrer Internacional, 1996; p 9.
13. FREEDMAN A M, KAPLAN H I, SADOCK B J. *Compendio de psiquiatría*. Barcelona: Salvat, 1983.
  14. RAMOS BRIEVA J A. Validación de la escala criba geriátrica para la depresión. *Actas Luso-Españolas de Neurología y Psiquiatría*. 1991; 19 (1): 12-17.
  15. IZAL M, MONTORIO I. Adaptation of the GDS in Spain: A preliminary study. *Clinical Gerontologist*. 1993, 39: 166-9.
  16. YESAVAGE J A, BRINK T L. Development and validation for a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal Psychiatry Research*. 1983; 17 (1): 7-49.
  17. LONETO R, TEMPLER D I. *La ansiedad ante la muerte*. Barcelona: Zambaletti, 1988.
  18. REIG A, RIBERA D. *Perspectivas en Gerontología y Salud*. Valencia: Promolibro, 1992.

## Conceptos básicos sobre seguridad clínica

### Basic concepts on patient's safety

Centro de Investigación sobre Seguridad Clínica de los Pacientes  
Fundación Avedis Donabedian

Suñol R.  
Bañeres J.

#### RESUMEN

La seguridad de los pacientes es una dimensión de calidad de la atención sanitaria.

Es un tema que preocupa desde hace mucho tiempo, sin embargo en la última década, diversos estudios realizados han revelado el gran impacto en la morbimortalidad de los eventos adversos. Estos resultados, sumados a la creciente participación de los ciudadanos, han posicionado el tema de la seguridad de los pacientes en un lugar prioritario de la política sanitaria.

Los estudios realizados, en primera instancia, han estado orientados a conocer la importancia del problema en diversos países y, posteriormente, a sugerir diversas formas de abordaje.

Los autores del artículo introducen el concepto moderno de seguridad clínica, dando a conocer el cambio de enfoque del planteamiento de los errores, pasando de un modelo centrado en la persona a uno centrado en el sistema, donde la premisa es que los errores son esperables y se visualizan como consecuencias y no como causas. Es así, como el análisis de los fallos y la revisión de las condiciones latentes de los errores, es fundamental para su abordaje.

También se comentan los diferentes paradigmas de la visión clínica y epidemiológica, legal y de los ciudadanos respecto a los eventos adversos.

Por último se describen las principales iniciativas de abordaje de la mejora de la seguridad, tanto en el ámbito nacional como internacional, donde el denominador común se basa en un modelo prevenciónista y de minimización del riesgo de los pacientes.

**Palabras clave:** Seguridad de los pacientes, eventos adversos, errores médicos, iatrogenia.

Suñol R, Bañeres J  
Conceptos básicos sobre seguridad clínica  
*Mapfre Medicina*, 2003; 14: 265-269

#### ABSTRACT

The patients safety is one of the quality dimensions of the health care.

This is a topic that has been address for a long time in the quality field. Nevertheless in the last decade, different studies and reports have demonstrated the great impact in the morbidity and mortality of the patients. These results, added to the increasing citizens participation, in their health care, makes patients safety a priority for the health policy.

Published studies, they have been first orientated to establish the importance of the problem in different countries, and later to suggest and test diverse improving strategies.

The authors of this paper introduce the modern concept of clinical safety, changing the previous approach of medical errors, evolving from a model centred on the professional, to one centred on the system, where the premise is that the errors are expected and are visualized as consequences and not as causes.

For that reason the analysis of the problems and the review of the latent conditions of the errors, is fundamental tool for its management.

Also the article comments on the different paradigms to address adverse events: clinical and epidemiological, legal and citizens paradigms.

Finally a description of the principal initiatives to improve of the safety, in the national and international level is made and the common denominator based on a model is presented prevent and minimize the risk of the patients.

**Key words:** Patient's safety, adverse events, medical errors, iatrogenia effects.

Suñol R, Bañeres J  
Basic concepts on patient's safety  
*Mapfre Medicina*, 2003; 14: 265-269

**Correspondencia:**  
Rosa Suñol Sala  
E-mail: fad@fadq.org

**Fecha de recepción:** 11 de septiembre de 2003

## INTRODUCCIÓN

La seguridad clínica o los riesgos a los que se someten los pacientes en función de su relación con el sistema sanitario han sido mencionados con mucha frecuencia en el desarrollo de las ciencias sanitarias. El aforismo hipocrático *Primum non nocere* es un claro referente de la preocupación de los profesionales por este tema desde la antigüedad. Encontramos estudios sobre seguridad en todas las épocas y sobre todo a partir de los trabajos de Codman en 1911. En ellos se utiliza el concepto de iatrogenia (aquel resultado no esperado por la evolución natural de la enfermedad).

La **seguridad** ha sido considerada desde el inicio de los estudios sobre evaluación de los sistemas sanitarios y de la calidad una de las dimensiones de la atención junta a:

- La eficacia.
- La efectividad.
- La accesibilidad.
- La prestación de servicios en el momento oportuno.
- La satisfacción y el respeto a los pacientes.
- La equidad.
- La adecuación.
- La eficiencia.

Sin embargo, el tema de la **iatrogenia** o las complicaciones no esperables sufridas por los pacientes se ha minimizado durante muchos años, por un parte por la creencia de que «estas cosas suceden» o por asociar el concepto iatrogenia a impericia o negligencia además de la dificultad de cuantificar su número y analizar sus causas.

El origen del creciente interés en la última década por la seguridad de los pacientes, por los eventos adversos y por los errores sanitarios está relacionado con la aparición de algunos artículos e informes, entre los que destacan artículos sobre los incidentes en anestesia (1), la proporción global de errores y eventos adversos prevenibles (2, 3), los efectos adversos relacionados con la medicación (4, 5), la iatrogenia hospitalaria (6) y la mayor importancia de los sistemas que las personas como causas de las lesiones atribuibles a errores sanitarios (7, 8).

## PRINCIPALES ESTUDIOS

La publicación en 1999 del informe del Institute of Medicine (IOM), *To Err is Human: Building a*

*Safer Health System*, ha elevado la atención de tal forma que la seguridad de los pacientes se ha convertido en un tema que preocupa a un amplio espectro de grupos de interés y se ha considerado de máxima prioridad en la política sanitaria de algunos países (9).

Existe un acuerdo generalizado, que se refleja en informes como *An Organization with a Memory* del Departamento de Salud Británico el año 2000 y el *First National Report on Patient Safety* australiano del Australian Council for Safety and Quality in Health Care de 2001 de que la seguridad es una dimensión esencial de la calidad asistencial y sin ella aumenta la probabilidad de que otras dimensiones como la efectividad o la satisfacción de los pacientes se vean afectadas negativamente.

Todos estos informes han tenido una repercusión importante en la comunidad política y científica mundial, de tal manera que se han publicado desde entonces numerosos artículos e incluso números especiales en revistas de reconocido prestigio.

La metodología utilizada en los estudios se basa habitualmente en la aplicación de criterios de *screening* para seleccionar un grupo de pacientes con una probabilidad alta de haber sufrido un evento adverso. Los criterios suelen incluir todos los pacientes de la muestra original que fallecieron, reingresaron en UCI o que cumplieron otros requisitos (reintervenciones en el mismo ingreso, reacciones adversas a fármacos, etc.). Posteriormente, varios médicos revisan las historias de este subgrupo de pacientes para buscar eventos adversos y decidir si eran prevenibles, es decir, si, al menos en parte, algún error o fallo había contribuido a la aparición del evento adverso.

Los principales estudios que cuantifican el alcance del problema plantean que se producen eventos adversos entre 2,9 y 3,7% de los pacientes ingresados. De éstos, entre el 53% y el 58% se consideran prevenibles y entre el 8,8% y el 13,6% de los mismos se produce la muerte (2, 3, 10).

Desde un punto de vista comparativo, y teniendo en cuenta las estimaciones más bajas, la mortalidad atribuible a eventos adversos prevenibles en Estados Unidos sería de 44.000 fallecimientos anuales. Atendiendo a esta cifras estaríamos hablando de la octava causa de mortalidad en Estados Unidos por encima de los accidentes de tráfico, del cáncer de mama y del SIDA.

Sin embargo, el estudio australiano (11) postula cifras significativamente más altas, básicamente debido a que algunos de los criterios de *screening* utilizados y los sistemas de revisión son distintos (estudio a partir del análisis informático

del CMBD o bien revisión de las historias clínicas por profesionales entrenados) (12).

Estos aspectos nos hacen pensar en que no existe una epidemiología definitiva de la magnitud de los eventos adversos prevenibles en sanidad, ya sea por problemas metodológicos o por la variabilidad de los resultados de los estudios realizado en diferentes países. La ausencia de estudios publicados en los hospitales españoles y la no aplicabilidad directa de los resultados de otros países justifica la realización de este tipo de estudios.

En algunos trabajos, las estimaciones de efectos adversos han sido criticadas por considerarlas excesivas ya que no tienen en cuenta la situación basal del enfermo y los diferentes niveles de riesgo que tienen los pacientes (13). Es importante destacar, además, la aportación de Haywart que plantea que los pacientes que sufren un efecto adverso con lesiones y/o fallecimientos raramente son pacientes previamente sanos, como se tiende a pensar, sino que sólo el 6% (95%IC 3,4-8,6%) de los pacientes fallecidos habrían sido de alta vivos en aquel ingreso y que el 0,5 (95%IC 0,3- 0,7) habrían sobrevivido tres o más meses en buen estado de salud y cognitivo.

## EL CONCEPTO DE SEGURIDAD CLÍNICA

En algunas ocasiones el sector sanitario se ha comparado con otros sectores en los que existen problemas de seguridad, por ejemplo el sector aeronáutico, los ferrocarriles o las centrales nucleares, afirmándose que en estos últimos el esfuerzo por la seguridad ha sido constante durante las últimas décadas y las mejoras muy sustanciales.

En estas disciplinas existen diferentes modelos que explican el error humano.

**El modelo centrado en la persona** contempla aspectos del trabajo de las personas como:

- Incumplimiento intencionado.
- Distracciones o *lapsus*.
- Ejecución incorrecta de procedimientos.
- Problemas de comunicación (déficit de información o problemas de interpretación).
- Decisión de correr un determinado riesgo («no va a pasar nada»).

A pesar de que este modelo tiene la ventaja de abordar las complejidades psicológicas de las personas y su actitud frente al riesgo, en general tiende a simplificarse planteando causas ligadas a fal-

ta de motivación, olvidos y descuidos, falta de cuidado, negligencia o imprudencia.

Cuando se contemplan sólo este tipo de motivaciones suele observarse como respuesta la reducción de la variabilidad no deseada entre seres humanos a través de acciones que acaban siendo punitivas como: miedo, medidas disciplinarias, amenazas de denuncia, culpabilización o avergonzar a los implicados. Así, los que banalizan este enfoque tienden a tratar los errores como temas morales, asumiendo que las cosas malas les pasan a las personas malas.

**El modelo centrado en el sistema** tiene como premisa básica que los humanos son falibles y **los errores son esperables**, incluso en las mejores organizaciones (de hecho en la industria aeronáutica se ha establecido que en el 63% de los vuelos se produce al menos un error). En esta conceptualización los errores se ven como consecuencias y no como causas, teniendo sus orígenes básicamente en factores sistémicos.

Como respuesta, no se trata de cambiar la condición humana sino de cambiar las condiciones en las que trabajan las personas (14). Una idea central es la de las **defensas (escudos) del sistema**. Cuando ocurre un evento adverso lo importante no es quién se equivocó, sino cómo y por qué las defensas fallaron. Cuando se explica la aproximación sistémica se suele poner como ejemplo el modelo propuesto por Reason (15) del queso suizo.

Las claves de este modelo se pueden resumir en las siguientes afirmaciones:

- Los accidentes ocurren por múltiples factores.
- Existen defensas para evitar los accidentes.
- Múltiples errores «alineados» permiten que los accidentes o eventos adversos ocurran.
- La revisión del sistema permite identificar cómo los fallos «atravesaban» las defensas.

En definitiva, la principal conclusión de este enfoque es estudiar las condiciones latentes de los errores y centrarse especialmente en qué causó el accidente y no tanto en quién lo causó.

## TIPOS DE ABORDAJE. LOS DIFERENTES PARADIGMAS

Es importante establecer que el tema de la seguridad de los pacientes puede contemplarse como mínimo desde tres puntos de vista:

— La **visión clínica, epidemiológica** y de salud pública en el que las lesiones a pacientes constituyen la octava causa de muerte. Estamos hablando de problemas frecuentes como la seguridad en el uso de la medicación, infecciones nosocomiales, problemas de diagnóstico y tratamiento, etc., que pueden ser mejorados con medidas organizativas y de diseño de los sistemas de trabajo.

— La **visión legal** con sus connotaciones en el aumento de coste de los seguros de responsabilidad civil que, aunque afecta a una proporción muy baja de profesionales y tiene poco impacto a nivel de salud de la población, crea gran alarma social y genera muchos costes a las compañías de seguros y colegios profesionales. En este caso tenemos problemas especialmente en la cirugía estética, la obstetricia y la traumatología.

— La **visión de los ciudadanos** sobre la seguridad clínica y su confianza en los profesionales y sistemas de atención. Aquí el tema central es el cambio de visión de la sociedad respecto a los sanitarios, la autonomía progresiva de los pacientes y la modificación del contrato social que conlleva la percepción del derecho a una indemnización frente a resultados no deseados.

Aunque las tres visiones están relacionadas es muy difícil abordarlas simultáneamente en un mismo debate. Existen diferentes estudios que relacionan la visión de los ciudadanos con la de los profesionales de las causas de los errores. En general, los ciudadanos tienden a atribuir los errores más a situaciones de negligencia y los profesionales incluyen más las causas organizativas. En nuestra opinión es mejor separar los tres puntos de vista de forma operativa a la hora de abordar el problema.

#### PRINCIPALES INICIATIVAS

Existen actualmente muchas iniciativas para abordar la mejora de la seguridad clínica. Entre ellas destaca la decisión de JCAHO (Joint Commission) de establecer un sistema de declaración de eventos centinela ligada a la acreditación. Desde 1999, la Joint Commission estableció que si el hospital declara de forma confidencial el evento y demuestra que en 45 días ha realizado un análisis de las causas raíz (*root cause analysis*) y ha aplicado medidas correctoras, el hospital conserva su estatus de acreditación y recibe apoyo para la mejora.

Ello ha permitido la declaración de aproximadamente 1.200 casos (entre los que destacan los suicidios, errores de medicación, errores de órgano incorrecto en cirugía, etc.) y la emisión de diferentes alertas a los centros para mejorar sus sistemas de seguridad.

Otra iniciativa importante es la que ha abordado el Veterans Administration con cambios importantes en su organización y la consolidación de sistemas de seguridad en los centros. Destaca también la iniciativa del Institute for Safe Medication Practices para la declaración y estudio de los errores de medicación que se ha extendido a diferentes países, entre ellos España (Universidad de Salamanca).

En Europa destacan las iniciativas del Reino Unido y el desarrollo de centros de seguridad en diferentes países. También encontramos iniciativas importantes ligadas a los diferentes grupos profesionales en Australia.

A nivel español destaca entre otros el **Centro de Investigación para la Seguridad Clínica de los Pacientes (CISP)** creado por la Fundación MAPFRE Medicina y la Fundación Avedis Donabedian y vinculado a la Cátedra Donabedian de Investigación en calidad de la Universidad Autónoma de Barcelona que se describe en detalle en otro número de esta misma revista.

Hay que mencionar también a nivel español la iniciativa del Institute for Safe Medication Practices para la declaración y estudio de los errores de medicación que se ha extendido a diferentes países, entre ellos a España (Universidad de Salamanca) y la publicación del libro sobre errores de medicación de los doctores Lacasa y Humet, que constituye un resumen muy completo del tema (16).

Llama la atención que, en los últimos meses, diferentes artículos han cuestionado la efectividad de las acciones realizadas hasta ahora y la dificultad de **aceptar los errores como parte del trabajo**, y, por tanto, recomiendan actuar más hacia su prevención y minimización del riesgo para el paciente en el momento en que se producen que pretender suprimirlos totalmente. Ello deberá conllevar forzosamente nuevos modelos de intervención en enfoques más ligados a sistematizar la seguridad que a la actuación ante errores o eventos concretos. Este nuevo enfoque de los eventos adversos en sanidad puede tener repercusiones importantes en un futuro próximo y permitir un abordaje más global al problema de la seguridad clínica de los pacientes por parte de los profesionales y de los centros.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. COOPER J B, NEWBOWER R S, LONG C D, MCPEEK B. Preventable anesthesia mishaps: a study of human factors. *Anesthesiology*. 1978; 49: 399-406.
2. BRENNAN T A, LEAPE L L, LAIRD N M. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. *New Engl J Med*. 1991; 324: 370-376.
3. LEAPE L L, BRENNAN T A, LAIRD N, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients: Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med*. 1991; 324: 377-384.
4. BATES D W, LEAPE L L, PETRYCKI S, et al. Incidence and preventability of adverse drug events in hospitalized adults. *J Gen Int Med*. 1993; 8: 289-294.
5. MANASSE H R. Medication use in an imperfect world: Drug misadventures as an issue of public policy, part 1. *Am J Hosp Pharm*. 1989; 46: 929-944.
6. STEEL K, GERTMAN P M, CRESCENZI C, et al. Iatrogenic illness on a general medical service at a university hospital. *N Eng J Med*. 1981; 304: 368-642.
7. LEAPE L L. Error in Medicine. *JAMA*. 1994; 272: 1851-1857.
8. LEAPE L L, et al. Systems analysis of adverse drug events. *JAMA*. 1995; 274: 35-43.
9. Institute of Medicine. *To Err is Human: Building a Safer Health System*. Washington, DC: National Academy Press, 1999.
10. THOMAS E J, STUDDERT D M, BURSTIN H R, ORAV E J, ZEENA T, WILLIAMS E J, et al. Incidence and types of adverse events and negligent care in Utah and Colorado. *Med Care*. 2000; 38: 261-271.
11. WILSON R M, RUNCIMAN W B, GIBBERD R W, HARRISON B T, NEWBY L, HAMILTON J D. The Quality in Australian Health Care Study. *Med J Aust*. 1995; 163: 458-471.
12. BRYONY S, ALLAN E, BARBER N. Comparison of medication errors in an American and a British hospital. *Am J Health-System Pharmacy*. 1995; 52: 2543-2549.
13. MCDONALD C J, WEINER M, HUI S L. Deaths due to medical errors are exaggerated in Institute of Medicine report. *JAMA*. 2000; 284: 93-95.
14. LEAPE L L. Error in medicine. *JAMA*. 1994; 272:1 851-1857.
15. REASON J. Human error: models and management. *BMJ*. 2000; 320: 768-770.
16. LACASA C, HUMET C, COT R. *Errores de medicación: prevención, diagnóstico y tratamiento*. EASO, 2001.

# Vacunación antigripal en promoción de la salud de un colectivo de empleados postales

## *Influenza vaccination in health promotion to one population of postal workers*

Servicios Médicos  
Jefatura Provincial de Correos y Telégrafos  
Barcelona

Fernández M.  
Herrero M.  
Custal M.  
Serrano M.  
Gómez D.  
Busto M.

### RESUMEN

En este estudio se ha descrito el modelo de distribución del brote epidémico por *influenza*, correspondiente al 2001, en una población de 5.801 empleados postales.

En dicha distribución se encontraron mayores niveles de exposición a la infección en los empleados de menor edad, así como en las mujeres, con respecto a la población general, que cabe atribuir a su menor nivel de vacunación.

Asimismo, se encontraron mayores niveles de exposición en el colectivo de los empleados expuestos a trabajos penosos y a intemperie, que cabe atribuir a estas condiciones de trabajo.

Por último, la mayor incidencia de la *influenza* en este período con respecto al de 2000 cabe interpretarla en función de las menores temperaturas en este período. La menor reincidencia en el brote de 2001, con respecto al de 2000, podría explicarse por la existencia de una única onda en el 2001, cuando en el 2002 hubieron dos.

Concluye el estudio recomendando la vacunación en los colectivos de riesgo, ancianos, inmunodeprimidos y enfermos crónicos, así como en los cuidadores de estos, y en los trabajadores en puestos de mayor susceptibilidad, como en trabajos penosos e intemperie.

**Palabras clave:** *Influenza, gripe, vacunación, trabajadores, servicios postales.*

Fernández M, Herrero M, Custal M, Turull L, Serrano M, Gómez D, Busto M  
Vacunación antigripal en promoción de la salud de un colectivo de empleados postales  
*Mapfre Medicina*, 2003; 14: 270-278

### Correspondencia:

Manel Fernández  
Servicios Médicos. Jefatura Provincial de Correos y Telégrafos  
C/ Ángel Baixeres, s/n. Puerta D, 3.ª planta  
08070 Barcelona  
E-mail: manel.fernandez@correos.es

### ABSTRACT

The aim of this study is to describe the distribution model of influenza epidemic, relating to year 2001, in one population of 5801 postal workers.

In this distribution we found in a younger age and women employees higher exposition levels than general population, which can attribute to lower vaccination level in this groups.

Furthermore, we found higher exposition levels to influenza in worker collective exposed to hard and out-doors works than general population, which can be related to these work conditions.

Finally, the greater incidence of influenza («flu») in this period, refereed to 2000, can be attributed to lower temperatures in 2001 that in 2000. The decrease of reincidence in the 2001 epidemic, related to 2000, can be explained in order to appearance only one wave of infection in the 2001 and two waves in the 2000 years.

The study concludes recommending vaccination for risk groups, elderly subjects, immunosuppressed patients, and patients with chronic diseases, and also for their caregivers and people working in conditions involving an increased susceptibility, such as physically demanding or outdoor work.

**Key words:** *Influenza, vaccination, workers, postal services.*

Fernández M, Herrero M, Custal M, Turull L, Serrano M, Gómez D, Busto M  
Influenza vaccination in health promotion to one population of postal workers  
*Mapfre Medicina*, 2003; 14: 270-278

**Fecha de recepción:** 19 de febrero de 2003

### INTRODUCCIÓN

La promoción de la salud es una de las áreas de actividad de las unidades básicas de salud de los servicios de prevención (1). En su articulado, la Ley de Prevención de Riesgos se refiere en varios momentos a dicha área de actividad, bien como actividad propia, bien como actividad a desarrollar en colaboración con el sistema público de salud, gestionado por las comunidades autónomas (2).

Existen numerosas actividades de las unidades básicas de salud en relación a la promoción de la salud, es decir, a la mejora de los niveles de salud de los trabajadores (1). Sin embargo, las dos más destacadas son las campañas de vacunación y las campañas de educación sanitaria, cuya planificación corresponde al equipo médico y su desarrollo al equipo de enfermería.

Dentro de las campañas de vacunación en la empresa, qué duda cabe que la vacunación antigripal ocupa un papel relevante y destacado, por las importantes repercusiones y complicaciones que la *influenza* puede acarrear a la salud de los trabajadores (3).

En el ámbito de la salud laboral hemos visto cómo en los últimos años, desde algunas posiciones sindicales, se ha venido ejerciendo una cierta contestación a la vacunación antigripal, sobre la base de que para la población general no existe ninguna necesidad y justificación sanitaria que ampare esta vacunación y la de que estas campañas únicamente pretenden evitar que el trabajador presente una baja médica. Asimismo, paralelamente a esta contestación, y muy probablemente relacionado con la misma, venimos observando una menor aceptación popular de dicha vacunación por parte de los trabajadores.

Por supuesto que, cuando estamos hablando de la seguridad y salud de los trabajadores, no vamos a entrar a considerar el importante papel que la *influenza* desempeña en el absentismo de la empresa, ni la rentabilidad que una campaña de vacunación antigripal puede tener sobre el absentismo y la productividad, habida cuenta que este no parece un aspecto de la competencia de los servicios de salud laboral. Pero sí que debemos decir desde los mismos, que la *influenza* es un importante factor de riesgo para la descompensación de las enfermedades crónicas de nuestros empleados, como las respiratorias, las cardíacas o las endocrino metabólicas (3), y que por ello, y porque el medio laboral es un medio muy adecuado para la sensibilización en aspectos de salud (4), cabe considerar su prevención desde la ac-

tividad de las unidades básicas de salud de las empresas.

En el ámbito de nuestra empresa se realiza una campaña anual de vacunaciones a nivel estatal, que suele comprender vacunación antigripal entre el 15 de septiembre y el 15 de noviembre, y vacunación antitetánica y vacunación antihepatitis B durante todo el año. En el ámbito de nuestra Unidad Básica de Salud, el de la provincia de Barcelona, si bien en la difusión de la campaña de vacunación antigripal se hace énfasis en los colectivos de riesgo y en los empleados de mayor edad, lo cierto es que, en la práctica, la vacunación es indiscriminada a demanda de los propios empleados.

### OBJETIVOS

El objetivo, pues, de este estudio, es la descripción de la incidencia en el colectivo de empleados afectos a nuestra Unidad Básica de Salud, de la pasada pandemia de *influenza* del año 2001, con la finalidad de obtener datos e información sobre los indicadores de incapacidad por esta causa en la empresa, que nos permitan redefinir el papel de esta enfermedad y esta vacuna en el marco de nuestras actividades de promoción de la salud, concretando aquellas áreas y colectivos sobre los que pueda ser más necesaria o adecuada nuestra intervención.

Para el logro de nuestro objetivo describiremos en primer lugar las características demográficas (edad y sexo) y laborales (puesto de trabajo), así como la variable preventiva (vacunación antigripal) de la población objeto de estudio, que será la del grupo de los empleados con relación administrativa, habida cuenta que de los partes de Incapacidad Transitoria (IT), de los empleados con relación laboral, no puede deducirse la causa de sus procesos de IT.

En segundo lugar, describiremos el modelo de distribución del brote epidémico del 2001 en dicho colectivo, a partir de sus indicadores cuantitativos (frecuencia, incidencia, reincidencia, duración media y tasa de absentismo); del comportamiento de determinadas variables epidemiológicas en la población afectada por *influenza* (grupo de edad, sexo, puesto de trabajo, vacunación y período de infección), así como del análisis de las diferencias de los indicadores cuantitativos (incidencia, reincidencia y duración media) entre los subgrupos que determinan las variables epidemiológicas básicas en dicha población afectada.

Por último, analizaremos la influencia en dicho modelo de distribución del factor intrínseco correspondiente a los virus implicados en dicho brote epidémico, a partir de su comparación con los de la del ejercicio 2000, así como la del factor extrínseco correspondiente a la climatología del ejercicio estudiado, a partir de los registros de temperaturas ambientales.

## METODOLOGÍA

La obtención de los correspondientes datos descriptivos y la realización de las correspondientes pruebas de contraste de hipótesis inferencial se ha realizado a partir del tratamiento de datos mediante el paquete informático de análisis estadístico SPSS5.

Para la obtención de dichos datos y resultados de pruebas se confeccionó una matriz de datos, sobre la base de la población correspondiente a todos los empleados funcionarios en activo desde antes del 15 de septiembre de 2000, que fue de 5.801 empleados, con las siguientes variables: DNI, edad, sexo, grupo de edad, puesto de trabajo, vacunación 2000, vacunación 2001, *influenza* 2000, período *influenza* 2000, duración *influenza* 2000, reincidencia *influenza* 2000, *influenza* 2001, período *influenza* 2001, duración *influenza* 2001, reincidencia *influenza* 2001.

La variable grupo de edad dividió a la población en las categorías de 23 a 30 años, 31 a 35, 36 a 40, 41 a 45, 46 a 50, 51 a 55, 56 a 60 y 61 a 69. La variable grupo de trabajo dividió a esta población en cuatro grupos profesionales (gestores, ejecutivos, auxiliares y ayudantes) y en las siguientes 20 categorías profesionales, en las que se agruparon las más de 100 categorías en las que se encontraban oficialmente clasificados los empleados de dicha población: gestores directores de oficina, gestores directores adjuntos de oficina, gestores varios (que agrupa al resto de gestores), ejecutivos de tráfico explotación, ejecutivos de servicio al público, ejecutivos jefes de equipo de oficinas, ejecutivos jefes de equipo de explotación, ejecutivos en control explotación, ejecutivos de clasificación automatizada, auxiliares de tráfico interior, auxiliares de servicio interior público, auxiliares de reparto motorizado, auxiliares de reparto a pie, auxiliares jefes de distrito de reparto, auxiliares de clasificación y reparto, ayudantes de servicio interior, ayudantes de servicio exterior y ayudantes conductores de carretillas.

Las variables vacunación la dividieron entre los empleados vacunados en la UBS en el período de

campana (15 de septiembre a 15 de noviembre) y los no vacunados o los vacunados fuera de dicho período. Las variables *influenza* la dividieron entre los que presentaron el evento entre el 1 de octubre del correspondiente ejercicio y el 30 de abril del año siguiente, y los que no la presentaron o lo hicieron fuera de dicho período. Las variables período de infección dividieron a las subpoblaciones que presentaron dicho evento entre las que lo padecieron en la primera quincena del período de observación (1 al 15 de octubre), en la segunda (16 a 31 de octubre), tercera (1 al 15 de noviembre), cuarta (16 al 30 de noviembre), quinta (1 al 15 de diciembre), sexta (16 al 31 de diciembre), séptima (1 al 15 de enero), octava (16 al 31 de enero), novena (1 al 15 de febrero), décima (16 al 28 de febrero), undécima (1 al 15 de marzo), duodécima (16 al 31 de marzo), trigésima (1 al 15 de abril) y cuatrigésima (16 al 31 de abril). Las variables duración dividieron a los empleados con respuesta afirmativa en la variable *influenza*, entre las opciones del abanico de duración de su proceso de IT. Las variables reincidencia dividieron a estos empleados entre los que presentaron el evento una, dos o tres veces.

Dicha matriz de datos se comenzó a construir a partir de la importación de una base de datos, de los funcionarios en activo desde antes del 15 de septiembre del 2000, creada en Excel a partir de la aplicación QUERY de nuestro sistema informático MEDTRA, base que contenía las variables DNI, edad, sexo y puesto de trabajo. Sobre dicha base, y mediante la opción Añadir variables, se ensamblaron sendas bases de datos obtenidas del sistema MEDTRA, correspondientes a las vacunaciones de 2000 y 2001, que contenían las variables DNI y fecha de la vacunación, y sendas correspondientes a procesos de IT por *influenza* de dichos dos ejercicios, con las variables DNI, fecha de inicio de IT y fecha de finalización de IT. En estas bases Excel sobre procesos de IT se identificaron y suprimieron todas las recaídas.

Las variables grupo de edad y puesto de trabajo en SPSS se crearon a partir de la opción recodificación de SPSS en las variables edad y puesto de trabajo, de acuerdo a la categorización señalada más arriba. Las variables vacunación e *influenza* se crearon a partir de la opción recodificación de SPSS en las variables fecha de vacunación (sí fecha = vacunación; no fecha = no vacunación) y fecha de inicio de IT (sí fecha = sí evento; no fecha = no evento). Las variables duración se crearon a partir de la opción Computar de SPSS para calcular la diferencia entre las variables fecha inicio IT y fecha finalización IT. Las variables reincidencia se crearon mediante la apertura de una

nueva variable en la que se registraron las recaídas identificadas en las bases Excel.

A partir de dicha matriz, y mediante la aplicación de la opción Análisis de frecuencias de las correspondientes variables en el conjunto de la población estudiada, se obtuvieron los datos descriptivos sobre las características demográficas (edad y sexo), sobre las laborales (puesto de trabajo), sobre la variable preventiva (vacunación), así como los indicadores cuantitativos del brote epidémico del ejercicio 2001 (frecuencia, incidencia, reincidencia, duración media y tasa de absentismo) en la población objeto de estudio. Asimismo, mediante la aplicación de dicha opción en la población afectada por *Influenza* en el ejercicio 2001, seccionada mediante la opción Selección de casos de SPSS se obtuvieron los datos descriptivos de las variables epidemiológicas básicas (grupo de edad, sexo, puesto de trabajo, vacunación y período de infección) de este colectivo afectado.

Por lo que respecta al análisis inferencial de las relaciones entre las variables dependientes (incidencia, reincidencia y duración) con respecto al de las independientes (grupo de edad, sexo, puesto de trabajo, vacunación) hay que tener en cuenta que todas estas son de carácter cualitativo, mientras que de aquellas, la incidencia y la reincidencia son también cualitativas, pero la duración es cuantitativa. En función de ello, debemos distinguir dos tipos de análisis: al analizar la relación entre las variables independientes y las dependientes cualitativas, utilizaremos los test de contraste de hipótesis, aplicables a las correspondientes tablas de contingencia; mientras que en la de las independientes con la dependiente cuantitativa utilizaremos la Tde Student-ANOVA (6).

Por último, para el análisis de la influencia en dicho modelo de distribución, del factor intrínseco correspondiente a los virus implicados en dicho brote epidémico, compararemos los datos epidemiológicos de dicho modelo con respecto a los del ejercicio de 2000 y los correlacionaremos con los virus que han intervenido en ambos brotes epidémicos. En cuanto al análisis de la influencia en dicho modelo, del factor extrínseco correspondiente a la climatología, correlacionaremos la evolución de los indicadores cuantitativos a lo largo del período de estudio con la de las temperaturas registradas en dicho período.

## RESULTADOS

El análisis de la variable edad mostró un rango de edad de los 5.801 funcionarios entre los 23 y 69 años, con una media de 42,54 años, una mediana de 48 años y una moda de 40 años. La distribución frecuencial y porcentual de los 5.801 empleados en función de las variables demográficas (grupo de edad y sexo), laborales (puesto de trabajo) y preventivas (vacunación) se presenta en las Tablas I, II, III y IV, junto a las de las subpoblaciones de 517 y 240 empleados afectados por los brotes epidémicos del 2001 y del 2000, respectivamente.

Como podemos apreciar en la Tabla I, el grupo mayoritario de edad de los funcionarios es el de 36 a 40 años, con 1.465 efectivos, seguido del de 41 a 45, con 1.434, y del de 46 a 50, con 993. En la Tabla II podemos apreciar la desproporción de los hombres, que con 4.005 efectivos repre-

TABLA I. Distribución por grupos de edad de la población de estudio y de la afectada por los brotes epidémicos del 2000 y 2001

Edad		Población de estudio		Población <i>influenza</i> 2001		Población <i>influenza</i> 2000	
Grupo de edad	Rango de edad	Frecuencia	% válido	Frecuencia	% válido	Frecuencia	% válido
I	23-30	176	3,1	24	4,7	11	4,6
II	31-35	840	14,6	100	19,4	46	19,3
III	36-40	1.465	25,3	138	26,7	69	29,0
IV	41-45	1.434	24,9	138	26,7	61	25,6
V	46-50	993	17,2	70	13,6	34	14,3
VI	51-55	502	8,7	28	5,4	8	3,4
VII	56-60	317	5,5	17	3,3	7	2,9
VIII	61-69	41	0,7	1	0,2	2	0,8
	Subtotal	5.768	100,0	516	100,0	238	100,0
	Missing	33		1		2	
	Total	5.801		517		240	

**TABLA II. Distribución por sexo de la población de estudio y de la afectada por los brotes epidémicos del 2000 y 2001**

Sexo	Población de estudio		Población <i>influenza</i> 2001		Población <i>influenza</i> 2000	
	Frecuencia	Porcentaje válido	Frecuencia	Porcentaje válido	Frecuencia	Porcentaje válido
Hombres	4.005	69,5	329	63,8	160	67,2
Mujeres	1.761	30,5	187	36,2	78	32,8
Subtotal	5.766	100,0	516	100,0	238	100,0
Missing	35		1		2	
<b>Total</b>	<b>5.801</b>		<b>517</b>		<b>240</b>	

sentan el 69,5 % de la población, frente a las mujeres, que con 1761 representan el 30,5%. En la Tabla IV podemos apreciar que de dicha población únicamente fue vacunada con inmunización antigripal en la UBS el 2,6% de los efectivos.

Por lo que respecta a los grupos y categorías profesionales, en la Tabla III podemos apreciar que el grupo más numeroso es el de los auxilia-

res con casi los dos tercios de la población, es decir, 3.785 efectivos y un 65,6% de la plantilla, seguido del de los ejecutivos, con 1.189 efectivos y un 20,5% de la plantilla; del de los gestores, con 518 efectivos y el 9% de la plantilla, y del de los ayudantes, con 276 efectivos, que representan el 4,8% de la plantilla. Dentro del grupo de los auxiliares, destaca la categoría de los auxiliares de re-

**TABLA III. Distribución por puestos de trabajo de la población de estudio y de la afectada por los brotes epidémicos del 2000 y 2001**

Grupo	Edad	Población de estudio		Población <i>influenza</i> 2001		Población <i>influenza</i> 2000	
		Frecuencia	% válido	Frecuencia	% válido	Frecuencia	% válido
A1	Gestores varios	351	6,1	27	5,2	9	3,8
A2	Gestores directores oficina	135	2,3	7	1,4	5	2,1
A3	Gestores directores adjuntos oficina	32	0,6	2	0,4		
A1,2,3	<b>SUBTOTAL GESTORES</b>	<b>518</b>	<b>9</b>	<b>36</b>	<b>7,0</b>	<b>14</b>	<b>5,9</b>
B1	Ejecutivos tráfico explotación	550	9,5	52	10,1	21	8,8
B2	Ejecutivos servicio público	327	5,6	20	3,9	11	4,6
B3	Ejecutivos jefes de equipo varios	17	0,3				
B4	Ejecutivos jefes equipo oficina	73	1,3	2	0,4	2	0,8
B5	Ejecutivos jefes equipo explotación	37	0,6	1	0,2	3	1,3
B6	Ejecutivos control explotación	126	2,2	17	3,3	8	3,3
B7	Ejecutivos clasificación automatizada	59	1,0	3	0,6	2	0,8
B1-7	<b>SUBTOTAL EJECUTIVOS</b>	<b>1.189</b>	<b>20,5</b>	<b>25</b>	<b>18,3</b>	<b>47</b>	<b>19,7</b>
C1	Auxiliares tráfico interior	563	9,7	53	10,3	31	12,9
C2	Auxiliares servicio interior público	349	6,0	29	5,6	10	4,2
C3	Auxiliares reparto motorizado	943	16,3	88	17,0	45	18,8
C4	Auxiliares reparto pie	1.861	32,1	165	31,9	75	31,3
C5	Auxiliares jefes distritos reparto	46	0,8	7	1,4	3	1,3
C6	Auxiliares clasificación y reparto	23	0,4	1	0,2		
	<b>SUBTOTAL AUXILIARES</b>	<b>3.785</b>	<b>65,6</b>	<b>343</b>	<b>66,4</b>	<b>164</b>	<b>68,9</b>
D1	Ayudantes servicio interior	149	2,6	20	3,9	7	2,9
D2	Ayudantes servicio exterior	62	1,1	14	2,7	4	1,7
D3	Ayudantes conductores carretillas	65	1,1	8	1,5	2	0,8
D1,2,3	<b>SUBTOTAL AYUDANTES</b>	<b>276</b>	<b>4,8</b>	<b>42</b>	<b>8,1</b>	<b>13</b>	<b>5,5</b>
	<b>SUBTOTAL</b>	<b>5.768</b>	<b>100</b>	<b>516</b>	<b>100</b>	<b>238</b>	<b>100</b>
	Missing	33		1		2	
	<b>Total</b>	<b>5.801</b>		<b>517</b>		<b>240</b>	

**TABLA IV. Distribución por intervención preventiva de la población de estudio y de la afectada por los brotes epidémicos del 2000 y 2001**

Sexo	Población de estudio		Población <i>influenza</i> 2001		Población <i>influenza</i> 2002	
	Frecuencia	Porcentaje válido	Frecuencia	Porcentaje válido	Frecuencia	Porcentaje válido
Vacunados	5.650	97,4	508	98,4	238	99,2
No vacunados	148	2,6	8	1,6	2	0,8
Subtotal	5.798	100,0	516	100,0	240	100,0
Missing	3		1			
<b>Total</b>	<b>5.801</b>		<b>517</b>			

parto a pie, con casi un tercio de la población, es decir, 1.861 efectivos y el 32,1% de la plantilla, el de los repartidores motorizados, con 943 efectivos y 16,3% de plantilla y el de los auxiliares de tráfico interior, con 563 efectivos y 9,7% de plantilla.

Por lo que respecta a los indicadores cuantitativos del brote epidémico estudiada, la del 2001, los presentamos en la Tabla V, junto a los de la del 2000. En dicha presentación, hemos considerado como porcentaje de reincidencia al número de empleados que repitieron un proceso de *influenza*, que en el ejercicio del 2001 fue de 17 empleados, con relación al conjunto de los que presentaron alguna vez dicho evento, que fue de 517. Los días de incapacidad se refieren al conjunto de los días perdidos en IT por los procesos de IT, sin contar para ello las citadas recaídas. La duración de la incapacidad es el número total de jornadas naturales perdidas con relación al número de primeros eventos padecidos, sin contar para ello las recaídas. Por último, la tasa general de absentismo laboral por esta causa es el número de días perdidos por la misma y por cada empleado durante el período de estudio.

En cuanto a la distribución de las variables epidemiológicas (grupo de edad, sexo, puesto de trabajo y vacunación) del colectivo que presentó el evento *influenza* en el ejercicio analizado, el del 2001, podemos observarlas en las Tablas I-IV. La distribución del evento en dicho colectivo, a lo largo de las quincenas en que se divide el tiempo de estudio, es decir, la variable período de infección,

la presentamos junto a la correspondiente al ejercicio del 2000 en la Tabla VI. Como podemos apreciar en el ejercicio del 2001 el grueso de los casos se presentó en la primera y segunda quincena de enero y en la primera de febrero. Al finalizar estas tres quincenas, pasamos de un porcentaje acumulado del 13 a uno del 86%.

En el análisis de las diferencias de los indicadores cuantitativos en dicha subpoblación se descartó el de la reincidencia, habida cuenta la insuficiencia de casos para encontrar datos significativos, y se analizó únicamente la incidencia y la duración media de procesos, entre las diferentes categorías de las variables epidemiológicas, que puso de manifiesto únicamente la existencia de diferencias significativas al 95% en la incidencia entre los diferentes grupos de edad (mayor incidencia que la población general en el grupo de 23 a 30, en el de 31 a 35 y en el de 41 a 45 y menor en los de 46 a 50, 51 a 55 y 56 a 60); entre los diferentes sexos (mayor incidencia en las mujeres que en los hombres), y entre los puestos de trabajo (mayor entre los ayudantes y menor entre los gestores). No se encontraron diferencias significativas en la duración media entre los grupos de ninguna de las variables epidemiológicas.

Por último, en el análisis de las diferencias entre los modelos de distribución de los brotes epidémicos del 2001 con respecto a las del 2000 únicamente se encontraron diferencias significativas en la incidencia ( $86,19 \times 10^3$  en la pandemia del 2001 frente a  $41,4 \times 10^3$  en la del 2000), en la rein-

**TABLA V. Indicadores cuantitativos de población afectada por los brotes epidémicos del 2000 y 2001**

Frecuencia	Incidencia	Reincidencia	Días incapacidad	Duración incapacidad	Tasa general	Absentismo
Pandemia 2001	517	$86,19 \times 10^3$	3,3%	3.747	7,25	0,65 días/empleado
Pandemia 2000	240	$41,4 \times 10^3$	8,3%	1.630	6,79	0,28 días/empleado

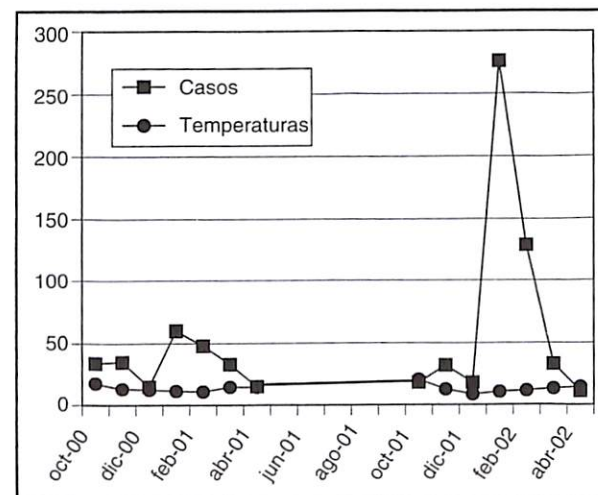
**TABLA VI. Distribución por quincenas de los casos de *influenza* en los brotes epidémicos del 2001 y 2000**

	2001			2000		
	Frecuencia	% válido	% acumulado	Frecuencia	% válido	% acumulado
1. <sup>a</sup> quincena octubre	8	1,5	1,5	12	5,0	5,0
2. <sup>a</sup> quincena octubre	10	1,9	3,5	22	9,2	14,2
1. <sup>a</sup> quincena noviembre	18	3,5	7,0	14	5,8	20,0
2. <sup>a</sup> quincena noviembre	14	2,7	9,7	21	8,8	28,8
1. <sup>a</sup> quincena diciembre	7	1,4	11,0	8	3,3	32,1
2. <sup>a</sup> quincena diciembre	11	2,1	13,2	7	2,9	35,0
1. <sup>a</sup> quincena enero	131	25,3	38,5	31	12,9	47,9
2. <sup>a</sup> quincena enero	145	28,0	66,5	29	12,1	60,0
1. <sup>a</sup> quincena febrero	93	18,0	84,5	26	10,8	70,8
2. <sup>a</sup> quincena febrero	36	7,0	91,5	22	9,2	80,0
1. <sup>a</sup> quincena marzo	24	4,6	96,1	16	6,7	86,7
2. <sup>a</sup> quincena marzo	9	1,7	97,9	17	7,1	93,8
1. <sup>a</sup> quincena abril	7	1,4	99,2	5	2,1	95,8
2. <sup>a</sup> quincena abril	4	0,8	100,0	10	4,2	100,0
<b>Total</b>	<b>517</b>	<b>100,0</b>		<b>240</b>	<b>100,0</b>	

cidencia (3,3 % en la pandemia del 2001 frente a 8,3% en la del 2000) y en la distribución temporal por quincenas (en la pandemia del 2001 fue destacadamente más elevada en la segunda quincena de enero con 145 casos, seguida de la primera de enero con 131 casos y de la primera de febrero con 93 casos; mientras que en la del 2000, presentó dos ondas con elevaciones más discretas, una en dichas tres quincenas, con 31, 29 y 26 casos, junto a la segunda quincena de febrero con 22 casos, y otra en la primera y segunda quincena de octubre y primera de noviembre con 22,14 y 21 casos). No se encontraron diferencias en la distribución por sexos, por grupos de edad, por puestos de trabajo o por vacunación entre los dos brotes epidémicos.

Estas diferencias no pueden atribuirse o correlacionarse con el factor intrínseco de los virus implicados en ambos brotes epidémicos, puesto que fueron las mismas cepas en ambas: A/Moscú/10/99 (H3N2), A/New Caledonia/20/99 (H1N1) y B/Beijing/184/93 (4, 7).

Asimismo, en el análisis de la *influenza* en dicho modelo, del factor extrínseco correspondiente a la climatología, presentamos el Gráfico 1 en el que puede verse la relación directa de los incrementos del evento *influenza* en los diferentes meses del período de estudio con los descensos de la temperatura. En el ejercicio del 2001 se produjo un fuerte descenso de temperaturas medias, que pasaron de 20,4 °C en octubre a 12,5 °C en noviembre, y a 8,4 °C en diciembre (8), que supusieron el desarrollo brusco de casos, con 276 en enero de 2002.



**Gráfico 1.** Distribución de los casos y temperaturas en los brotes epidémicos de *influenza* del 2000 y 2001.

Esta misma relación puede observarse en el ejercicio del 2001, donde dicho descenso de temperaturas fue más paulatino y no se alcanzaron las bajas temperaturas del ejercicio del 2001 (8), lo que condujo a un número menor y más equilibrado de casos a lo largo de todo el período.

## DISCUSION

En la literatura científica existe consenso en torno a la mayor susceptibilidad para presentar esta infección por parte de los pacientes con en-

fermedades crónicas, los inmunodeprimidos y los ancianos (3, 4). Sin embargo, no hemos encontrado estudios en los que se deduzcan otros factores demográficos o epidemiológicos que determinen una mayor susceptibilidad frente a esta infección. Contrariamente a lo que cabría pensar, respecto de una mayor incidencia en personas o empleados que trabajen en ambientes hacinados o en espacios abiertos a la intemperie, de algunos textos se deduce que el riesgo de dichos grupos podría ser similar al de la población general (3).

También existe consenso en torno a la efectividad de la vacunación antigripal, siempre y cuando coincida con las cepas inherentes al brote o pandemia, y que suele depender de la composición, purificación y concentración de los preparados antigénicos (3, 4, 9-13). Esta efectividad suele ser mayor en niños en edad escolar, adultos jóvenes y personas de edad que no se hallen en residencias cerradas (3), y suele ser menor en ancianos, trasplantados, pacientes neoplásicos o en diálisis con respuesta inmunitaria y protectora inferior, lo que no contradice su indicación en estos grupos para prevenir la gravedad de sus complicaciones (4).

Sobre lo que no parece existir consenso es sobre las indicaciones de la vacuna antigripal en la población trabajadora, pues mientras algunos expertos la consideran indicada en todos los individuos (3), otros tan sólo la recomiendan en los grupos de riesgo de mayor susceptibilidad o en los cuidadores de dichos grupos (4).

Sobre las bases de este consenso, que no pretendemos cuestionar con nuestro estudio, la mayor incidencia de gripe que encontramos en los grupos de menor edad (23 a 30, 31 a 35 y 41 a 45) con respecto a los de mayor edad (46 a 50, 51 a 55 y 56 a 60), hay que interpretarla a partir de la menor tasa de vacunación que se viene produciendo en los colectivos de menor edad, con respecto a los de mayor, en los que el correspondiente análisis ha encontrado diferencias significativas. Lo mismo sucede con respecto al incremento de incidencia en mujeres frente a hombres, que puede correlacionarse con su menor índice de vacunación, donde también hemos encontrado diferencias significativas. Por el contrario, el incremento que se da en ayudantes postales, con respecto a la población general, no puede ser interpretado en este mismo sentido, habida cuenta que dicho grupo precisamente presenta un nivel superior de vacunación que otros, sino que cabe interpretarlo a sus condiciones de trabajo de mayor exposición al enfriamiento y a la intemperie.

Lo que resulta paradójico ante estas interpretaciones, que en definitiva avalan la eficacia de la

vacunación, es el hecho de que las diferencias que se han encontrado en la incidencia del evento entre los vacunados y no vacunados no hayan resultado significativas. Pensamos que en parte, dicha paradoja puede obedecer a que la población vacunada es pequeña y a la hipótesis de que una proporción de la población no vacunada en nuestra UBS haya podido ser vacunada en los servicios públicos de salud, pero dichos argumentos no pueden ser suficientes.

Las diferencias en el modelo de distribución de la *influenza* en el brote del 2001 con respecto al del 2000, únicamente la incidencia global, la reincidencia y la distribución temporal por quincenas, no puede explicarse por el tipo de cepas que han intervenido en ambas, que ha sido el mismo, sino por el factor climatológico. Como hemos observado en el Gráfico 1, los niveles de temperaturas durante el brote del 2001 fueron inferiores a los del 2000. La mayor reincidencia en el 2000 puede obedecer a la existencia de dos ondas en el curso del brote correspondiente a dicho ejercicio.

En síntesis, consideramos que nuestro estudio refuerza los hallazgos ya consensuados de la *influenza* de los descensos de temperaturas en la incidencia de la *influenza*, así como de la eficacia de la vacunación contra dicho virus, y que demuestra unas diferencias significativas en los niveles de exposición de determinados grupos de empleados, especialmente de los expuestos a la intemperie y a trabajos penosos.

Estos resultados, en definitiva, avalan la necesidad de seguir recomendando la vacunación antigripal desde las UBS, especialmente en aquellos trabajadores afectos a los grupos de riesgo de mayor susceptibilidad frente a la infección, así como a grupos de trabajadores con mayor susceptibilidad por la especificidad de su puesto de trabajo, a los que cabe identificar desde las UBS, mediante la realización de estudios epidemiológicos. Y todo ello, con la finalidad de mejorar la protección de estos grupos de riesgo, frente a las complicaciones que pudieran derivarse de dicha infección.

## BIBLIOGRAFÍA

1. BENAVIDES F G, RUIZ-FRUTOS C, GARCÍA A M. *Salud Laboral, Conceptos y técnicas para la prevención de riesgos laborales*. Barcelona: Masson, 2000; 2.<sup>a</sup> ed.
2. Ley 31/95, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales. BOE n.º 269 de 10 de noviembre.

3. FARRERAS P, ROZMAN C. *Medicina Interna*. Barcelona: Doyma 1992; 12.º ed.
4. PICAZO J J. *Guía práctica de vacunaciones*. Madrid: Smith Kline Beecham, 2000.
5. RODRÍGUEZ M M, FERNÁNDEZ M A. Diseño de un fichero de datos para su tratamiento estadístico. *Jano*. 1998; 1260: 71-73.
6. RODRÍGUEZ M M, FERNÁNDEZ M A. Síntesis de las principales técnicas estadísticas aplicadas en la investigación sanitaria. *Jano*. 1998; 1265: 544-548.
7. Instituto Nacional de Epidemiología. *Actividad gripal en la temporada 1999-2000 y composición de la vacuna antigripal recomendada para la temporada 2000-2001*. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, 2002.
8. Observatori Tramuntana. Temperaturas medias mensuales en Cataluña. Sitges. (<http://personales.mundia.es/tramuntana>)
9. WOOD S C, ALEXEÏV A, NGUYEN V. Effectiveness and economical impact of vaccination against influenza among a working population in Moscow. *Vaccine*. 1999; 17: S81-S87.
10. OHMIT S E, AARDEN N H, MONTO A S. Effectiveness of inactivated influenza vaccine among nursing home residents during an influenza type A (H3N2) epidemic. *JAGS*. 1999; 47: 165-171.
11. CROCKETT E, ARNIANI S, BORDÓN F, MACIOCCO G, ZAPPA M, BUIATTI E. Effectiveness of influenza vaccination in the elderly in a community in Italy. *European Journal of Epidemiology*. 2001; 17: 163-168.
12. GUTIÉRREZ E B, LI H Y, SANTOS A C, LOPES M H. Effectiveness of influenza vaccination in elderly outpatients in Sao Paulo city, Brazil. *Rev Inst Me. tropical S Paulo*. 2001; 43 (6): 317-320.
13. AHMED A H, NICHOLSON K G, NGUYEN-VAN J S, PEARSON J C. Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions during the 1989-90 epidemic. *Epidemiol Infect*. 1997; 118: 27-33.

## Variabilidad del DNA mitocondrial (clados y dosis genómica) y calidad seminal humana

### *Epidemiology of hepatitis C in health care workers. Routes of transmission*

<sup>1</sup> Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Celular  
Universidad de Zaragoza  
<sup>2</sup> Universidad Autónoma de México (UNAM)

Marcuello López A. <sup>1</sup>  
Montiel Sosa F. <sup>2</sup>  
Enríquez J. A. <sup>1</sup>  
López-Pérez M. J. <sup>1</sup>  
Díez-Sánchez C. <sup>1</sup>

#### RESUMEN

Son muchas las parejas que tienen problemas de fertilidad, siendo causas importantes, la astenozoospermia y la oligozoospermia.

Resultados obtenidos por nuestro grupo, bloqueando la cadena respiratoria mitocondrial, demostraron que la motilidad espermática es dependiente del ATP mitocondrial. Diversos autores han encontrado que pacientes con diversas alteraciones mitocondriales muestran un mal funcionamiento de los órganos con gran demanda energética. Por otro lado, se ha establecido que los haplogrupos mitocondriales parecen predisponer a una mayor resistencia o susceptibilidad, según los casos, a determinadas enfermedades.

Este trabajo, realizado con una población de 562 individuos procedentes de clínicas de reproducción asistida, muestra que el clado mitocondrial HV aporta un fondo genético resistente a la astenozoospermia. Además, ha podido observarse una disminución de la cantidad relativa de mtDNA conforme aumenta el porcentaje de espermatozoides progresivos y la concentración espermática. Todo ello permite afirmar que el genoma mitocondrial influye en la calidad seminal.

**Palabras clave:** Haplogrupos mitocondriales, calidad seminal, dosis genómica mitocondrial.

Marcuello López A, Montiel Sosa F, Enríquez J A,  
López-Pérez M J, Díez-Sánchez C  
Variabilidad del DNA mitocondrial (clados y dosis genómica)  
y calidad seminal humana  
*Mapfre Medicina*, 2003; 14: 279-284

#### Correspondencia:

A. Marcuello  
Dep. de Bioquímica y Biología Molecular  
y Celular  
Facultad de Veterinaria  
Universidad de Zaragoza  
C/ Miguel Servet, 177  
50013 Zaragoza  
E-mail: 226412@docto.unizar.es

#### ABSTRACT

Nowadays, lots of couples are having fertility problems and important causes of it are asthenozoospermia and oligozoospermia.

Some results obtained by our group show how the spermatic motility is dependent on mitochondrial ATP. Moreover, several authors have found that patients with some mitochondrial alterations show a deficient function in organs that have a high energy demand. On the other hand, the fact that mitochondrial haplogroups seem to predispose to be, either more resistant or more susceptible to some diseases, has been established.

The results of this work that has been carried out using a population of 562 individuals coming from fertility clinics, show that the mitochondrial HV clade provides a genetic background that is resistant to asthenozoospermia. In addition, a decrease in the amount of mtDNA with increases in the percentage of progressive spermatozoa and sperm cell concentration, has been observed.

In conclusion, all this allows us to confirm that the mitochondrial genome has its influence in seminal quality.

**Key words:** Mitochondrial haplogroups, sperm quality, mitochondrial genomic dose.

Marcuello López A, Montiel Sosa F, Enríquez J A,  
López-Pérez M J, Díez-Sánchez C  
Variability of mitochondrial DNA (clades and genomic dose)  
and human seminal quality  
*Mapfre Medicina*, 2003; 14: 279-284

#### Fecha de recepción: 4 de noviembre de 2002

*Este trabajo ha recibido el apoyo económico de dos Fondos de Investigación Sanitaria FIS95-1783 y FIS98-1033*

## INTRODUCCIÓN

Según un estudio realizado por la OMS (1992), el 13-14% de las parejas estables (unas 700.000 sólo en España) tienen problemas de fertilidad, considerándose como infértil la pareja que no consigue llevar a término una gestación después de un año de coitos regulares sin utilizar métodos anticonceptivos (1). Las causas de infertilidad son variadas y en parte desconocidas, repartiéndose, aproximadamente, a partes iguales entre ambos sexos: un 40% de origen femenino, un 40% de origen masculino y el 20% restante mixto o de causa desconocida. Considerando estos datos puede decirse que unos 300.000-350.000 varones españoles tienen problemas de infertilidad, lo que representa un problema social y sanitario importante que justifica por sí solo el interés que suscita en los diferentes grupos de investigación.

Como se ha indicado anteriormente, causas de infertilidad en la pareja hay muchas, entre otras: modificaciones de la morfología y/o motilidad de los gametos, alteraciones del tracto genital masculino o femenino, hormonales y otras menos conocidas. Desde la perspectiva masculina, las causas más frecuentes son las alteraciones de los parámetros de calidad seminal más importantes: motilidad y concentración espermática. De este modo se ha observado que en los varones subfértiles/infértiles la astenozoospermia (menos de 50% de espermatozoides progresivos en el eyaculado) parece ser la responsable del 40% de los casos y la oligozoospermia (menos de 20 millones de espermatozoides/ml de eyaculado) del 35% (OMS, 1992).

Como es bien conocido, los espermatozoides se forman en el testículo como resultado de un complejo proceso, la espermatogénesis, durante el cual tienen lugar una serie de importantes cambios citológicos, morfológicos y estructurales que tienen como finalidad que los espermatozoides estén perfectamente capacitados para cumplir su objetivo, fecundar al ovocito. Entre los más interesantes, al margen de los cambios nucleares, están la pérdida de volumen citoplasmático y alargamiento de la célula, así como modificaciones de la estructura de las mitocondrias que acabarán situándose en la pieza media del espermatozoide maduro, desde donde aportarán la mayor parte del ATP necesario para el movimiento del gameto. Resultados obtenidos anteriormente por nuestro grupo, bloqueando la cadena respiratoria mitocondrial mediante inhibidores, demostraron que la motilidad espermática es dependiente del ATP aportado por estos orgánulos (2).

La cadena respiratoria que se encuentra localizada en la membrana interna de la mitocondria, realiza la respiración celular y produce la mayor parte del ATP generado por la célula. De los cinco complejos multienzimáticos que forman la cadena respiratoria, cuatro (I, III, IV y V) presentan alguna subunidad codificada por el genoma mitocondrial. Este genoma, cuya secuencia es perfectamente conocida (3) y que se trasmite por línea materna (4), porta poca, pero muy importante, información para el funcionamiento de la cadena respiratoria mitocondrial. De este modo, el hecho de que pacientes con diversas alteraciones mitocondriales (mutaciones puntuales, deleciones y depleción del DNA mitocondrial) muestren un mal funcionamiento de los órganos que tienen gran demanda energética (cerebro, corazón, músculo esquelético...) corrobora la importancia de este genoma en la producción de ATP (5-7).

Por otro lado, se han encontrado variaciones no patogénicas del genoma mitocondrial, conocidas como mutaciones polimórficas o polimorfismos, que se agrupan para definir los haplogrupos mitocondriales, diferentes en las distintas etnias (8, 9), que parecen predisponer a una mayor resistencia o susceptibilidad, según los casos, a determinadas enfermedades (8).

Tanto los estudios antropológicos como los bioquímicos coinciden en proponer que el origen del hombre tuvo lugar en África, hace unos 150-200.000 años, desde donde la población humana pudo migrar en diferentes épocas y en distintas direcciones. A lo largo de miles de años fueron acumulándose polimorfismos del DNA mitocondrial que resultaron en combinaciones específicas de cada continente lo que dio lugar a los haplogrupos mitocondriales (Figura 1A). En Europa, Norte de África y América del Norte los haplogrupos caucásicos descritos son: H, V, KU, T, J, X, W, I (10) que proceden de diferentes clados (HV, JT, KU, IWX) (11, 12), derivados por descenso directo de un ancestro materno (Figura 1B).

Considerando los precedentes expuestos y que el espermatozoide es una célula muy dependiente del ATP mitocondrial, este trabajo se ha planteado como objetivo estudiar la relación entre algunas variantes del DNA mitocondrial (clados y dosis genómica) y los parámetros de calidad seminal más importantes, motilidad y concentración espermática, en 562 muestras de semen procedentes de clínicas de reproducción asistida. Los resultados del trabajo son concluyentes: los clados y la dosis genómica mitocondrial son factores que influyen en la calidad seminal, cuestión que puede resultar de interés para los profesionales que se dedican al campo de la reproducción asistida.

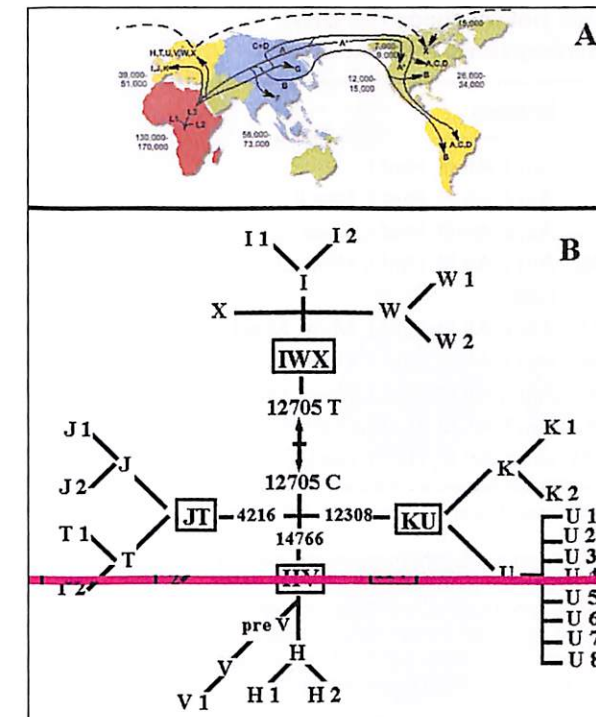


Figura 1. Evolución del DNA mitocondrial (mt DNA) humano. A) Mapa de las migraciones del hombre determinadas por estudio comparado del mtDNA de individuos de diferentes continentes. (MITOMAP 2001 <http://www.gen.emory.edu/cgi-bin/MITOMAP>). B) Árbol de clados derivados por descenso directo de un ancestro materno, donde se observa la relación entre los haplogrupos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Análisis de muestras de semen

Las muestras de semen se recogieron mediante masturbación, en condiciones higiénicas, tras un período de abstinencia de tres a cinco días. Estas muestras fueron analizadas siguiendo los protocolos estándar (OMS, 1992) durante un período de dos horas en el propio hospital. Además de medir el volumen del eyaculado, el número y porcentaje de espermatozoides móviles y su morfología fueron determinados en cámara Makler. El análisis de la motilidad se realizó a temperatura ambiente en un mínimo de cuatro campos de microscopio que fueron analizados sistemáticamente (2).

### Extracción de DNA en semen

Se partió de 0,2 ml de semen cuyas células, tras eliminar el plasma seminal por centrifugación,

fueron homogeneizadas por agitación y lisadas. Posteriormente se trataron con proteínasa K 20 mg/ml, durante 20 horas a temperatura ambiente. La extracción de ácidos nucleicos se realizó con fenol IAC (fenol-cloroformo-alcohol isoamílico 25:25:1), cloroformo y éter dietílico. Después de precipitar los ácidos nucleicos con NaCl 0,2 M y etanol a  $-20^{\circ}\text{C}$  se resuspendieron en agua destilada estéril (2).

### Extracción de DNA de sangre

Cuatro ml de sangre fueron diluidos con cuatro volúmenes de tampón TE (20:5) (Tris-HCl 20 mM pH 8, EDTA-Na 5 mM) y colocados en un baño de hielo durante 15 minutos. Tras centrifugación (15 minutos a 10.000 rpm y  $4^{\circ}\text{C}$ ) se recuperó el sedimento que fue diluido y centrifugado de nuevo en idénticas condiciones. Recogidos los leucocitos (sedimento obtenido) se lisaron con SDS al 4% y fueron sometidos a digestión con proteínasa K (100 mg/ml sangre inicial), durante toda la noche a  $37^{\circ}\text{C}$ . Posteriormente se añadieron 0,3 ml de acetato amónico 7,5 M para facilitar la precipitación del DNA antes de proceder a la extracción de ácidos nucleicos que fue realizada dos veces con fenol IAC (fenol-cloroformo-alcohol isoamílico 25:25:1) y una con cloroformo. Los ácidos nucleicos fueron precipitados con etanol a  $-20^{\circ}\text{C}$  y resuspendidos en agua destilada estéril (2).

### Haplogrupaje

La estrategia de haplogrupaje consistió en amplificar una serie de pequeños fragmentos del genoma mitocondrial por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y analizar los RFLP's que existen en la región codificante del DNA mitocondrial y que determinan los haplogrupos\*. Dada la existencia de polimorfismos firma de los haplogrupos se siguió un protocolo jerarquizado, con alguna modificación sobre lo publicado por diferentes autores (Tabla I) (13-15).

Las condiciones de PCR fueron optimizadas para evitar la amplificación de pseudogenes y en todos los casos fueron:  $95^{\circ}\text{C}$  30 segundos, temperatura de hibridación 30 segundos y  $72^{\circ}\text{C}$  60 segundos durante 35 ciclos, excepto en aquellos fragmentos iguales o mayores de 1.000 pares de

\* RFLP's (Restriction Fragment Length Polymorphisms) técnica que permite determinar los polimorfismos mediante el estudio del tamaño de los fragmentos de DNA obtenidos tras digestión con enzimas de restricción.

**TABLA I. Estudio de los diferentes sitios polimórficos del DNA mitocondrial utilizados para definir los haplogrupos mitocondriales**

Haplogrupo	Polimorfismos	Enzimas
H	-7025, -4216, -12308	Alu I, Afl III, Hinf I
I	+7025, -4216, -12308, -4529	Alu I, Afl III, Hinf I, Hae II
J	+7025, +4216, -12308, -13704	Alu I, Afl III, Hinf I, Mval
K	+7025, -4216, +12308, -9055, +10394	Alu I, Afl III, Hinf I, Hhal, Ddel
M	+10394, +10397	Ddel
T	+7025, +4216, -12308, +13704, +4914	Alu I, Afl III, Hinf I, Mval, Mael
U	+7025, -4216, +12308, -10394, +9055	Alu I, Afl III, Hinf I, Ddel, Hhal
V	+7025, -4216, -12308, -4577, -10394	Alu I, Afl III, Hinf I, NlaIII, Ddel
W	+7025, -4216, -12308, -10394, -8994	Alu I, Afl III, Hinf I, Ddel, HaeIII
X	+7025, -4216, -12308, +14465, -10394	Alu I, Afl III, Hinf I, Accl, Ddel

Estudio de los diferentes sitios polimórficos del DNA mitocondrial utilizados para definir los haplogrupos mitocondriales. Se realizó basándose en la presencia o ausencia de los sitios de corte de determinadas enzimas de restricción. En la columna de polimorfismos el código de números señala el primer nucleótido reconocido por la enzima de restricción y en la columna Enzimas se indica cual es la utilizada en cada caso: + indica que existe el sitio de corte para esa enzima, - indica que no existe este sitio de corte. El nombre de los haplogrupos ha sido definido por otros autores [11] excepto otros (O), que recoge a una serie de individuos que no han podido ser clasificados en ningún haplogrupo caucásico.

bases (pb) en los que se prolongó el tiempo de desnaturalización a 60 segundos y el de extensión a dos minutos.

**Cuantificación de DNA mitocondrial**

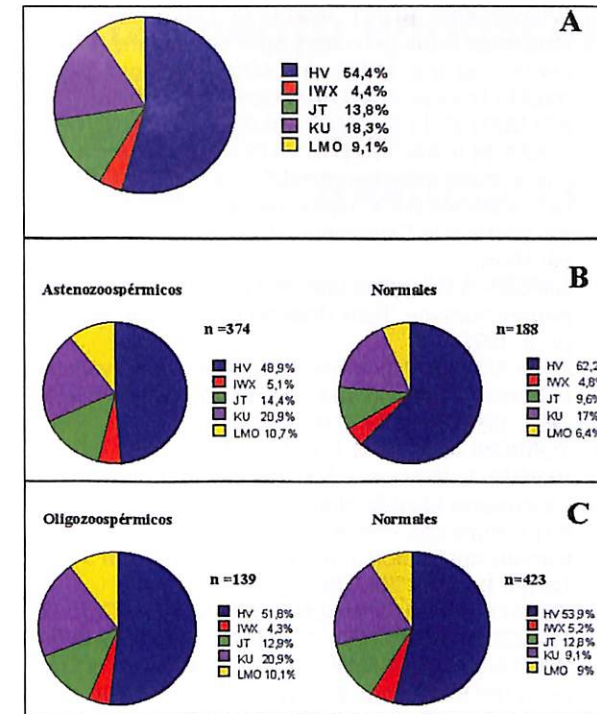
La cuantificación relativa de DNA mitocondrial/DNA nuclear (ratio mtDNA/n DNA) fue estimada por técnicas de hibridación. Para ello se fijaron 0,5 µg de DNA total de cada muestra, previamente tratados NaOH 0,5 M para eliminar el RNA y desnaturalizar el DNA, en una membrana de nylon. Las membranas así preparadas se hibridaron, primero con una sonda mitocondrial (fragmento amplificado de 274 pb del gen mitocondrial del rRNA 16S marcado con P<sup>32</sup>) y, posteriormente, tras eliminar la sonda mitocondrial, con una sonda nuclear (fragmento amplificado de 422 pb del gen nuclear del rRNA 18S marcado con P<sup>32</sup>). En ambos casos las membranas se incubaron con 500.000-1.000.000 cuentas por minuto (cpm)/ml a 68 °C y durante 20 horas. Una vez obtenidas las placas autorradiográficas correspondientes a la hibridación mitocondrial y nuclear se valoró la densidad de las bandas en un densitómetro (2), obteniéndose, de esta forma, la ratio mtDNA/nDNA.

**RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

**Estudio de la relación entre los clados caucásicos mitocondriales y la calidad seminal**

Determinados los haplogrupos y clados mitocondriales en nuestra población se observó una distribución similar a la encontrada por otros grupos (8, 9, 14) por lo que podemos afirmar que es representativa de la población caucásica (Figura 2A). Debe aclararse que los haplogrupos L y M, que presentan una baja frecuencia en nuestra población por no pertenecer a la línea caucásica (L africano, M asiático), se agruparon con O (otros, muestras que no cumplen los requisitos para incorporarlas a cualquiera de los haplogrupos definidos) para formar un grupo artificial, LMO, únicamente con fines analíticos.

Posteriormente, la población se subdividió en dos grupos en función de su motilidad, astenozoospermicos y normales, observándose una acumulación del clado HV en la población normal. El test de la  $\chi^2$  de esta distribución informó de que clados y motilidad no son factores independientes ( $\chi^2 = 9,934$  y  $p = 0,0416$ ) (Figura 2 B) y, por tanto, que la motilidad espermática depende, al menos en parte, del clado al que pertenece el individuo.



**Figura 2.** Distribución de los clados mitocondriales. A) En la población de estudio. En las 562 muestras los clados mayoritarios fueron: HV 54,4%, IWX 4,4%, JT 13,8%, KU 18,3% y LMO 9,1%. B) En subpoblaciones con fenotipo de astenozoospermia y motilidad normal, el porcentaje de HV disminuye significativamente en los astenozoospermicos ( $p < 0,05$ ). C) En subpoblaciones con fenotipo de oligozoospermia y de concentración espermática normal, no se observan diferencias estadísticamente significativas respecto a la población normal.

Obtenidos los resultados anteriores, se planteó profundizar en la relación de los clados con otro parámetro importante de calidad seminal, la concentración espermática. Con este fin la población de estudio se subdividió en dos grupos: oligozoospermicos y normales. El test de la  $\chi^2$  de la distribución de clados en estas subpoblaciones dio un valor de 0,545 con una  $p = 0,969$  por lo que se concluyó que la concentración espermática y los clados mitocondriales son factores independientes (Figura 2C).

**Dosis genómica mitocondrial y parámetros seminales**

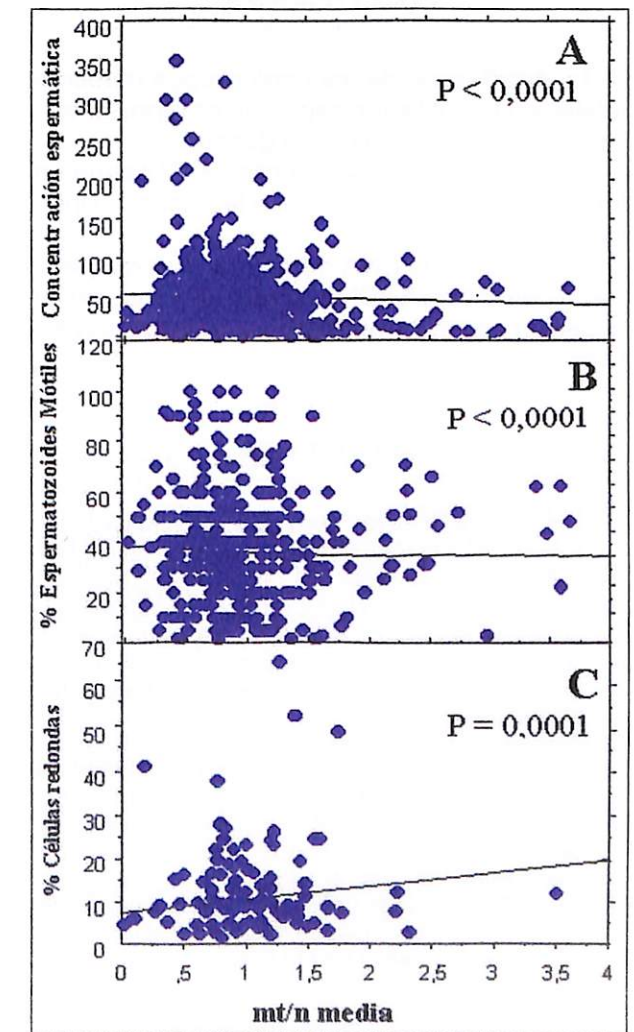
La literatura publicada y los resultados anteriores nos indujeron a considerar la dosis genómica mitocondrial como factor potencial relacionado con la calidad seminal.

En primer lugar y para eliminar posibles interrelaciones, se determinaron los niveles de DNA

mitocondrial en las muestras observándose gran variabilidad dentro del mismo clado, por lo que se concluyó que clado y dosis genómica son factores independientes ( $p > 0,05$ ) (resultados no mostrados).

Descartado el clado como factor que modifica la cantidad relativa de DNA mitocondrial, se abordó el estudio de la dosis genómica con relación a varios factores de calidad seminal, motilidad, concentración espermática, porcentaje de células redondas (células de diverso origen, entre las que predominan tipos celulares intermedios del proceso de espermatogénesis).

Los resultados obtenidos informaron de que el porcentaje de espermatozoides progresivos y la



**Figura 3.** Relación de parámetros de calidad seminal y dosis genómica. A) Concentración espermática vs ratio mtDNA/nDNA ( $p < 0,0001$ ). B) Porcentaje de espermatozoides progresivos vs ratio mtDNA/nDNA ( $p < 0,0001$ ). C) Porcentaje de células redondas vs ratio mtDNA/nDNA ( $p = 0,0001$ ).

concentración espermática correlacionan de forma positiva entre sí y negativa con la cantidad relativa de mtDNA ( $p < 0,05$ ) (Figura 3A y B). Sin embargo el porcentaje de células redondas mostró una correlación negativa con los otros parámetros (resultados no mostrados) y positiva con el contenido de mtDNA ( $p < 0,05$ ) (Figura 3C).

La interpretación de estos resultados sugiere que a lo largo de la espermatogénesis se produce, paralelamente a los cambios morfológicos, una reducción progresiva en el contenido de mtDNA de la célula. De esta forma, los espermatozoides mejor formados, los más móviles, son los que presentan el menor contenido en mtDNA.

### CONCLUSIONES

La distribución de los haplogrupos mitocondriales en la población española es representativa de la población caucásica general.

El clado mitocondrial caucásico HV aporta un fondo genético de resistencia a la astenozoospermia.

La cantidad de DNA mitocondrial, expresada como ratio mtDNA/nDNA es un índice inverso de la calidad seminal (motilidad y concentración espermática).

### BIBLIOGRAFÍA

1. POMEROL MONSENY J M. *Práctica Andrológica*. Barcelona: Editorial Masson-Salvat Medicina, 1994; 1.ª ed.
2. RUIZ-PESINI E, LAPEÑA A C, DIEZ C, PÉREZ MARTOS A, MONTOYA J, ÁLVAREZ E, DIAZ M, MONTORO L, LOPEZ-PÉREZ M J, ENRIQUEZ J A. Human mitochondrial DNA haplogroups associated with high or reduced spermatozoa motility. *Am J Hum Gen*. 2000; 67: 682-696.
3. ANDERSON S, BANKIER A T, BARRELL B G, DEBRIJN M H L, COULSON A R, DROUIN J, EPERON I C, NIERLICH D P, ROE B A, SANGER F, SCHREIER H P, SMITH A J H, STADER R, YOUNG I G. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature*. 1981; 290: 427-465.
4. GILES R E, BLANC H, CANN H M, WALLACE D C. Maternal inheritance of human mitochondrial DNA. *Proc Natl Acad Sci*. 1980; 77: 6715-6719.
5. BROWN M D, SUN F, WALLACE D C. Clustering of Caucasian Leber hereditary optic neuropathy patients containing the 11778 or 14484 mutations on an mtDNA lineage. *Am J Hum Genet*. 1997; 60: 381-387.
6. KALMAN B, LI S, CHATTERJEE D, O'CONNOR J, VOEHL M R, BROWN D M, ALDER H. Large scale screening of the mitochondrial DNA reveals no pathogenic mutations but a haplotype associated with multiple sclerosis in Caucasians. *Acta Neurol Scand*. 1999; 99: 16-25.
7. LAPEÑA A C. Haplogrupos del mtDNA y astenozoospermia humana. Tesis doctoral Universidad de Zaragoza, 1999.
8. WALLACE D C. Mitochondrial DNA sequence variation in human evolution and disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994; 91: 8739-8746.
9. TORRONI A, LOTT M T, CABELL M F, CHEN Y S, LAVERGNE L, WALLACE D C. mtDNA and the origin of Caucasians: Identification of ancient Caucasian-specific haplogroups, one of which is prone to a recurrent somatic duplication in the D-loop region. *Am J Hum Genet*. 1994; 55: 760-776.
10. TORRONI A, HUOPONEN K, FRANCALACCI P, PETROZZI M, MORELLI L, SCOZZARI R, OBINU D, SAVONTAUS M L, WALLACE D C. Classification of European mtDNAs from an analysis of three European populations. *Genetics*. 1996; 144: 1835-1850.
11. VICENT MACAULAY M R, HICKEY E, VEGA E, CRUCIANI F, GUIDA V, SCOZZARI R, BONNÉ-TAMIR B, SYKES B, TORRONI A. The Emerging Tree of West Eurasian mtDNAs: A Synthesis of Control-Region Sequences and RFLPs. *Am J Hum Genet*. 1999; 64: 232-249.
12. ANTONIO TORRONI H-J B, MACAULAY V, RICHARDS M, et al. A Signal from Human mtDNA, of Postglacial Recolonization in Europe. *Am J Hum Genet*. 2001; 69: 844-852, 2001.
13. FINNILÄ S, LEHTONEN M S, MAJAMAA S. Phylogenetic Network for European mtDNA. *Am J Hum Genet*. 2001; 68: 1475-1484.
14. TORRONI A, BANDELT H J, DURBANO L, LAHERMO P, MORAL P, SELITTO D, RENGO C, FORSTER P, SAVONTAUS M L, BONNE-TAMIR B, SCOZZARI R. mtDNA analysis reveals a major late paleolithic population expansion from southwestern to northeastern Europe. *Am J Hum Genet*. 1998; 62: 1137-1152.
15. CORINNA HERRNSTADT J L E, FAHY E, PRESTON G, TURNBULL D M, ANDERSON CH, GHOSH S S, OLEFSKY J M, FLINT BEAL M, DAVIS R E, HOWELL N. Reduced-median-network analysis of complete mitochondrial DNA coding-region sequences for the major African, Asian, and European Haplogroups. *Am J Hum Genet*. 2002; 70: 1152-1171.

## Tratamiento endoscópico de la hiperhidrosis primaria

### Endoscopic treatment of primary hyperhidrosis

Unidad de Cirugía Endoscópica del Simpático Torácico (UCEST)  
Clínica Platón. Barcelona

Callejas Pérez M. A.  
Sanmiquel Peiró J.

### RESUMEN

La hiperhidrosis primaria puede presentar una localización palmar, palmoaxilar, axilar, plantar y craneofacial. La prevalencia de esta afección se sitúa en torno al 1% de ciertas poblaciones. Los tratamientos médicos clásicos existentes pueden mejorar algo las formas muy leves pero en los casos medianos y severos solamente el tratamiento quirúrgico es satisfactorio. La aplicación de toxina botulínica es eficaz de forma temporal y puede ser una alternativa válida en ciertos casos. Sería deseable una valoración individualizada de los pacientes afectados de hiperhidrosis por un grupo multidisciplinario (dermatólogo, psicólogo, electrofisiólogo y cirujano torácico) para una indicación más precisa del tratamiento más idóneo en cada caso y momento de su vida.

**Palabras clave:** Hiperhidrosis, simpatectomía torácica por videotoroscopia, toxina botulínica.

Callejas Pérez M A, Sanmiquel Peiró J  
Tratamiento endoscópico de la hiperhidrosis primaria  
*Mapfre Medicina*, 2003; 14: 285-291

### ABSTRACT

Primary hyperhidrosis may affect the palms, palms and axillae, only axillae, the soles, palms soles and axillae and not so frequently the chroneofacial region. The prevalence of this affections is around 1%. Classical medical treatment may be useful to the less severe forms but it is usually not satisfactory. Botulinum toxin has shown a good but transient effect. The psychological approach may help some patents and the surgical option gives a definitive result for the most severe cases. A complete and multidisciplinary approach would help patients affected by hyperhidrosis. On that purpose a multidisciplinary group made by a dermatologist, a psychologist an electrophysiologist and a thoracic surgeon may provide the best answer for each patient.

**Key words:** Hyperhidrosis, thoracic sympathectomy, videothoracoscopy, botulinum toxin.

Callejas Pérez M A, Sanmiquel Peiró J  
Endoscopic treatment of primary hyperhidrosis  
*Mapfre Medicina*, 2003; 14: 285-291

### Correspondencia:

M. A. Callejas Pérez  
Clínica Platón (Fundació Privada)  
C/ Platón, 21  
08006 Barcelona  
E-mail: 7891mcp@comb.es

Fecha de recepción: 30 de marzo de 2001

Los **animales homeotermos**, entre ellos el ser humano, mantienen su temperatura dentro de unos valores constantes gracias al metabolismo energético y a mecanismos termorreguladores adicionales, entre los que se encuentra la sudación (1). Las respuestas termorreguladoras pueden ser autonómicas o conductuales; estas últimas son filogenéticamente primitivas y constituyen el principal mecanismo termorregulador en los animales poiquilotermos, cuya capacidad de regulación de temperatura corporal es reducida. Por el contrario, la respuesta autonómica sólo se da en mamíferos y aves. La capacidad de los mamíferos para mantener una temperatura corporal constante es una ventaja adaptativa que les permite realizar una actividad independiente de la temperatura ambiental (2). Aunque lo normal son volúmenes de secreción de sudor de unos 600 ml/h, en personas con un alto rendimiento físico o aclimatadas al calor, se pueden registrar tasas de secreción de sudor de hasta 2 y 3 litros/h. De los tres tipos de glándulas sudoríparas que existen en la piel: **ecrinas, apocrinas y apoecrinas**, son las primeras las que poseen mayor interés neurobiológico al tener como función principal la termorregulación. Las glándulas sudoríparas apocrinas segregan un fluido denso, rico en proteínas y mucopolisacáridos que puede tener por finalidad la comunicación olfativa (3), si bien en muchos mamíferos puede tener un papel termorregulador durante el ejercicio físico o con temperaturas ambientales elevadas (4, 5). Existe una enorme variabilidad individual y regional en la densidad y tamaño de las glándulas sudoríparas, siendo las ecrinas menores que las apocrinas (6, 7). En el ser humano, las glándulas sudoríparas ecrinas se encuentran distribuidas por toda la piel a excepción de los labios menores, clitoris, labios, área circumanal y canal del oído externo, en un número total que oscila entre los dos y cuatro millones (8). Las glándulas apocrinas se distribuyen por todo el cuerpo de los animales con pelo asociadas a los folículos pilosos y las glándulas sebáceas (9), siendo en el ser humano únicamente localizables en las axilas, pezones, perineo, área circumanal y conducto auditivo externo. Las glándulas apoecrinas muestran unas características intermedias entre las ecrinas y las apocrinas y coexisten con éstas en las axilas; derivan de las ecrinas y son funcional y farmacológicamente diferentes de éstas (10). Si bien la sudación de un área cutánea restringida puede inducirse mediante el calentamiento local de esta zona, la sudación generalizada se activa ante estímulos térmicos y está regulada por órdenes centrales provenientes del hipotálamo; sin embargo, las glándulas sudo-

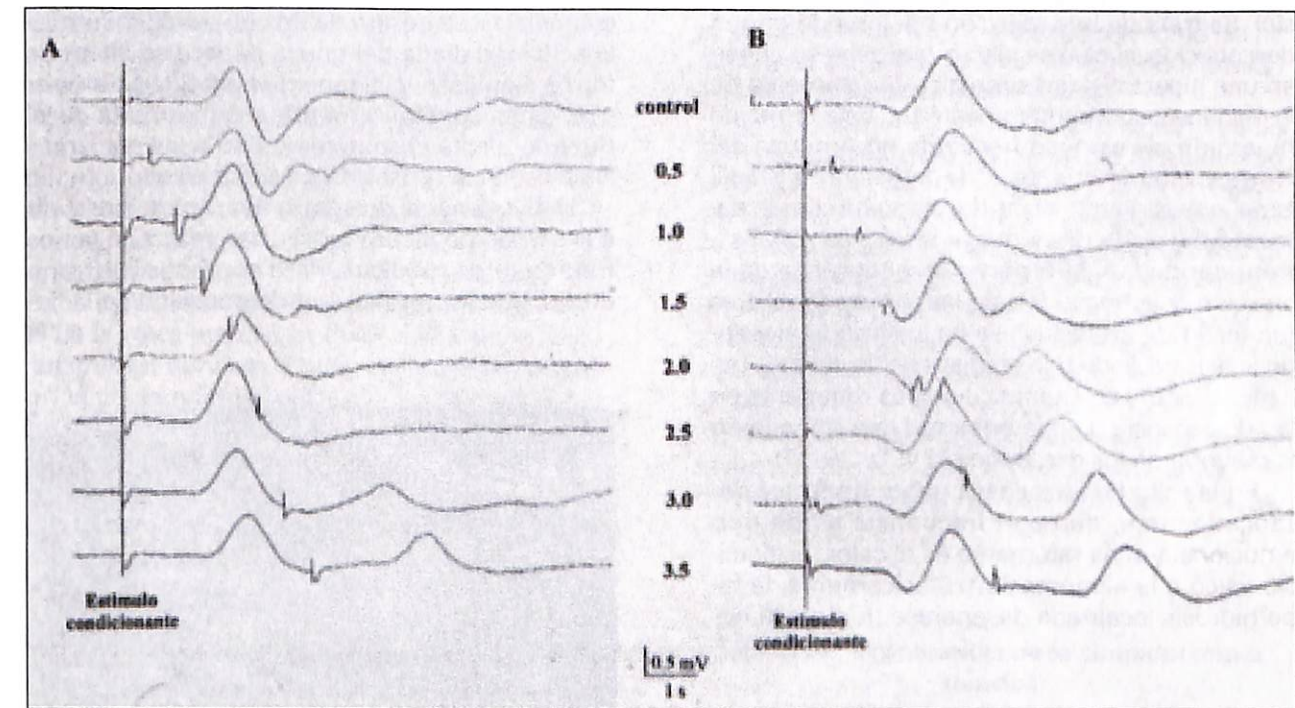
riparas de ciertas áreas cutáneas como las palmas de las manos, las plantas de los pies, las axilas y la región craneofacial se muestran especialmente sensibles a estímulos emocionales (11). El sistema nervioso vegetativo regula la actividad sudomotora mediante los receptores colinérgicos existentes en las glándulas sudoríparas. Las estructuras nerviosas que soportan este control comprenden las vías termoaférentes, los núcleos hipotalámicos y bulbares y las vías eferentes simpáticas. El creciente interés por el estudio de la función sudomotora es paralelo a la atención que despiertan actualmente las enfermedades asociadas al sistema nervioso autónomo. El interés de la evaluación de la función sudomotora radica en que puede realizarse de forma no invasiva y con métodos sencillos. La evaluación de la actividad sudomotora es actualmente de gran utilidad para el diagnóstico y seguimiento de las disfunciones del sistema nervioso simpático y permite estudiar un amplio circuito autonómico, convirtiendo a los tests sudomotores en un excelente complemento de otras pruebas clínicas más frecuentemente empleadas en la evaluación del sistema nervioso autónomo como son los tests cardiovasculares (12). Dentro de las alteraciones de la función sudomotora, la hiperhidrosis ha adquirido una gran importancia, debido a que hoy en día es posible su resolución definitiva mediante cirugía endoscópica transtorácica. En cada caso, es posible evaluar la alteración, mediante pruebas apropiadas, y determinar la severidad y el origen de la patología.

Son numerosas las técnicas utilizadas para registrar la actividad de las glándulas sudoríparas: técnicas colorimétricas, evaporimétricas, con materiales plásticos o silicona, y los métodos electrofisiológicos. Entre las técnicas colorimétricas, el método del almidón yodado es el más utilizado y consiste en impregnar la superficie de la piel con una tintura alcohólica de yodo que, una vez seca, se espolvorea con almidón. La mezcla de esta preparación con el sudor produce una decoloración del yodo, lo cual permite identificar visualmente las gotas de sudor como puntos azules marráceos en la piel que indican la localización de las glándulas sudoríparas secretoras. Las técnicas evaporimétricas se utilizan para evaluar la tasa o volumen de sudoración, basándose en los cambios de presión parcial de vapor de agua en una cámara cerrada. Existen también colectores de sudor realizados en materiales impermeables que permiten, una vez adheridos a la piel, recoger el sudor secretado en una superficie cutánea delimitada. La determinación de la actividad sudomotora mediante materiales plásticos o silicona se ha mostrado como la mejor por su fácil reali-

zación, mayor resolución y duración de los registros, que pueden ser almacenados durante meses o años sin apenas sufrir deterioro. Esta técnica consiste en extender el material en estado fluido por la superficie de la piel, de forma que, la secreción de sudor por parte de las glándulas sudoríparas deforma el material produciendo unas impresiones permanentes cuando éste se endurece. Las impresiones, que coinciden con el número de glándulas sudoríparas activas, pueden ser contadas mediante amplificación, bien sea proyectadas una vez fotografiadas o con la ayuda de una lupa binocular. Los **métodos electrofisiológicos** para la evaluación de la actividad sudomotora nos mide los cambios en la resistencia eléctrica de la superficie cutánea debidos a la actividad secretora de las glándulas sudoríparas. Normalmente, la estimulación es de tipo eléctrico y la respuesta se registra con electrodos cutáneos aplicados sobre la superficie dorsal de la mano. La hiperhidrosis palmar puede ser la consecuencia de una disfunción en los centros reguladores de la sudoración. El es-

tudio de respuesta sudomotora simpática cutánea (RSSC) es uno de los métodos de evaluación funcional de los circuitos reflejos de la sudoración (13-15) (Figura 1).

La hiperhidrosis o producción excesiva de sudor puede ser sistémica; es decir, generalizada de toda la superficie corporal, o localizada en áreas cutáneas específicas. La **hiperhidrosis generalizada o sistémica** (Tabla I) se observa en una amplia gama de enfermedades: embarazo, obesidad, menopausia, ansiedad, hipertiroidismo, feocromocitoma, tumor carcinoide, así como en diferentes trastornos dermatológicos como el vitiligo, la paquidermoperiostosis, la epidermolisis bullosa, etc. Una lesión estructural del sistema nervioso simpático puede causar anomalías de la sudación. Los tumores de la corteza cerebral, los ictus, o las infecciones pueden producir una hiperhidrosis contralateral. Las enfermedades de la médula espinal (siringomielia, lesión medular, tabes) pueden dar lugar a áreas segmentarias de hiperhidrosis localizada. Muchos productos químicos



**Figura 1.** Respuesta sudomotora simpática cutánea (RSSC) registrada en la palma de la mano derecha en un sujeto control (A) y en uno con hiperhidrosis palmar esencial (B).

En el trazo superior de cada gráfico (control) se aplica un estímulo eléctrico único en el nervio mediano derecho, que genera una RSSC de características similares tanto en el sujeto control como en el paciente. En los trazos siguientes se aplican dos estímulos eléctricos de la misma intensidad. El primero de ellos, o estímulo condicionante, se aplica en el punto correspondiente al cursor vertical. El segundo, o estímulo test, se aplica en el punto marcado por un artefacto y con el intervalo de tiempo (expresado en segundos) indicado en el centro de la figura para cada trazo. Obsérvese que el estímulo test no genera ninguna respuesta en el sujeto control hasta un intervalo de 3,0 segundos, mientras que en el paciente, la respuesta al estímulo test aparece ya claramente a un intervalo de 1,5 segundos.

**TABLA I. Etiología de la hiperhidrosis sistémica o generalizada**

- Embarazo, obesidad, menopausia.
- Ansiedad, feocromocitoma, hipertiroidismo, tumor carcinoide.
- Vitíligo, epidermolisis ampollar, paquidermoporiostosis.
- Tumores de la corteza cerebral y AVC.
- Enfermedades médula espinal (lesión medular, sirigomelia, tabes).
- Alcohol, opiáceos, ingesta crónica Hg y As.

pueden causar sudación, ya sea durante estados de abstinencia (alcohol, opiáceos) ya durante su consumo (alcohol, algunos antidepresivos tricíclicos). La ingesta crónica de mercurio o arsénico puede causar también una sudación excesiva.

La **hiperhidrosis localizada o emocional** (Tabla II) es desencadenada por estímulos estresantes y afecta fundamentalmente a las palmas de las manos, plantas de los pies, axilas y región cráneo facial. Se trata de una afección benigna de origen desconocido, si bien se piensa que tiene su origen en una hiperactividad simpática con aumento de la respuesta sudomotora periférica. Esta forma de hiperhidrosis es poco frecuente en América del Norte y muy frecuente en lugares como Brasil, Israel o Asia donde su incidencia se ha cifrado entre el 0,6 y el 1% de ciertas poblaciones (16). Esta irregularidad en la repartición geográfica de la afección, y la frecuencia de las formas familiares (un tercio de los casos), se ha justificado alegando la existencia de una predisposición étnica o genética. Debuta en la infancia y más raramente en la adolescencia o en la pubertad persistiendo en la mayoría de los casos toda la vida (16, 17).

En la mitad de los casos existe un factor desencadenante, que con frecuencia es de tipo emocional y más raramente es el calor, el ejercicio físico o la alimentación. Clásicamente, la hiperhidrosis localizada desaparece durante la no-

**TABLA II. Hiperhidrosis localizada o emocional**

- Palma de las manos.
- Planta de los pies.
- Axilas.
- Región cráneo facial.

che, pero en algunas series hay persistencia nocturna en un 20% de los casos. Es una afección simétrica y en el 50% de los casos afecta a las manos y las axilas conjuntamente, más raramente sólo las axilas o las manos. Las **formas plantares** generan infecciones locales, bromidrosis y ampollas que deterioran los calcetines y el calzado además de desprender un olor desagradable. La **hiperhidrosis axilar** origina humedecimiento, manchado y deterioro de la ropa así como mal olor. Los tratamientos tópicos pueden mejorarla pero no consiguen eliminarla en la mayoría de los casos. Sin duda, la **hiperhidrosis palmar** es la más problemática desde el punto de vista social y la que es más motivo de consulta especializada (Figura 2). Las formas graves pueden representar un verdadero problema en casos de políticos, representantes, dependientes, relaciones públicas, deportistas, arquitectos, dibujantes, diseñadores, pintores, obreros manuales, etc. Algunos pacientes se vuelven retraídos, evitan dar la mano y si lo hacen se la limpian previamente con su propia ropa. Las formas palmares se acompañan de frialdad y palidez de las manos y eventualmente puede aparecer edema en los dedos. La hiperhidrosis cráneo facial se desarrolla tras un estrés mínimo y la actividad diaria del que la padece se altera de forma significativa al tener la necesidad de tener que estar constantemente secándose la cara. Cuando afecta al sexo femenino a las pacientes les dificulta la utilización de cosméticos.

Habitualmente, los pacientes, antes de acudir a la unidad de hiperhidrosis, han realizado varios tratamientos médicos. Para combatir la bromidrosis, que se produce por degradación de la flo-

**Figura 2.** Hiperhidrosis palmar severa.

ra bacteriana local, se deben evitar las fibras sintéticas en las ropas que estén en contacto con la piel y son útiles los desinfectantes locales y los antibióticos tópicos. Los anticolinérgicos por vía general han sido progresivamente abandonados por sus efectos secundarios (visión borrosa, sequedad de boca y retención urinaria). El cloruro de aluminio hexahidratado en solución alcohólica es la sustancia más utilizada en la hiperhidrosis axilar pero es irritante y su eficacia inconstante. El glutaraldehído, el ácido tánico y la formalina al 1% son también eficaces pero se acompañan de hiperpigmentación muy manifiesta y sólo se pueden utilizar de forma intermitente. La ionoforesis o iontoforesis es un tratamiento transcutáneo que moviliza los iones sodio de una solución acuosa mediante una corriente eléctrica que penetra en las glándulas sudoríparas y origina su reposo temporal según un mecanismo no bien conocido. Se requieren de tres a seis sesiones por semana y los resultados son dosis-dependientes y limitados en el tiempo por lo que en las formas severas los pacientes se desaniman y dejan el tratamiento (16).

La **toxina botulínica** la produce un bacilo anaerobio (*Clostridium botulinum*) y acabó con la industria conservera entre los años 20 y 30. Actualmente es una de las armas bacteriológicas más temidas pero, sin embargo, tiene utilidad médica. Desde 1989, el tipo A de esta toxina se utiliza para el tratamiento de ciertos problemas neurológicos. Algunas de las indicaciones más frecuentes son: el estrabismo, el blefaroespasma, la distonía cervical, las arrugas de expresión y patas de gallo, la fisura anal y la acalasia. Su mecanismo de acción consiste en una **denervación química** al nivel de la placa motora; es decir, un **bloqueo de la transmisión nerviosa** a nivel del músculo tratado con la consiguiente relajación localizada. Dado que la toxina botulínica bloquea también las terminaciones nerviosas responsables del estímulo de las glándulas sudoríparas se utiliza con éxito en el tratamiento de la hiperhidrosis localizada. Se inyecta subcutánea y diluida. Los efectos empiezan a notarse entre los dos y los cuatro días y la sintomatología remite en una semana pero reaparece al cabo de unos meses (18). Al no afectar el nervio en su cadena no produce hiperhidrosis compensadora, no requiere baja laboral ni ingreso hospitalario, tampoco necesita anestesia general y las molestias postoperatorias son mínimas. El único inconveniente de ésta es la falta de perpetuidad de la misma.

El **tratamiento quirúrgico** está indicado en las formas severas palmares o palmoaxilares y en las cráneo faciales y consiste en una simpatectomía torácica bilateral por videotoroscopia. El acceso

endoscópico a la cadena simpática lo realizó Kuz por primera vez mediante un toracoscopio en 1954. En esta última década el desarrollo tecnológico de la llamada «cirugía de acceso mínimo» en el tórax ha abierto, sin duda, una nueva dimensión a la cirugía torácica y hoy en día, los procedimientos videotoroscópicos pueden aplicarse a una amplia variedad de problemas torácicos (19). Las cámaras de videotoroscopia ofrecen una excelente visión, magnificada, de las estructuras intratorácicas y generalmente son necesarias entre tres y cinco incisiones en el tórax. Las ventajas postoperatorias más importantes son la disminución del dolor y de la demanda analgésica así como la mínima alteración de la función respiratoria (responsable de la baja incidencia de neumonía y atelectasia lobar postoperatoria). También, el tiempo de recuperación es más corto y, por tanto, la repercusión socioeconómica es también menor. Finalmente, conlleva también un resultado estético y funcional mejor (20, 21).

Este desarrollo de la videotoroscopia ha propiciado el aumento de simpatectomías torácicas realizadas por esta técnica (22-27) para diferentes afecciones, como muestra la Tabla III. Pero su mayor utilización ha sido en el tratamiento de las hiperhidrosis severas del miembro superior debido a su gran efectividad (95%) (28-30).

La duración media de la hospitalización es de 24 horas y el 70% de los pacientes reanudan su actividad profesional en una semana y su actividad deportiva en quince días. Los resultados a largo plazo son igualmente satisfactorios (31,32). La mortalidad es nula y la morbilidad escasa. La incidencia de síndrome de Horner varía según la literatura, entre el 0 y el 9,7% y es transitorio si no hay lesión del ganglio estrellado. El principal efecto secundario de la simpatectomía torácica es la redistribución de la transpiración en el resto del cuerpo (cara, tronco o extremidades) cuya incidencia varía entre un 48 y un 68% de los casos.

**TABLA III. Indicaciones de la simpatectomía torácica**

- Hiperhidrosis primaria localizada.
- Enrojecimiento facial.
- Vasculopatías periféricas (enfermedad de Raynaud).
- Distrofia simpática refleja.
- Enfermedad coronaria avanzada.
- Taquiarritmias con síndrome QT largo.

Se ha relacionado la aparición de esta hipersudoración compensadora con la extensión de la simpatectomía y por ello se aconseja limitarla al segundo ganglio en los casos de hiperhidrosis exclusivamente palmares. Esta hipersudoración compensadora es totalmente imprevisible y su fisiopatología es desconocida. Aparece en los seis primeros meses tras la intervención y puede desaparecer espontáneamente o persistir permanentemente.

Los fracasos o recidivas tras simpatectomías se observan hasta en un 5% de los pacientes y normalmente se atribuyen a exéresis ganglionares insuficientes (variaciones anatómicas) más que a una posible regeneración nerviosa del sistema simpático. Cuando esto ocurre, se puede tratar mediante resimpatectomía «en bloque» con un índice de éxitos de más del 90%.

En la anamnesis y examen preoperatorio es importante investigar antecedentes de enfermedades o cirugía previa pleuropulmonar y también valorar adecuadamente los exámenes preoperatorios, sobre todo la radiografía de tórax posteroanterior y lateral. Nosotros realizamos la simpatectomía torácica bilateral por videotoroscopia en un solo acto quirúrgico, bajo anestesia general e intubación selectiva y la llevamos a cabo con el paciente en decúbito lateral con rotación anterior y brazo en abducción. Sistemáticamente realizamos un bloqueo intercostal múltiple para mejor control del dolor postoperatorio.

La presencia de sínfisis pleural puede hacer muy difícil o imposible el procedimiento endoscópico, motivo por el cual, entre otros, se debe tener siempre la posibilidad de efectuar una toracotomía. Normalmente realizamos dos accesos en cada hemitórax (de 2,5 y 5 mm). A través de uno de ellos seccionamos los ganglios simpáticos correspondientes al área de la hiperhidrosis. La exéresis o destrucción de los ganglios simpáticos torácicos segundo y tercero es suficiente para tratar la hiperhidrosis palmar; pero el de T4 es necesario en los casos de hiperhidrosis axilar.

Para el control intraoperatorio de la eficacia de la cirugía colocamos sistemáticamente un pulsioxímetro en la mano en la que se está realizando la simpatectomía para el control y registro de las modificaciones en la onda del pulso. Un incremento en la amplitud de la onda del pulso tras la sección de T2 superior a 5 mm es demostrativo. Asimismo, colocamos un sensor de temperatura en la eminencia tenar de la extremidad superior del lado a intervenir con lo que cuantificamos intraoperatoriamente la elevación de temperatura de la extremidad y objetivamos la efectividad de la exéresis ganglionar.

## BIBLIOGRAFÍA

- VILCHES J J, CEBALLOS D, VERDU E, NAVARRO X. Changes in mouse sudomotor function and sweat gland innervation with ageing. *Auton Neurosci*. 2002; 95: 80-87.
- BRÜCK K. Thermal balance and the regulation of body temperature. En: R F Schmidt, G Thews (eds), *Human physiology*. Berlín: Springer-Verlag, 1989; 624-644.
- BLAZQUEZ N B, LONG S E, MAYHEW T M, PERRY G C, PRECOTT N J, WATHES C. Rate of discharge and morphology of sweat glands in the perineal, lumbodorsal and scrotal skin of cattle. *Res Vet Sci*. 1994; 57: 277-284.
- DAWSON T J, ROBERTSHAW D, TAYLOR C R. Sweating in the kangaroo: a cooling mechanism during exercise, but not in the heat. *Am J Physiol*. 1974; 227: 494-498.
- JENKINSON D M, MONTGOMERY I, ELDER H Y. The ultrastructure of the sweat glands of the ox, sheep and goat during sweating and recovery. *J Anat*. 1979; 129: 117-140.
- RANDALL W C. Quantitation and regional distribution of sweat glands in man. *J Clin Invest*. 1946; 25: 761-767.
- SATO K, SATO F. Individual variations in structure and function of human eccrine sweat glands. *Am J Physiol*. 1983; 245: 203-208.
- SATO K, KAN W H, SAGA K, SATO K T. Biology for sweat glands and their disorders. I. Normal sweat gland function. *J Am Acad Dermatol*. 1989; 20: 537-565.
- JOHNSON K G. Sweat storage as a factor influencing sweat discharge in sheep. *J Physiol*. 1973; 235: 523-534.
- SATO K, LEIDAL R, SATO F. Morphology and development of an apoeccrine sweat gland in human axillae. *Am J Physiol*. 1987; 252: 166-180.
- APPENZELLER O. Temperature regulation. En: O Appenzeller (ed), *The autonomic nervous system*. Amsterdam: Elsevier, 1990; 35-140.
- VITA G, PRINCI P, CALABRO R, TOSCANO A, MANNA L, MESSINA C. Cardiovascular reflex test. Assessment of age-adjusted normal range. *J Neurol Sci*. 1986; 75: 263-274.
- KAO M C, TSAI J C, HSIAO Y Y, CHIU M J. Autonomic activities in hyperhidrosis patients before, during, and after endoscopic laser sympathectomy. *Neurosurgery*. 1994; 34: 262-268.
- REX L, CLAES G, DROTT C H, PEGENIUS G, ELAM M. Vasomotor and sudomotor function in the hand after thoracoscopic transection of the sympathetic chain: implications for choice of therapeutic strategy. *Muscle & Nerve*. 1998; 21: 1486-1492.
- CHEN H J, CHENG M H, LIN T K, CHEE E Y. Recording of pre- and postoperative sympathetic skin response in patients with palmar hyperhidrosis. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1995; 64: 214-220.
- LÉSECHE G, NICOLET J, ANDREASSIAN B. Traitement de l'hyperhidrose primitive des membres supérieurs par sympathectomie endoscopique transthoracique. *La Presse Médicale*. 1995; 24: 1569-1573.
- LAMBERT D. Traitement des hyperhidroses. *Les Nouvelles Dermatologiques*. 1996; 15: 142-143.
- NAUMANN M, HOFMANN U, BERGMANN I, HAMM H, TOYKA K V, REINERS K. Focal hyperhidrosis. Effective treatment with intracutaneous botulin toxin. *Arc Dermatol*. 1998; 134: 301-304.
- LANDRENEAU R J, MAC M J, HAZELRIGG S R, et al. Video-assisted thoracic surgery: basic technical concepts and interscostal approach strategies. *Ann Thorac Surg*. 1992; 54: 800-807.
- EDMONDSON R A, BANERJEE A K, RENNIE J A. Endoscopic transthoracic sympathectomy in the treatment of hyperhidrosis. *Ann Surg*. 1992; 215: 289-293.
- JOSEPHS L G, MENZOIAN J O. Technical consideration in endoscopic cervicothoracic sympathectomy. *Arch Surg*. 1996; 131: 355-359.
- WETTERVIK C, CLAES G, DROTT C, et al. Simpatectomía endoscópica transthorácica como tratamiento de la angina intensa. *The Lancet (ed esp)*. 1995; 26: 359-360.
- TEDORIYA T, SAKAGAMI S, UEYAMA T, THOMPSON L, HETZER R. Influences of bilateral endoscopic transthoracic sympathectomy on cardiac autonomic nervous activity. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999; 15: 194-198.
- LEE L S, LIN C C, NG S M, AU C F. The haemodynamic effect of thoracoscopic cardiac sympathectomy. *Eur J Surg*. 1998; 164 (Suppl): 37-38.
- DI LORENZO N, SICA G S, SILERI P, GASPARI A L. Thoracoscopic sympathectomy for vasospastic diseases. *J Soc Laparoendosc Surg*. 1998; 2: 249-253.
- MOODLEY J, SINGH B, SHAIK A S, HAFEEJEE A, RUBIN J. Thoracoscopic splanchnicectomy: pilot evaluation of a simple alternative for chronic pancreatic pain control. *World J Surg*. 1999; 23: 688-692.
- BONJER H J, HAMMING J F, DU BOIS NA J J, VAN URK H. Advantages of limited thoracoscopic sympathectomy. *Surg Endosc*. 1996; 10: 721-723.
- JOHNSON J P, OBASI C, HAHN M S, GLATLEIDER P. Endoscopic thoracic sympathectomy. *J Neurosurg*. 1999; 91(1 Suppl): 90-97.
- O'RIORDAIN D S, MAHER M, WALDRONN D J, O'DONOVAN B, BRANDY M P. Limiting the anatomic extent of upper thoracic sympathectomy for primary palmar hyperhidrosis. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*. 1993; 176: 151-154.
- NOPPEN M, HERREGODTS P, D'HASESE J, D'HAENS J, VINCKEN W. A simplified T2-T3 thoracoscopic sympatholysis technique for the treatment of essential hyperhidrosis: short-term results in 100 patients. *Journal of Laparoendoscopic Surgery*. 1996; 6: 151-159.
- HERBST F, PLAS E G, FHGGER R, et al. Endoscopic thoracic sympathectomy for primary hyperhidrosis of the upper limbs: A critical analysis and long-term results of 480 operations. *Ann Surg*. 1994; 220: 86-90.
- HASHMONAI M, KOPELMAN D, KEIN O, SCHEIN M. Upper thoracic sympathectomy for primary palmar hyperhidrosis: long-term follow-up. *Br J Surg*. 1992; 79: 268-271.

# Leiomioma intraóseo pélvico

## Intraosseous leiomyoma of the pelvis

<sup>1</sup> Servicio de Traumatología

Centro Asistencial FREMAP Madrid-2

<sup>2</sup> Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica II  
Hospital Universitario 12 de Octubre

<sup>3</sup> Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica  
Hospital Fundación Alcorcón

Pastor García S.<sup>1</sup>

Calzada Expósito V.<sup>2</sup>

García Lázaro F. J.<sup>2</sup>

Checa García A.<sup>3</sup>

Salgado López M. E.<sup>2</sup>

### RESUMEN

Se presentan un caso clínico de un leiomioma intraóseo del hueso ilíaco derecho en una mujer de 28 años. El diagnóstico se llevó a cabo mediante estudio histológico, inmunohistoquímico y ultraestructural. Hay que destacar la rareza de la localización intraósea de este tipo de tumores. Es la primera descripción de un leiomioma intraóseo en pelvis.

**Palabras clave:** Leiomioma, leiomioma intraóseo, tumor óseo, tumor óseo benigno.

Pastor García S, Calzada Expósito V, García Lázaro F J, Checa García A, Salgado López M E  
Leiomioma intraóseo pélvico  
Mapfre Medicina, 2003; 14: 292-295

### ABSTRACT

We report a rare case of a leiomyoma of the right iliac bone in a 28 year old woman. The diagnosis was made through an histological, immunohistological and ultrastructural studies. It is necessary to underline rarity of this kind of tumours in this specific intraosseous site. To our knowledge this is the first description of a leiomyoma intraosseous in pelvis.

**Key words:** Leiomyoma, intraosseous leiomyoma, bone tumour, benign bone tumour.

Pastor García S, Calzada Expósito V, García Lázaro F J, Checa García A, Salgado López M E  
Intraosseous leiomyoma of the pelvis  
Mapfre Medicina, 2003; 14: 292-295

**Correspondencia:**  
Santiago Pastor García  
C/ Celeste, 11  
28043 Madrid

**Fecha de recepción:** 20 de junio de 2001

### INTRODUCCIÓN

Los leiomiomas constituyen el 70-80% de los tumores mesenquimales benignos. Es un tumor benigno que deriva del músculo liso, y su localización corresponde a la distribución de éste en el cuerpo. Las localizaciones más frecuentes de esta lesión se describen en útero, tracto gastrointestinal y piel. Los leiomiomas intraóseos son extremadamente raros, y derivan del músculo liso de los vasos sanguíneos del hueso. Existen muy pocos casos de leiomiomas intraóseos descritos en la literatura, siendo los de localización axial excepcionales.

### CASO CLÍNICO

Mujer de 28 años que acudió al Servicio de Urgencias por presentar episodios de lumbociatalgia derecha de ocho años de evolución, presentando en los seis últimos meses dolor localizado a nivel de región sacroilíaca derecha, no irradiado, de predominio nocturno, que se aliviaba parcialmente con la marcha. Presentaba contractura muscular lumbar. El resto de la exploración clínica era normal.

El estudio radiológico (Figura 1) evidenció una lesión lítica con reacción esclerosa periférica con septos en su interior, de 4,5 cm de diámetro máximo superior, en borde superomedial de cresta ilíaca derecha (en las proximidades de la articulación sacroilíaca). Los estudios hematológicos y bioquímicos y la gammagrafía ósea con Tc 99 fueron normales. El CT mostró una lesión lítica con borde escleroso, ligeramente insuficiente en

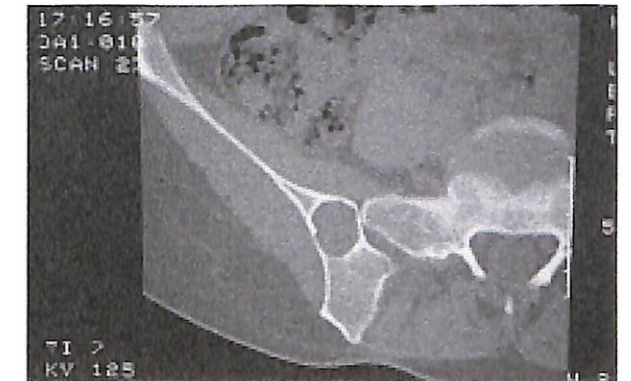


**Figura 1.** Estudio radiológico: lesión lítica localizada en cresta ilíaca derecha.

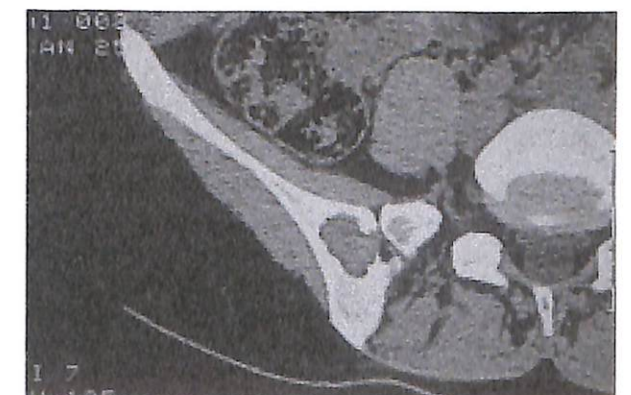
hueso ilíaco derecho, con rotura de la cortical en el borde medial y superior con afectación de la articulación sacroilíaca (Figuras 2 y 3). No se observó lesión de partes blandas adyacentes.

Finalmente se procedió al curetaje de la lesión, con aporte de autoinjerto de hueso esponjoso procedente de la cresta ilíaca contralateral. En el acto quirúrgico se realizó una ventana cortical, observando una lesión lítica de 4 x 3 x 3 cm, de paredes muy esclerosas y con un contenido de tejido gris muy friable. La lesión presentaba en su pared medial una alteración en la continuidad de la cortical, existiendo una pequeña comunicación entre la cavidad y la articulación sacroilíaca.

El estudio histopatológico reveló un tumor mesenquimal benigno intraóseo con proliferación de células fusiformes. El estudio inmunohistoquímico mostró una neoformación fusocelular con fenotipo muscular liso-miofibroblástico: queratina 8 (-), vimentina (+), actina 1A4 (+), desmina (-) en



**Figura 2.** CT: lesión lítica con borde escleroso en hueso ilíaco derecho.



**Figura 3.** CT: rotura de la cortical en el borde medial y superior, con afectación de la articulación sacroilíaca.

general, alguna célula aislada ES (+), S-100 (-), CD34 (-), factor VIII (-), colágeno IV (+) célula a célula. En el estudio ultraestructural se observaba una proliferación de células fusiformes con un amplio citoplasma, conteniendo éste focalmente filamentos finos con cuerpos densos y algún cuerpo de Luse; en resumen, los rasgos ultraestructurales eran compatibles con diferenciación hacia músculo liso. Todos estos estudios confirmaron el diagnóstico de leiomioma intraóseo.

A los cinco años de seguimiento, la paciente se encontraba asintomática, sin presentar evidencias de recidiva (Figura 4).

## DISCUSIÓN

El leiomioma, la lesión más benigna dentro de los tumores de músculo liso, está formado por acúmulos de células musculares lisas bien diferenciadas con cantidades variables de fibroblastos. Existen tres tipos: cutáneo, genital y vascular o angioleiomioma, que se caracteriza por ser generalmente un nódulo doloroso, subcutáneo, localizado la mayoría de las ocasiones en extremidades inferiores. La localización intraósea de los leiomiomas es extremadamente rara. Son pocos los casos descritos en la literatura y la mayoría de ellos se localizan a nivel mandibular (1-7). Shields y cols. (8) presentan un caso de un leiomioma intraóseo localizado en el techo orbitario en un niño de tres meses. Tomoda e Iyama (9) describen un angioleiomioma a nivel de tibia proximal en una mujer de 64 años. Braun y cols. (10) describen un leiomioma intraóseo a nivel del cuello femoral en una mujer de 54 años, como una rara manifestación extraperitoneal no metastásica de una leiomiomatosis peritoneal diseminada. Gatti y cols. (11) describen lesiones óseas de naturale-

za leiomiomatosa a nivel de las vértebras C2, D6 y D10 en el seno de una leiomiomatosis en una mujer de 56 años. El leiomioma intraóseo deriva de la túnica media de los vasos sanguíneos del hueso. Duhig y Ayer (12) sugieren que el leiomioma vascular representa un paso entre el hemangioma y el leiomioma sólido, a través del proceso de proliferación continua de músculo liso.

El dolor es el síntoma más frecuente, sobre todo en los localizados a nivel de extremidades, mientras que a nivel cefálico normalmente sólo se aprecia el aumento de tamaño. Los mecanismos precisos de la producción del dolor en el leiomioma permanecen oscuros. Duhig y Ayer (12) establecieron que la degeneración mixomatosa resultante de la contracción de los vasos del tumor podría asociarse con el dolor. Enzinger y Weiss (13) señalaron la existencia de fibras nerviosas. Fox y cols. (14) identificaron inmunohistológicamente fibras nerviosas entre la cápsula y el intersticio del angioleiomioma. Tomoda e Iyama (9) describen estas fibras nerviosas y los cambios focales mixomatosos.

El diagnóstico diferencial incluye otros tumores óseos con células fusiformes, como el neurinoma y el neurofibroma (asociado ocasionalmente con la enfermedad de von Recklinghausen) y el fibrohistiocitoma. Las técnicas inmunohistoquímicas son útiles para diferenciarlos. Es importante la diferenciación con el leiomiomasarcoma, ya que la malignidad es difícil de establecer en los tumores derivados del músculo liso. Por lo general, la actividad mitótica ha demostrado ser el criterio más fidedigno, mientras que la existencia de atipias y necrosis juega un papel secundario. Una tumoración determinada sin evidencia citológica de mitosis o sólo con escasas mitosis tiene todas las posibilidades de ser un leiomioma, mientras que otra con números superiores de mitosis es probable que sea maligno. En el leiomioma de partes blandas o en el retroperitoneal, un índice mitótico de 1-4 por diez campos microscópicos a gran aumento indica potencial de malignización; en el leiomioma uterino el límite es de 5-9 mitosis por diez campos microscópicos a gran aumento.

El tratamiento de elección del leiomioma intraóseo consiste en la resección local con o sin aporte de injerto (5, 9), tras ésta la recidiva es rara. Una alternativa es el curetaje de la lesión con aporte de injerto (10). En nuestro caso, dado el tamaño y la localización del tumor, con afectación de la articulación sacroilíaca, decidimos realizar un curetaje de la lesión con aporte de autoinjerto de hueso esponjoso.

Nosotros presentamos un leiomioma intraóseo, lesión extremadamente rara, con una loca-

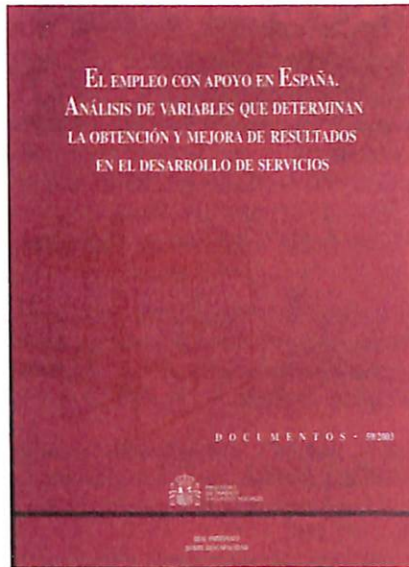
lización excepcional: a nivel del hueso ilíaco derecho, en las proximidades de la articulación sacroilíaca. Este es el primer caso descrito de un leiomioma intraóseo en pelvis. En la literatura consultada por nosotros no aparecen casos con dicha localización.

## BIBLIOGRAFÍA

1. RHATIGAN R M, KIM Z E. Leiomyoma arising adjacent to a maxillary tooth socket: an intraosseous leiomyoma presenting as an odontogenic lesion. *South Med J.* 1976; 69 (4): 493-494.
2. GOLDBLATT L I, EDESESS R B. Central leiomyoma of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1977; 43 (4): 591-597.
3. MCMILLAN M D, FERGUSON J W, KARDOS T B. Mandibular vascular leiomyoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985; 62 (4): 427-433.
4. RAFFAINI M, BAGGI M T, BOZETTI A, SESENNA E, GABRIELLI M. Mandibular leiomyoma in an infant: report of a case. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1990; 19: 367.
5. MACLEOD S P R, MITCHELL D A, MILLER I D. Intraosseous leiomyoma of the mandible: report of a case. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1993; 31 (3): 187-188.
6. LOYOLA A M, ARAUJO N S, ZANETTA-BARBOSA D, MENDES V C, JORDAO-SILVA C, BITTAR T O. Intraosseous leiomyoma of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999; 87 (1): 78-82.
7. MONTGOMERY E, SPEIGHT P M, FISHER C. Myofibromas presenting in the oral cavity: a series of 9 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000; 89 (3) 343-348.
8. SHIELDS C L, HUSSON M, SHIELDS J A, MERCADO G, EAGLE R D Jr. Solitary intraosseous infantile myofibroma of the orbital roof. *Arch Ophthalmol.* 1998; 116 (11): 1528-1530.
9. TOMODA K, IYAMA K. A case of intraosseous angioleiomyoma. *Acta Orthop Scand.* 1992; 63 (5): 568-570.
10. BRAUN W, KOTTER A, KUNDEL K, WIEDEMANN M, WAGNER T. Intraosseous leiomyoma of the neck of the femur. A case report. *Int Orthop.* 1994; 18 (1): 47-49.
11. GATTI J, MORVAN G, HENIN D, ABOULKER J, NAHUM H, GLOWINSKI J. Leiomyomatosis metastasizing to the spine. A case report. *J Bone Joint Surg Am.* 1983; 65-A (8): 1163-1165.
12. DUHIG J T, AYER J P. Vascular leiomyoma: a study of sixty one cases. *Arch Pathol.* 1959; 68: 424-430.
13. ENZINGER F M, WEISS S W. Benign tumors of smooth muscle. In: *Soft Tissue Tumors.* St Louis: C V Mosby, 1988; 2.ª ed, 383-401.
14. FOX S B, HERYET A, KHONG T Y. Angioleiomyomas: an immunohistological study. *Histopathology.* 1990; 16 (5): 495-496.



Figura 4. Radiografía a los cinco años de evolución.



**EL EMPLEO CON APOYO EN ESPAÑA. ANÁLISIS DE VARIABLES QUE DETERMINAN LA OBTENCIÓN Y MEJORA DE RESULTADOS EN EL DESARROLLO DE SERVICIOS**  
F. B. JORDÁN DE URRÍES VEGA y M. A. VERDUGO ALONSO  
Real Patronato sobre Discapacidad. Documentos Año 2003

Este interesante documento es una síntesis de la Tesis Doctoral realizada por F. B. Jordán de Urríes Vega y dirigida por el Catedrático de la Universidad de Salamanca doctor Miguel Ángel Verdugo Alonso, calificada con sobresaliente *Cum Laude*.

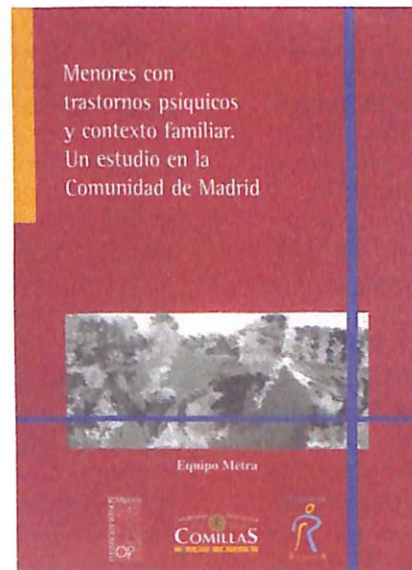
Sin duda la excelente calidad de su contenido corresponde a la labor que desde hace años viene realizando el equipo de profesionales liderado por el profesor Verdugo en el contexto del Instituto Universitario de Integración en la Comunidad de la antes citada Universidad (INICO).

La tesis profundiza en un tema de gran interés para el mundo de la discapacidad: **el empleo con**

**apoyo.** El profesor Miguel Ángel Verdugo Alonso afirma en el prólogo que «se trata del primer trabajo de tesis doctoral realizado en España cuyo tema ha sido el empleo con apoyo... comenzándose a llenar un vacío existente en nuestro país... tema que comienza a tener un respaldo científico que avale en España lo que está siendo demostrado ya hace tiempo en otros países».

En definitiva, trabajo cuya detenida lectura es de interés para instituciones y profesionales que dedican su esfuerzo a mejorar las condiciones de vida de las personas que sufren discapacidades.

A. Ruano



**MENORES CON TRASTORNOS PSÍQUICOS Y CONTEXTO FAMILIAR. UN ESTUDIO EN LA COMUNIDAD DE MADRID**  
Equipo METRA 2003  
Edita: Fundación Ramón Areces, Universidad Pontificia Comillas y Fundación Realiza  
Año 2003

Un equipo multidisciplinar formado por profesionales de la Uni-

versidad Pontificia Comillas de Madrid y del Hospital San Juan de Dios ha estado trabajando durante varios años sobre aspectos relacionados con salud mental infanto-juvenil y contexto familiar, motivado por su interés en la infancia y la adolescencia y con el fin de contribuir al conocimiento de la realidad de este grupo social. En el trabajo han colaborado profesionales de salud mental, servicios sociales y diversos centros escolares de la Comunidad de Madrid, así como fundaciones y asociaciones de padres.

Como fruto de todo este tiempo, el citado equipo de profesionales ha elaborado diferentes materiales, unos centrados en los resultados de la investigación y otros con un talante más práctico.

La documentación se presenta en tres bloques, cuya edición ha sido muy cuidada: Menores con trastornos psíquicos en la Comunidad de Madrid —Información para padres y profesionales—; Menores con trastornos psíquicos y contexto familiar —Un estudio en la Comunidad de Madrid—, y Las familias de los menores con trastornos psíquicos —Guía para profesionales—.

Este interesante trabajo ha sido realizado por el Equipo METRA y editado por la Fundación Ramón Areces, la Universidad Pontificia Comillas y la Fundación Realiza.

En su carta de presentación el Equipo METRA formula un deseo: que su trabajo sea de interés, y, en definitiva, mejore de alguna manera la situación de estos menores y sus familias.

Sin duda así será pues el trabajo realizado y su edición ofrecen una excelente calidad. Nuestra felicitación desde la Fundación MAPFRE Medicina.

A. Ruano

## XXX Symposium Internacional de Traumatología y Ortopedia FREMAP: «Infecciones osteoarticulares»

Promovido por la Fundación MAPFRE Medicina y organizado por el Servicio de Traumatología del Centro de Prevención y Rehabilitación FREMAP de Majadahonda se celebró los días 12, 13 y 14 de noviembre de 2003 el XXX Symposium Internacional de Traumatología y Ortopedia.

El objetivo de este Symposium ha sido siempre profundizar en el conocimiento y promover el diálogo sobre los avances de la ciencia en esta parcela de la salud.

Para este XXX Symposium elegimos el tema «Infecciones osteoarticulares».

Desde Hipócrates hasta nuestros días la infección ha sido el mayor problema sanitario de la humanidad. La patología de los huesos y articulaciones no se sustrae de este problema, y aún hoy en el siglo XXI seguimos luchando contra retos que por viejos parecen del pasado pero constituyen una realidad en el

presente. Los enormes avances técnicos de la medicina no han logrado evitar que el traumatólogo aún se estremezca cuando se habla de osteomielitis, artritis séptica, gangrena, fracturas abiertas o prótesis infectadas, pues siguen siendo complicaciones difíciles de curar y que condicionan enormemente la calidad de vida de nuestros pacientes.

Como dijo Pasteur «no es tanto la bacteria como el terreno donde se desarrolla» y **el tejido óseo resulta víctima propiciatoria de la infección debido a su baja capacidad de defensa ante la misma.** Luchar contra los micro-



Salón de actos.

organismos en terreno tan desfavorable le ha costado muchos desalentadores fracasos a los profesionales sanitarios.

**El enfoque que hoy en día requiere este problema es necesariamente multidisciplinar y especializado.** No es un reto que deba asumir un médico sólo. La prevención, diagnóstico, tratamiento y recuperación de la infección osteoarticular compete a todo un grupo de profesionales sanitarios que deben trabajar en equipo. Enfermería, microbiólogos, internistas, traumatólogos y rehabilitadores estarán implicados en este equipo que debe contar con medios materiales y personales especializados en la infección.

Basándonos en este enfoque multidisciplinar es como el Comité desarrolló el programa de este evento con tres grandes mesas redondas.

En la primera mesa redonda «Conceptos básicos y tratamiento médico» se sentaron las bases del conocimiento de la infección ósea, su fisiopatología, el diagnóstico, la prevención y el tratamiento. Los doctores Vicario y Cordero desarrollaron ponencias sobre la fisiopatología de la infección ósea y las bases del tratamiento. Especialistas en Medicina Interna, como Delgado Romero Candau y Barberán, actualizaron los aspectos fundamentales de la terapéutica antimicrobiana. **Da Rin y Gualdrini presentaron el concepto de inmunoterapia como coadyuvante en el trata-**



Acto de inauguración, presidido por el doctor Felipe López-Oliva, Presidente del XXX Symposium Internacional de Traumatología, y don José Manuel López, Subdirector de Fundación MAPFRE Medicina.

miento, un campo aún por explorar y que puede tener un gran futuro, y el doctor López-Oliva mostró los últimos avances en el desarrollo de nuevos biomateriales que liberan antibióticos allí donde se precisan altas concentraciones sin efectos secundarios.

Tremendamente interesante resultaron las ponencias de los doctores León y Schmauch sobre la problemática de la infección ósea en el Tercer Mundo, tanto por su alta incidencia como la escasez de medios para prevenirla y tratarla.

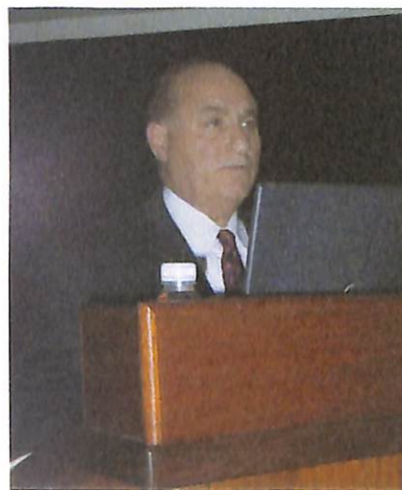
La segunda mesa se ha titulado «Infecciones específicas y especiales», ya que aglutinó los avances y controversias del tratamiento de las infecciones por gérmenes específicos y de las infecciones en situaciones especiales: rodilla, mano, cadera, columna, etc.

Los profesores Rodríguez Álvarez y Marco desarrollaron brillantemente sus temas sobre la tuberculosis, que aumenta su incidencia hoy en día, y la hidatidosis ósea respectivamente. Asenjo y Ladero sentaron las bases del manejo de la rodilla infectada. La controversia sobre las artroplastias infectadas dio lugar a un interesante debate entre los ponentes que enfocaron este tema: Rodríguez Merchán, Blanco, Murcia y Ortega. El doctor Huguet de Sant Joan de Deu expuso con una impresionante documentación, la problemática de la infección osteoarticular en niños y los doctores Mata, Martín y Acebal cerraron la mesa con el diálogo sobre la infección del raquis.

La tercera mesa redonda se desarrolló durante la mañana del 14 de noviembre y profundizó en el conocimiento de la infección y los traumatismos con especial referencia a la problemática de las fracturas abiertas y las pseudoartrosis infectadas. Avances importantes como los transportes óseos,

técnicas de fijación e injertos microvascularizados fueron expuestos y discutidos en este foro. Para ello contamos con una de las más importantes autoridades mundiales en el tema: el doctor Patzakis, profesor y residente del Departamento de Cirugía Ortopédica de la Universidad de California. También la escuela italiana en el tratamiento de las infecciones y defectos óseos, una de las más reconocidas, fue brillantemente representada por el doctor Pizzoli del Hospital General de Mantua. Entre los ponentes nacionales destacaríamos a los doctores Sánchez Olaso, Cabo y Cervelló que demostraron el excelente nivel de la ortopedia española en el tratamiento de estos casos tan complejos. Ha quedado demostrado que el desbridamiento agresivo tumoral es la clave en el tratamiento de las osteitis crónicas. Las nuevas técnicas de reconstrucción permiten que las graves pérdidas de hueso y cobertura que origina la cirugía radical puedan ser solucionadas satisfactoriamente.

Además de las ponencias programadas en las mesas redon-



Dr. M. J. Patzakis, profesor y residente del departamento de Cirugía Ortopédica de la Universidad de California (USA) en su intervención.



D. Carlos Álvarez, Presidente de Fundación MAPFRE Medicina haciendo entrega del tercer premio al doctor P. J. Delgado Serrano, de FREMAP-Alcalá de Henares.

das, la Fundación MAPFRE Medicina convocó, como todos los años, tres premios para comunicaciones orales. Estos premios están orientados a estimular la investigación y el desarrollo técnico en el tema. El nivel de las 16 comunicaciones aceptadas fue extraordinario resultando verdaderamente difícil al Comité Calificador otorgar los premios que fueron entregados en el acto de clausura por D. Carlos Álvarez como Presidente de la Fundación MAPFRE Medicina.

Con casi 60 participantes nacionales y extranjeros seleccionados entre los mejores especialistas e investigadores en infección ósea, el diálogo y la transmisión de conocimientos se desarrolló con gran fluidez y provecho, con lo que conseguimos avanzar en el tratamiento de un problema sanitario tan antiguo como actual para mejorar la calidad de vida de la sociedad.

Felipe López-Oliva Muñoz  
Presidente del Simposium  
Director Médico  
Hospital FREMAP Majadahonda

## Fundación MAPFRE y Fundación MAPFRE Medicina entregan sus becas 2003

El día 20 de octubre, en un acto presentado por el Presidente de la Fundación MAPFRE y de la Fundación MAPFRE Medicina, Carlos Álvarez, se entregaron las becas de Formación Especializada y de Especialización Individual correspondientes al año 2003.



Las 12 becas de la Fundación MAPFRE, adjudicadas a profesionales procedentes de Argentina, Brasil, Colombia, Chile, México, Panamá, Paraguay, Uruguay y Venezuela, abordaron áreas especializadas en higiene industrial, medio ambiente, prevención de accidentes de trabajo, prevención de incendios y asimismo temas relacionados con ergonomía y seguridad vial.

Por su parte, la Fundación MAPFRE Medicina otorgaba en total 16 becas a profesionales de Argentina, Colombia, Cuba y México que recibieron, también durante cuatro semanas, formación especializada e intensiva en distintas áreas de la medicina: geriatría, gestión sanitaria, medicina cardiovascular, medicina del trabajo, rehabilitación y traumatología.

En el encuentro, que se cerró con una reunión entre alumnos y

tutores, el director general de la Fundación MAPFRE, José Ángel Fernando Pablo y el subdirector de la Fundación MAPFRE Medicina, José Manuel López Martínez, hablaron de los aspectos institucionales de ambas fundaciones.



En la imagen, de izquierda a derecha, José Ángel Fernando Pablo, Carlos Álvarez y José Manuel López Martínez.

## IX Reunión sobre Daño Cerebral y Calidad de Vida: Cerebro y adicciones

Los días 23 y 24 de noviembre de 2003, se celebró en Madrid, la IX Reunión sobre Daño Cerebral y Calidad de vida, sobre el tema «Cerebro y Adicciones».

En este encuentro, organizado desde el área de Neurociencias de la Fundación, especialistas de diferentes ramas de la medicina, la psicología o la farmacología han analizado algunos de los problemas que comprometen al cerebro en el origen y la determinación de las adicciones. Un enfoque interdisciplinar que ha tratado de avanzar en el conocimiento de las adicciones así como en las maneras de recuperación de los afectados y en el logro de mayor calidad de vida para ellos y sus familias.

Entre los temas abordados en el programa ha habido muchos de máxima actualidad, como es la investigación desarrollada en el ámbito de las adicciones y, en particular, de la psicofarmacología del sistema cannabinoide.

Otras cuestiones debatidas en este foro han sido las adicciones a la cocaína y la heroína, el alco-

FUNDACION MAPFRE MEDICINA

—ÁREA DE NEUROCIENCIAS—

IX.ª Reunión sobre Daño Cerebral y Calidad de Vida:

CEREBRO Y ADICCIONES



Madrid, 23 y 24 de Octubre de 2003

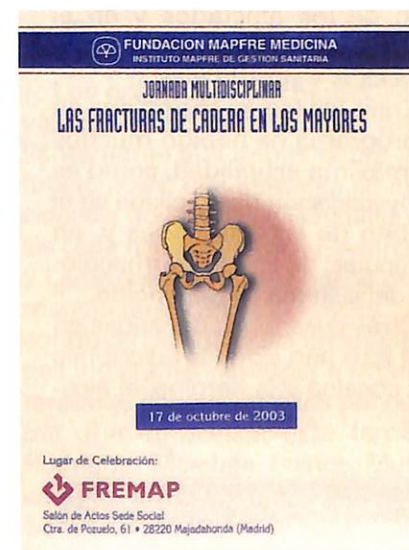
Lugar de celebración:  
Auditorio Mapfre Vida  
Avda. General Perón, 40  
Madrid



holismo, las drogas de diseño o el tabaquismo, así como las adicciones al juego, a internet o al uso de videojuegos.

La inauguración del encuentro estuvo a cargo del Presidente de la Fundación MAPFRE Medicina, Carlos Álvarez, y contó con la presencia del Exdirector Gerente de la Agencia Antidroga de la Comunidad de Madrid, José Manuel Torrecilla, que actualmente es Director del Gabinete de Salud Pública del Ayuntamiento de Madrid.

### Jornada sobre Fracturas de Cadera en los Mayores



El día 17 de octubre, el Instituto de Gestión Sanitaria de la Fundación MAPFRE Medicina celebró una jornada multidisciplinar sobre «Fracturas de Cadera en los Mayores».

La jornada estuvo dividida en tres mesas en que se abordaron temas sobre: prevención de las fracturas de cadera, manejo hospitalario de las fracturas y modelos de atención al paciente mayor con fractura de cadera.

### IV Máster en Dirección y Gestión de Laboratorios Clínicos. Módulo de Gestión de la Tecnología

La Fundación MAPFRE Medicina junto con la Fundació Doctor Robert de la Universitat Autònoma de Barcelona han participado en el Módulo de Gestión de la Tecnología, enmarcado dentro del IV Master de Dirección y Gestión de los Laboratorios Clínicos y dirigido por el Dr. Carles Pascual Mostaza, Jefe de

Servicio del Laboratori Clínic ICS. Girona «Hospital Josep Trueta».

El presente módulo, tuvo lugar en la Torre MAPFRE, los días 12, 13 y 14 de noviembre, al que asistieron un total de 50 profesionales de toda España, todos ellos licenciados o diplomados correspondientes al área de las ciencias de la salud que desempeñan o pueden optar a tareas de dirección y gestión de laboratorios clínicos.

El módulo tuvo como objetivo ofrecer al alumnado una visión global de todos los elementos que influyen en la gestión de la tecnología. Para conseguir este objetivo el módulo se dividió en

**Fundación MAPFRE Medicina**

**Fundació Doctor Robert**

**URB CASA CONVALESCÈNCIA**

**Organizado conjuntamente por:**

Laboratori Clínic ICS. Girona  
Hospital Josep Trueta  
Servicio de Bioquímica Clínica  
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

**IV Master en Dirección y Gestión de Laboratorios Clínicos**

**Módulo de Gestión de la Tecnología**

**Barcelona**

**12, 13 y 14 de noviembre de 2003**

**Dirección**  
**Dr. Carles Pascual Mostaza**  
Laboratori Clínic ICS Girona  
Hospital Universitari Josep Trueta. Girona

**Lugar de realización**

**Torre MAPFRE**  
C/Marina 16-18. 3ª Planta  
08005 Barcelona



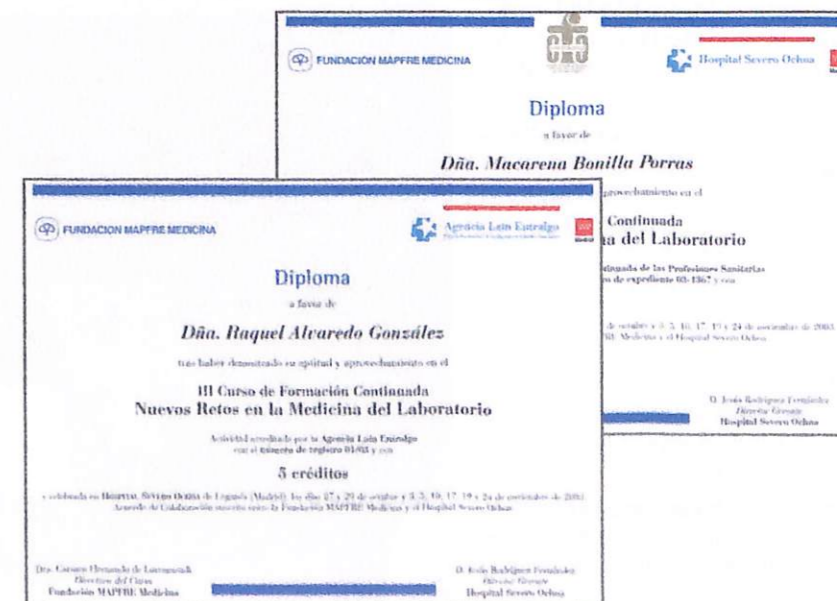
tres partes. En la primera, se aportaron los conocimientos relacionados con la gestión económica de la tecnología y la metodología para valorar la introducción de nuevas pruebas diagnósticas en la práctica clínica. En la segunda, se abordaron las tendencias tecnológicas y organizativas de los «Cores de Laboratorio» y se analizaron los elementos clave que inciden en la toma de decisiones respecto a la elección, justificación y adquisición de una nueva tecnología. Y por último, en la tercera parte, se analizó lo que se denomina «Core del futuro» y que agrupa la biotecnología necesaria para realizar las técnicas de genómica y proteómica.

### III Curso de Formación Continuada Nuevos retos en la Medicina del Laboratorio

Los días 27, 29 de octubre y 3, 5, 10, 17, 19 y 24 de noviembre de 2003, Fundación MAPFRE Medicina conjuntamente con el Hospital Severo Ochoa de Leganés (Madrid), ha celebrado en el III Curso de Formación Continuada «Nuevos retos en la Medicina del Laboratorio».

Se abordaron temas tan de actualidad como la infertilidad, la enfermedad celiaca, el paciente anticoagulado, el daño cardiaco, demencias, estado nutricional infantil, monitorización terapéutica, estudio de la función tiroidea, SIDA, pruebas cerca del paciente y sistemas de Gestión de la Calidad.


El programa, dirigido por la doctora Carmen Hernando de Larramendi, Patrona de la Fundación MAPFRE Medicina y Jefe de Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Severo Ochoa, contó con un profesorado de instituciones de alto nivel, como el Hospital Severo Ochoa, Hospital de Fuenlabrada, Hospital Universitario de Getafe, Fundación Hospital Alcorcón, Hospital Infantil Niño Jesús, Hospital La Paz, Hospital Ramón y Cajal, Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, de Girona y del Centro de Rehabilitación FREMAP.




El curso, dirigido a licenciados y diplomados en Ciencias de la Salud, ha sido acreditado por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid, con cinco créditos


La clausura, que tuvo lugar el pasado 24 de noviembre, fue presidido por la doctora Carmen Hernando de Larramendi, en el que destacó la importancia del curso, ya que ha facilitado un acercamiento entre los profesionales de laboratorios con los médicos clínicos; y, porque se ha podido integrar una visión global del abordaje de un grupo de patologías, en el que se lleva trabajando desde hace diez años en el Área Sanitaria IX, de Madrid, que incluye aproximadamente una población de unos 400.000 habitantes.

Don Juan José Jorge, Jefe del Servicio de Laboratorio del Centro de Rehabilitación FREMAP, de Majadahonda, durante su intervención en el curso.





**Hospital Severo Ochoa**



**III CURSO DE FORMACIÓN CONTINUADA  
NUEVOS RETOS EN LA  
MEDICINA DEL LABORATORIO**

*Actividad acreditada por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid con 5 créditos*


Programa	Dirección
<p><b>LA INFERTILIDAD.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Definición de la pareja infértil y protocolo de estudio.</li> <li>• Estudio del factor masculino.</li> <li>• Actualización del análisis del semen: Fase preanalítica; aspectos técnicos; Control de Calidad; Criterios de la O.M.S.</li> <li>• Patologías andrológicas más frecuentes.</li> <li>• Inseminación artificial: Preparación del semen.</li> <li>• Técnicas de reproducción asistida.</li> </ul> <p><b>LA ENFERMEDAD CELÍACA.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patofisiología, clínica, tratamiento y futuro.</li> <li>• Diagnóstico actual: Estudio serológico y marcadores genéticos de riesgo: HLA-DQ2.</li> <li>• Resultados del Estudio de despistaje de la enfermedad en 3.500 niños del Área Sanitaria 9 de Madrid.</li> </ul> <p><b>EL PACIENTE ANTIPOCAGULADO.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudios hematólogicos y alternativas metodológicas.</li> <li>• Experiencias organizativas en el Área Sanitaria 9 de Madrid.</li> </ul> <p><b>EL DAÑO CARDÍACO.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudio de marcadores bioquímicos.</li> <li>• Protocolo de atención al enfermo coronario en el Área Sanitaria 9 de Madrid.</li> </ul> <p><b>LAS DEMENCIAS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polimorfismos genéticos como factores de riesgo en el desarrollo de demencias.</li> <li>• Resultados del Proyecto "Envejecer en Leganés". 290 ancianos.</li> </ul> <p><b>ESTADO NUTRICIONAL INFANTIL.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudio bioquímico de micronutrientes: Elementos traza y vitaminas.</li> <li>• Resultados del estudio de consumo de alimentos y estado nutricional de la población escolar de la Comunidad de Madrid. (CAENFE). 3.500 niños.</li> </ul> <p><b>MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Importancia de la monitorización de fármacos: Conceptos fundamentales.</li> <li>• Aplicación práctica: Implantación del régimen de dosificación de Gentamicina en dosis única, experiencia en la población de lactantes del Hospital Severo Ochoa.</li> </ul> <p><b>ESTUDIO DE LA FUNCIÓN TIROIDEA.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pruebas bioquímicas para el diagnóstico de disfunciones tiroideas en pacientes hospitalizados y en régimen ambulatorio.</li> <li>• Resultados obtenidos en la población del Área Sanitaria 9 de Madrid.</li> </ul> <p><b>SÍNDROME DE BARRIOQUINENCIA ADQUIRIDA (SIDA).</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorización del tratamiento antiretroviral: Estudio de subpoblaciones linfocitarias y Carga Viral.</li> <li>• Resultados obtenidos en los pacientes del Área Sanitaria 9 de Madrid.</li> </ul> <p><b>PRUEBAS CERCA DEL PACIENTE (POC).</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pruebas bioquímicas: Glucosas, sistemas, gaseometrías y electrolitos.</li> <li>• Experiencias en el Área Sur de la Comunidad de Madrid.</li> </ul> <p><b>SISTEMAS DE GESTIÓN DE LA CALIDAD.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autorización Administrativa: Certificación y Acreditación.</li> <li>• Experiencias en la implantación de la norma ISO 9002 en el Laboratorio.</li> </ul>	<p><b>CARMEN HERNANDO DE LARRAMENDI Y MARTÍNEZ</b> Patrona de Fundación MAPFRE MEDICINA Jefe Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Severo Ochoa. Secretaría de la Sociedad Española de Dirección y Gestión de los Laboratorios Clínicos (SEDIGLAC).</p>
<p><b>Profesorado</b></p> <p><b>Hospital Severo Ochoa</b>                  JOSÉ LUIS AGUDO. Medicina Interna.                  M<sup>º</sup> JOSÉ AGUADO. Hematología.                  MANUEL DEL ALAMO. Microbiología.                  BELEN BORNSTEIN. Análisis Clínicos.                  M<sup>º</sup> LUZ OLLERUELO. Pediatría.                  LUIS FITER. Jefe Servicio Urología.                  BENITO GARCÍA. Jefe Servicio Farmacia.                  CONCEPCIÓN GARCÍA. Análisis Clínicos.                  FERNANDO GARCÍA. Director Médico.                  JUAN JIMÉNEZ. Análisis Clínicos.                  BEATRIZ JULIA. Ginecología.                  LOURDES MANCERO. Uroginecología.                  JAVIER M. SALMEÁN. Jefe Servicio Ginecología.                  GEMMA MORENO. Hematología.                  MAR MILNOZ. Análisis Clínicos.                  CONCEPCIÓN PÉREZ PONS. Hematología.                  PEDRO SÁNCHEZ GODOY. Jefe Servicio Hematología.                  ISABEL SÁNCHEZ. Análisis Clínicos.                  VICTORIA SELIAS. Análisis Clínicos.                  TEODORO DEL SER. Jefe Sección Neurología.</p> <p><b>Hospital de Fuenlabrada</b>                  SANTIAGO PRIETO. Jefe Servicio Análisis Clínicos.                  ENRIQUETA ROMÁN. Jefe Servicio Pediatría.</p> <p><b>Hospital Universitario de Getafe</b>                  ELENA M<sup>º</sup> RAVALLÉS. Jefe Servicio Análisis Clínicos.                  Fundación Hospital Alcorcón.                  SANTIAGO VALOR. Jefe Área de Laboratorios.</p> <p><b>Hospital Infantil del Niño Jesús</b>                  JULIA ASENSO. Jefe Sección Análisis Clínicos.</p> <p><b>Hospital La Paz</b>                  MERCEDES MARCOS. Jefe Sección Bioquímica.</p> <p><b>Hospital Ramón y Cajal</b>                  CLOTILDE YÁZQUEZ. Jefe Sección Nutrición.</p> <p><b>Hospital Universitario "Doctor José Trueta". Girona</b>                  CARLES PASOJUL. Jefe Servicio Laboratorio Clínico.</p> <p><b>Centro de Rehabilitación FREMAP</b>                  MONTSERRAT GONZÁLEZ. Laboratorio Clínico.                  JUAN JOSÉ JORGE. Jefe Servicio Laboratorio.</p>	

**Dirigido a:** Licenciados y Diplomados en Ciencias de la Salud.  
**Fecha:** 27, 28 de octubre y 3, 5, 10, 17, 19, 24 noviembre de 2003.  
**Horario:** De 16:00 a 21:00 horas. (Lunes y miércoles).  
**Lugar:** Hospital Severo Ochoa.  
 Avda. Orellana, s/n. Leganés. (Madrid).  
**Precio:** 200 euros  
**Horas Lectivas: 40**


**Información e Inscripciones:**  
**Fundación MAPFRE MEDICINA**  
 Ctra. Pozuelo a Majadahonda, s/n. 28220 Majadahonda (Madrid).  
 E-mail: info@mapfremedicina.es  
 Teléfono: 91 626 58 52. Fax: 91 626 58 25



Por todo ello, y dado el éxito obtenido en el curso, se realizará una segunda edición en el mes de febrero de 2004.



**DOLOR LUMBAR PERSPECTIVAS  
MÉDICO-REHABILITADORAS**



**9 y 10 de octubre de 2003**

Lugar de Celebración  
**FREMAP**  
 Centro Prevención y Rehabilitación  
 Avda. Jerez, s/n  
 41012 Sevilla

## Jornada Dolor Lumbar. Perspectivas médico-rehabilitadoras

Los días 9 y 10 de octubre tuvo lugar en el Centro de Rehabilitación de FREMAP (Sevilla), la Jornada sobre Dolor Lumbar. Perspectivas médico-rehabilitadoras.

La inauguración estuvo presidida por el señor José Luis Cabello, Director General de Fundación MAPFRE Medicina y los doctores Madrigal Royo, Director

Médico, doctor Huesa Jiménez, Jefe de Servicio de Rehabilitación y el doctor Pérez Hidalgo, Jefe de la Unidad de Columna del Centro de Rehabilitación de FREMAP, Sevilla.

Entre el profesorado destaca la intervención del doctor Andrea Soldati, del Centro de Medicina Deportiva USL BO SUD, Casalechio di Reno. Bolonia. Italia.

**Nuevas publicaciones**



**EL INGRESO DE PRESUNTOS INCAPACITADOS EN CENTROS GERONTOLÓGICOS**  
 JORDI MUÑOZ IRANZO  
 Extensión: 114 páginas

Este trabajo ha recibido el VI Premio de la Asociación Multidisciplinaria de Gerontología (AMG), *ex aequo*, al mejor trabajo de investigación en Gerontología realizado en el marco de un programa de Doctora o Master. Por otra parte, el lector encontra-



Nuevas publicaciones

rá en este libro la posibilidad de reflexionar sobre todo ello a través de un recorrido por nuestra legislación y situación actual, así como en ejemplos prácticos donde estas preguntas son objeto de análisis.



CEREBRO Y ADICCIONES

Prólogo: Dr. A. Ruano Hernández  
Área Neurociencias  
Fundación MAPFRE Medicina  
Extensión: 450 páginas

El Área de Neurociencias de la Fundación MAPFRE Medicina edita y presenta a los lectores una nueva monografía relativa al estudio de los problemas que afectan al cerebro, de acuerdo con uno de sus principales objetivos de estudio e investigación. En este caso se trata de la monografía que reúne las ponencias y comunicaciones presentadas a la IX Reunión sobre Daño Cerebral

y Calidad de Vida: Cerebro y Adicciones. Es conocido que el órgano diana de las drogas es el cerebro, y, por ello, este interesante título. No es preciso argumentar el grave problema que significan las drogas en nuestros días. «Hablemos de drogas» fue el mensaje que Naciones Unidas hizo llegar a todos los lugares del mundo con motivo del «Día mundial de lucha contra el tráfico ilegal» el 26 de junio de 2003. «Hablar sobre drogas, intercambiar conocimientos y experiencias acerca de las adicciones», este fue uno de los fines de la IX Reunión que dio lugar a esta monografía.

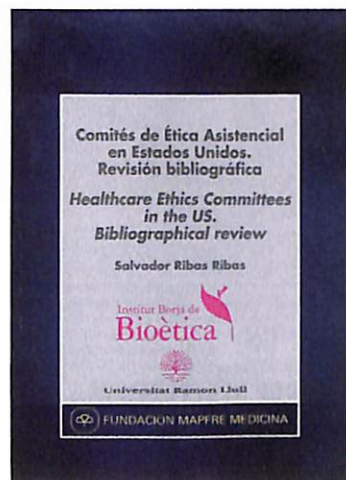


IX CONGRESO NACIONAL DE DERECHO SANITARIO

Presentación: RICARDO DE LORENZO Y MONTERO  
Presidente de la Asociación Española de Derecho Sanitario  
Extensión: 337 páginas

Por sexto año consecutivo, la Fundación MAPFRE Medicina ha

patrocinado la edición de las actas del IX Congreso Nacional de Derecho Sanitario.



COMITÉS DE ÉTICA ASISTENCIAL EN ESTADOS UNIDOS. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Fundación MAPFRE Medicina junto con el Institut Borja de Bioética presenta esta publicación elaborado por el profesor Salvador Ribas, responsable del área de bioética de la compañía 3D Health Research, de Barcelona.

NOTA DE PRENSA

LIBRO BLANCO PANADOL 2005  
DOLOR Y ANALGESIA EN LA JUVENTUD Y SUS CONSECUENCIAS

- ❑ La actividad y el estilo de vida se consideran unas de las principales causas relacionadas con el dolor de cabeza.
- ❑ La falta de tiempo y la rapidez con que transcurre la vida impide algunas veces prestar más atención a la salud, buscando la eficacia de los analgésicos por encima de sus posibles efectos secundarios tales como las molestias gástricas que provocan algunos de ellos.
- ❑ Los jóvenes están más preocupados por los efectos a corto plazo de los analgésicos, por las molestias que implica y/o por la imposibilidad de llevar una vida normal, que por los efectos a medio o largo plazo.

Madrid, 15 de octubre de 2003. El Instituto de Opinión Pública (IMOP) presenta el Libro Blanco Panadol 2005 *Dolor y Seguridad Analgésica en la Juventud (18-40 años)* sobre el uso que de los analgésicos hace dicho colectivo y de las consecuencias negativas que su utilización indiscriminada acarrea a la salud gástrica.

El proyecto cuenta asimismo con la colaboración de la Fundación Pro-Pacientes «Cristina» que se une a esta iniciativa ante la importancia e interés social del estudio.

Enmarcada en el conjunto de actividades previstas en la Campaña Nacional de Atención y Consejo Farmacéutico en la Prevención del Dolor y la Seguridad Analgésica en la Juventud —población de entre 18 y 40 años— el pasado mes de julio el Instituto de Opinión Pública IMOP inició el Macro Estudio (encuesta CATI) en 1.082 hogares y en 100 farmacias. Sus principales conclusiones han servido de base para la elaboración del Libro Blanco Panadol 2005 *Dolor y Seguridad Analgésica en la Juventud*.

También está prevista la puesta en marcha de un Programa de Sensibilización y Prevención de

Seguridad Analgésica en los Jóvenes, a fin de difundir las conclusiones que establezca el consejo farmacéutico de las farmacias encuestadas, programa del que formará parte la Primera Semana Nacional de Prevención del Dolor y Seguridad Analgésica en la Juventud. Esta semana, que tendrá lugar del 26 de octubre al 2 de noviembre de 2003, pretende contar con la participación activa del colectivo farmacéutico, clave para concienciar a la población española de la importancia del uso responsable de los analgésicos, así como para potenciar el consejo y la atención farmacéutica, especialmente en la juventud (18-40 años), mediante la aplicación de protocolos de gastroprotección.

Del Libro Blanco Panadol 2005 *Dolor y Seguridad Analgésica en la Juventud* se pueden destacar los siguientes resultados:

- ✓ El acelerado ritmo de vida que llevan los jóvenes españoles ocasiona frecuentes molestias, en especial, dolores de cabeza:
  - La mitad de los jóvenes (entre 18 y 40 años) sufre dolores de cabeza al menos una vez al mes.
- ✓ Existe un cambio de mentalidad en cuanto a la actitud y el

comportamiento frente al dolor: la población está cada vez menos dispuesta a soportarlo y busca un alivio rápido y seguro tomando analgésicos:

- El 73% de los jóvenes consume analgésicos y un 37% los toma al menos una vez al mes.
- ✓ El factor más importante a la hora de elegir un analgésico es, según reconocen los propios entrevistados, la eficacia por encima de los problemas gástricos que pueden acarrear:
  - Un 31% de la juventud padece molestias gástricas o digestivas, de los que un 14% lo atribuye a la toma de analgésicos.
- ✓ Según los farmacéuticos encuestados, de los fármacos utilizados (antiinflamatorios, paracetamol, ácido acetil salicílico) en el tratamiento del dolor de cabeza, el paracetamol es el principio activo que genera menores molestias gástricas.
- Para el 65% de los farmacéuticos, el ácido acetil salicílico es el analgésico que genera más problemas gástricos. Le siguen en la generación de molestias los antiinflamatorios (del 26 al 33%). Tan sólo 4% de los profesionales de farmacias considera que el paracetamol puede ocasionar dichos problemas.

✓ A pesar de la mayor información que la población tiene actualmente sobre los efectos perniciosos de los analgésicos, los farmacéuticos creen que no es suficiente:

- Los farmacéuticos consideran necesario la realización de una campaña de sensibilización e información dirigida a informar a los jóvenes sobre la gastrolesividad de determinados analgésicos y su prevención.

Para obtener información complementaria:

**LEWIS Comunicación**  
Sofía Martín-Vázquez  
sofiam@lewispr.com  
CIMA Business Center  
Palacio de Miraflores  
Carrera de San Jerónimo, 15  
28014 Madrid  
+34 91 454 7013 (09)  
web: www.lewispr.com

**NOTA DE PRENSA  
SE INICIA EN  
ESPAÑA LA  
PRIMERA SEMANA  
NACIONAL DE  
PREVENCIÓN DEL  
DOLOR Y LA  
SEGURIDAD  
ANALGÉSICA EN  
LA JUVENTUD**

Madrid, 24 de octubre de 2003. Se inicia la **Primera Semana Nacional de Prevención del Dolor y Seguridad Analgésica en la Juventud** que tendrá lugar del 26 de octubre al 2 de noviembre de 2003 dentro de la Campaña Nacional de Atención y Consejo Farmacéutico en la Prevención del Dolor y la Seguridad Analgésica en la Juventud.

Se trata de una iniciativa que forma parte del **Programa de Sensibilización y Prevención de Seguridad Analgésica en los Jóvenes** —población de 18 a 40 años— que persigue los siguientes objetivos:

- Concienciar a la población española de la importancia del uso responsable de los analgésicos y de las consecuencias negativas que su utilización indiscriminada acarrea a la salud gástrica.

- Potenciar el consejo y la atención farmacéutica, especialmente en la juventud, mediante la aplicación de protocolos de gastroprotección por parte del colectivo farmacéutico.

Asimismo está prevista la publicación de una campaña de anuncios-test en diversas publicaciones nacionales para la recogida de información macroepidemiológica a través de las respuestas directas recibidas por fax (91.4547027) o por Internet (www.panadol-2005.com). Dicha información complementará al

Libro Blanco Panadol 2005 *Dolor y Seguridad Analgésica en la Juventud* que ha sido presentado recientemente.

**Para obtener información complementaria:**

**LEWIS Comunicación**  
Sofía Martín-Vázquez  
sofiam@lewispr.com  
CIMA Business Center,  
Palacio de Miraflores  
Carrera de San Jerónimo, 15  
28014- Madrid  
+34 91 454 7013 (09)  
web: www.lewispr.com

**MAPFRE MEDICINA  
Vol. 14  
ÍNDICE TEMÁTICO**

**CIRUGÍA**

Tratamiento endoscópico de la hiperhidrosis primaria 285  
M. A. Callejas Pérez, J. Sanmiquel Peiró

**GERIATRÍA**

Identificación de los problemas, afrontamiento y relación con la satisfacción vital en personas muy mayores 37  
B. Bueno, A. B. Navarro

Propuesta de estrategias de intervención para la mejora de la movilidad y seguridad de los ancianos en sus desplazamientos urbanos 139  
M. J. Monteagudo Soto, M. Chisvert Perales

**GESTIÓN SANITARIA**

Conceptos básicos sobre seguridad clínica 265  
R. Suñol, J. Bañeres

**INVESTIGACIÓN**

Efectos de los campos magnéticos de baja y extremadamente baja frecuencia sobre el desarrollo del globo ocular en el embrión de pollo 217  
J. A. Casanova Llivina, O. Roda Murillo, M. T. Pascual Morenilla, M. López Soler, J. F. Robles Garzón, M. Guirao Piñeyro, F. Arrebola Nacle, J. A. Morente Chiquero, J. A. Roda Moreno

Variabilidad del DNA mitocondrial (clados y dosis genómica) y calidad seminal humana 279  
A. Marcuello López, F. Montial Sosa, J. A. Enríquez, M. J. López-Pérez, C. Díez-Sánchez

**MEDICINA INTERNA**

La repolarización precoz. Una trampa para el médico 89  
G. A. Pérez Fernández

Modelo clínico para el diagnóstico de la trombosis venosa profunda 161  
F. Rosa Jiménez, O. Mohamed, R. García Jiménez, M. Polaina Rusillo, M. J. Martín Baranco, J. L. Zambrana García

**MEDICINA LEGAL Y FORENSE**

Trastorno por estrés postraumático: estudio de accidentados de tráfico 26  
M. Zurita, J. Vaquero, S. Oya, C. Aguayo

**MICROBIOLOGÍA**

Nuevos enfoques terapéuticos frente a la tuberculosis multirresistente 237  
M. Casal Román, M. Vaquero Abellán, J. Gutiérrez Aroca, P. Ruiz Martínez

**NEUROCIENCIAS**

Expresión de Apostain en la médula espinal traumatizada y su modificación tras un tratamiento precoz con desametasona 3  
M. Zurita, J. Vaquero, S. Oya, C. Aguayo

Proliferación celular y apoptosis en gliomas malignos cerebrales 113  
J. Vaquero, M. Zurita, S. Oya, S. Coca, C. Aguayo

Cotrasplantes de corteza cerebral neonatal y nervio periférico en la paraplejia traumática experimental 191  
M. Zurita, J. Vaquero, S. Oya, C. Aguayo

Bases moleculares de las neuropatologías del síndrome de Down: implicación del gen *Minibrain* 210  
B. Hämmerle, J. Colonques, E. Vera, J. Chulia, F. J. Tejedor

Apoptosis y proliferación en metástasis cerebrales 244  
J. Vaquero, M. Zurita, C. Aguayo, S. Oya, S. Coca

**NEUROLOGÍA**

Niveles de proteína tau y  $\beta$ -amiloide en la demencia con cuerpos de Lewy en comparación con la enfermedad de Alzheimer 118  
E. Gómez Tortosa, I. Gonzalo, S. Fanjul, S. Cantarero, N. Cuadrado, J. García Yébenes, C. Cernillán, T. del Ser

**PSIQUIATRÍA**

Personas mayores institucionalizadas versus no institucionalizadas: aspectos diferenciales en ansiedad ante la muerte, depresión y satisfacción con la vida 258  
F. Arbinaba Ibarzábal

**SALUD LABORAL**

Relación entre áreas de trabajo y efectos a la salud en una empresa minera de Venezuela 19  
M. Rodríguez, M. Rojas, G. Squillante

Estudio sobre posibles trastornos de la reproducción en personal laboralmente expuesto a campos electromagnéticos 97  
P. de Castro Sánchez, P. González de Castro

Salud respiratoria ocupacional en estribadores del puerto de Barcelona J. C. González González, E. Salgado Serola	134
La documentación sobre la salud laboral de los trabajadores del sector sanitario J. L. Vaquero Puerta, P. Asensio Villahoz	176
Comportamiento del factor de necrosis tumoral (FNT) y del péptido procolágeno tipo III (PPIII) en trabajadores expuestos a polvo de sílice I. Sánchez de Chocrón, E. Chocrón Sánchez, R. Manero Alfert, C. Callegari	186
Epidemiología de la hepatitis C en el personal hospitalario en España. Mecanismos de contagio F. J. Yuste Grijalba, R. Bárcena	197
Vacunación antigripal en promoción de la salud de un colectivo de empleados postales M. Fernández, M. Herrero, M. Custal, M. Serrano, D. Gómez, M. Busto	270

**T**RAUMATOLOGÍA

Estudio de codeleción de los genes del <i>locus</i> 9p21, p15, p16 y MTAP en osteosarcomas humanos J. M. García-Castellano, J. H. Healey, R. Gorlick	11
Valoración prospectiva del abordaje anterior de rodilla sobre la línea media J. Señaris Rodríguez, T. Pampliega Martínez, J. Velasco Medina	32
Materiales para la reparación y sustitución ósea. Factores de crecimiento y terapia genética en Cirugía Ortopédica y Traumatología J. Gil Albarova, R. Garrido Lahiguera, R. Gil Albarova, M. Melgosa Gil	51
Piomiositis: caso clínico y revisión de la literatura V. Artime Díaz, M. C. de Luis Pérez, P. García Zapico	66
Fracturas agudas de la diáfisis humeral tratadas con clavo de Seidel. Estudio retrospectivo de 18 casos J. Delgado Ramírez, J. L. Ruiz Arranz, G. Izquierdo, Y. Serrano Contreras	83
Patología crónica acumulativa por microtraumatismos de repetición: nueva definición, patogenia, clínica general, factores de riesgo, controversias F. J. Sobrino Serrano	125

Abordaje multidisciplinar de la patología crónica acumulativa por microtraumatismos de repetición F. J. Sobrino Serrano	169
Cerámica de biovidrio como vector biodegradable de liberación de gentamicina. Estudio experimental in vivo L. Meseguer Olmo, M. J. Ros Nicolás, M. Clavez-Sáinz, A. Martínez Marín, V. Vicente Ortega, M. Alcaraz Baños, A. Lax Pérez, D. Arcos López, C. V. Ragel, M. Vallet Regí	249
Leiomioma intraóseo pélvico S. Pastor García, V. Calzada Expósito, F. J. García Lázaro, A. Checa García, M. E. Salgado López	292

**MAPFRE MEDICINA**  
Vol. 14  
**PALABRAS CLAVE**

<b>A</b> Afrontamiento	37
Ansiedad a la muerte	258
Antimicrobianos	237
Apoptosis	3, 113, 244
Apostain	3
Áreas laborales	19
Asma ocupacional	134
<b>B</b> β-amiloide	118
Biomateriales	249
<b>C</b> Calidad seminal	279
Campos magnéticos	217
Centros de día	258
Cerámicas bioactivas	249
Cerámicas biovidrio	249
Cerebro	210
Clavo Seidel	83
<b>D</b> Deleción	11
Demencia con cuerpos de Lewy	118
Depresión	258
Desarrollo	210
Desarrollo del pollo	217
Diáfisis humeral	83
Diferenciación	210
Dímero D	161
Documentación médica	176
Dosis genómica humana	279
<b>E</b> Embrión de pollo	217
Enclavamiento endomedular	83

Enfermedad de Alzheimer	118
Enfermedad profesional	125
Epidemiología de la hepatitis C	197
Errores médicos	265
Escuela de Trabajo	169
Espirometría	186
Estibadores portuarios	134
Estrés	37
Etiopatogenia	125
Eventos adversos	265
Exposición laboral a campos electromagnéticos	97
<b>F</b> F7-26	244
Factor necrosis tumoral	186
Factores de crecimiento	51
Factores de riesgo	125, 237
<b>G</b> Glioblastoma	113
Globo ocular	217
Gripe	270
<b>H</b> Haplogrupos mitocondriales	279
Hiperhidrosis	285
Historias médicos-laborales	176
<b>I</b> Iatrogenia	265
Influenza	270
<b>K</b> Ki-67	244
<b>I</b> INK4	11
Índice de proliferación	113, 244
Infarto agudo del miocardio	89
Infección	66
<b>L</b> Leiomioma	292
Leiomioma intraóseo	292
Línea media	32
Líquido cefalorraquídeo	118
<b>M</b> Manejo diagnóstico	161
Materiales degradables	51
Mayores	258
Mecanismos de contagio	197
Metástasis cerebrales	244
Metiltioadenosina fosforilasa	11
Microtraumatismos de repetición	169
Minería del oro	19
Modelo clínico	161
Monitoreo biológico	19
Movilidad	139
Muerte celular	3
Músculo	66
<b>N</b> Neuropatologías	210

<b>O</b> Ortopedia ocupacional	169
Osteoinducción	51
Osteosarcoma	11
<b>P</b> Paraplejia	191
Patología crónica acumulativa por microtraumatismos de repetición	125
Peatones ancianos	139
Pericarditis aguda	89
Personal sanitario	197
Piomiositis	66
Probabilidad clínica	161
Procolágeno III	186
Proliferación	210
Proteína tau	118
Pseudotromboflebitis	118
<b>R</b> Registros médicos	176
Reparación ósea	51
Repolarización precoz	89
Residencias	258
Resistencia psicológica	37
Resultados clínicos	83
Riesgos profesionales sanitarios	176
Rodilla	32
<b>S</b> Salud laboral	176
Salud ocupacional	19
Salud respiratoria	134
Satisfacción con la vida	258
Satisfacción vital	37
Seguridad	139
Seguridad de los pacientes	265
Servicios postales	270
Silicosis	186
Simpactectomía torácica por videotoracoscopia	285
	285
Síndrome de Down	210
Sustitutos óseos	51
<b>T</b> Terapia genética	51
Trabajadores	270
Trasplante neural	191
Trastornos de la reproducción	97
Traumatismo medular	3, 191
Tromboflebitis	161
Trombosis venosa profunda	161
Toxina botulínica	285
Tuberculosis multirresistente (MDRTB)	237
Tumor cerebral	113
Tumor óseo	292
Tumor óseo benigno	292

<b>V</b>	Vacunación	270
	Vectores biodegradables	249
	Vejez avanzada	37
	Vías de abordaje	32

<b>Z</b>	Zonas urbanas	139
----------	---------------	-----

**MAPFRE MEDICINA**  
Vol. 14  
**ÍNDICE DE AUTORES**

<b>A</b>	Aguayo C.	3, 113, 191, 244
----------	-----------	------------------

	Alcaraz Baños M.	249
	Arbinaga Ibarzábal F.	258
	Arcos López D.	249
	Arrebola Nacle F.	217
	Artime Díaz V.	66
	Asensio Villahoz P.	176

<b>B</b>	Bañeres J.	265
	Bárcena R.	197
	Bueno B.	37
	Busto M.	270

<b>C</b>	Callejas Pérez M. A.	285
	Calzada Expósito V.	292
	Cantarero S.	118
	Casado Blanco M.	26
	Casanova Llivina J. A.	217
	Castro Sánchez P de	97
	Cemillán C.	118
	Checa García A.	292
	Chisvert Perales M.	139
	Chocrón Sánchez E.	186
	Chulia J.	210
	Clavel-Sáinz M.	249
	Coca S.	113, 244
	Colonques J.	210
	Cuadrado N.	118
	Custal M.	270

<b>D</b>	Delgado Ramírez J.	83
	Díez-Sánchez C.	279

<b>E</b>	Enríquez J. A.	279
----------	----------------	-----

<b>F</b>	Fanjul S.	118
	Fernández M.	270

<b>G</b>	García-Castellano J. M.	11
	García Jiménez R.	161
	García Lázaro F.	292

	García Yébenes J.	118
	García Zapico P.	66
	Garrido Lahiguera R.	51
	Gil Albarova J.	51
	Gil Albarova R.	51
	Gómez D.	270
	Gómez Tortosa E.	118
	González de Castro P.	97
	González González J. C.	134
	Gonzalo I.	118
	Gorlick R.	11
	Guirao Piñeyro M.	217

<b>H</b>	Hämmerle B.	210
	Healey J. H.	11
	Herrero M.	270

<b>I</b>	Izquierdo G.	83
----------	--------------	----

<b>L</b>	Lax Pérez A.	249
	López-Pérez M. J.	279
	López Soler M.	217
	Luis Pérez M. C. de	66

<b>M</b>	Marcuello López A.	279
	Martín Barranco M. J.	161
	Martínez Marín A.	249
	Melgosa Gil M.	51
	Meseguer Olmo L.	249
	Mohamed O.	161
	Monteagudo Soto M. J.	139
	Montiel Sosa F.	279
	Morente Chiquero J. A.	217

<b>N</b>	Navarro A. B.	37
----------	---------------	----

<b>O</b>	Oya S.	3, 113, 191, 244
----------	--------	------------------

<b>P</b>	Pampliega Martínez T.	32
	Pascual Morenilla M. T.	217
	Pastor García S.	292
	Pérez Fernández G. A.	89
	Polaina Rusillo M.	161

<b>R</b>	Ragel C. V.	249
	Robles Garzón J. F.	217
	Roda Moreno J. A.	217
	Roda Murillo O.	217
	Rodríguez M.	19
	Rojas M.	19
	Ros Nicolás M. J.	249
	Rosa Jiménez F.	161
	Ruiz Arranz J. L.	83

<b>S</b>	Salgado López M. E.	292
	Salgado Serola E.	134

	Sánchez de Chocrón I.	186
	Sanmiquel Peiró J.	285
	Señarís Rodríguez J.	32
	Ser T. del	118
	Serrano M.	270
	Serrano Contreras Y.	83
	Sobrino Serrano F. J.	125, 169
	Squillante G.	19
	Suñol R.	265

<b>T</b>	Tejedor F. J.	210
----------	---------------	-----

<b>V</b>	Vallet Regí M.	249
	Vaquero J.	3, 113, 191, 244
	Vaquero Puerta J. L.	176
	Velasco Medina J.	32
	Vera E.	210
	Vicente Ortega V.	249

<b>Y</b>	Yuste Grijalba F. J.	197
----------	----------------------	-----

<b>Z</b>	Zambrana García J. L.	161
	Zurita M.	3, 113, 191, 244

**MAPFRE MEDICINA**  
Vol 14, supl. I  
**ÍNDICE TEMÁTICO**

Editorial	II
J. M. Antón García	

Estudio coste-efectividad de la implantación de un mapa asistencial en el tratamiento de las fracturas de cadera	1
J. Galí López, C. Puig Rossell, J. Hernández Remón, G. Carrasco Gómez, G. Rosell Salvadó, B. Sánchez Coll, R. Cot Guillén	

Variabilidad de las hospitalizaciones por Cirugía Ortopédica y Traumatología: magnitud, determinantes, repercusiones económicas y prioridades de investigación	11
R. Meneu, S. Peiro	

Aplicación de la gestión por procesos a la asistencia social de los pacientes en un hospital de agudos	21
S. Lorenzo, M. Bacigalupe, A. Arcelay	

Estudio coste-efectividad de la evaluación geriátrica integral en la atención traumatólogica urgente del paciente anciano	27
J. Galí López, C. Puig Rossell, A. Vilà Santasua, X. Hernández Remón, G. Carrasco Gómez, G. Rosell Salvadó, B. Sánchez Coll, R. Cot Guillén	

Relación coste/utilidad de la medicina intensiva	40
J. M. Rodríguez Roldán, P. Navarro Utrilla, M. J. Jiménez Martín, A. Rodríguez Ascaso, F. del Nogal Sáez, P. Alonso Cuesta	

Efecto de la hormona de crecimiento sobre la función vascular en el anciano	50
C. Castillo, C. Salazar, J. A. F. Tresguerres	

Evidencias analíticas y/o evidencias clínicas alcohol y tráfico: protocolo de evaluación de «conducción bajo la influencia de bebidas alcohólicas». A propósito del nuevo marco legislativo	57
J. M. Arredondo Díaz, J. Aso Escario, S. Baena Pinilla, J. Corrons Perramon, P. Querol Nasarre, D. Ramón Termis	

Estrés de rol, patrón «A» de conducta, sintomatología médica y personalidad situacional (en la conducción) en la población de trabajadores del servicio de urgencias de Madrid (061)	66
M. P. Pallarés Jurado	

Adecuación de las pruebas complementarias de imagen en pacientes con accidente cerebrovascular en los servicios de Medicina Interna andaluces	70
J. L. Zambrana, F. Rosa, M. J. Velasco, M. D. Adarraga, G. Cruz, M. D. Martín Escalante, F. Díez	

Acreditación de Unidades/Centros de Cirugía Mayor Ambulatoria. Acción piloto en el Hospital de Viladecans	75
M. P. Rivas Lacarte, C. Ramón Roca	

# MAPFRE MEDICINA

 FUNDACION MAPFRE MEDICINA



## FRACTURAS DE LOS METACARPANOS Y DE LAS FALANGES MANO TRAUMÁTICA LABORAL

Majadahonda, 19 de diciembre de 2003  
Salón de actos de FREMAP  
Ctra. Pozuelo, 61 - Majadahonda (Madrid)

### Boletín de Suscripción

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

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

A/A. Secretaría de Redacción

Fecha: .....

Nueva suscripción       Cambio de domicilio

Nombre: .....

Apellidos: .....

Centro de Trabajo: .....

Cargo: .....

Especialidad: .....

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

Población: .....

Provincia: .....

País: ..... C.P.: .....

Teléfono: ..... E-mail: .....

Dirección que nos facilita:    Empresa     Domicilio

NOTA: Los datos personales relativos a los suscriptores de la revista que vengán 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.

### PROGRAMA

- |   |   |
|---|---|
| 8,30 h. Entrega de documentación  | 12,30 h. <b>Microosteosíntesis percutánea en las fracturas de las falanges</b><br><i>M. A. Martín Ferrero</i><br>Hospital Universitario de Valladolid |
| 8,45 h. Presentación e inauguración   |   |
| 9,00 h. <b>Manejo de las fracturas</b><br><i>F. García de Lucas</i><br>Clínica CEMTRO. Madrid   | 12,50 h. <b>Colgajos locales para las fracturas de la mano</b><br><i>M. Delgado Mora</i><br>Hospital FREMAP. Majadahonda (Madrid)                     |
| 9,20 h. <b>Fracturas de los metacarpianos (segundo al quinto). Tratamiento incruento</b><br><i>R. García Crespo</i><br>Hospital FREMAP. Majadahonda (Madrid)    | 13,10 h. <b>Complicaciones de la osteosíntesis</b><br><i>C. Irisarri e I. Pet</i><br>POVISA. Vigo (Pontevedra)  |
| 9,40 h. <b>Fracturas de los metacarpianos (segundo al quinto). Tratamiento cruento</b><br><i>A. Dudley</i><br>Hospital Universitario de la Princesa. Madrid     | 13,30 h. <b>Rigidez postraumática. Implantes biarticulares</b><br><i>A. Lluch</i><br>Instituto Kaplan. Barcelona                                      |
| 10,00 h. Discusión  | 13,50 h. <b>Fracturas complejas de la mano</b><br><i>G. García Julvé</i><br>Clínica Quirón. Zaragoza  |
| 10,20 h. <b>Fracturas de las falanges (dedos trifalángicos). Tratamiento incruento</b><br><i>M. A. del Cerro Gutiérrez</i><br>Hospital Gregorio Marañón. Madrid | 14,10 h. <b>Tratamiento rehabilitador de la lesión ósea de la mano</b><br><i>M. Miranda Mayordomo</i><br>Hospital FREMAP. Majadahonda (Madrid)        |
| 10,40 h. <b>Fracturas de las falanges (dedos trifalángicos). Tratamiento cruento</b><br><i>N. Najarro Cid</i><br>Hospital FREMAP. Sevilla                       | 14,30 h. <b>Complicaciones y secuelas de las fracturas de la mano</b><br><i>J. M.ª Abad Morenilla</i><br>Hospital FREMAP. Majadahonda (Madrid)        |
| 11,00 h. Discusión  |   |
| 11,15 h. Café   |   |
| 11,30 h. <b>Fracturas del pulgar. Primer metacarpiano y falanges. Tratamiento incruento</b><br><i>M. A. Arilla</i><br>ASEPEYO. Coslada (Madrid)                 |   |
| 11,50 h. <b>Fracturas del pulgar. Primer metacarpiano y falanges. Tratamiento cruento</b><br><i>A. López</i><br>Hospital Clínico San Carlos. Madrid             |   |
| 12,10 h. Discusión  |   |

Información e Inscripciones:  
Fundación MAPFRE MEDICINA  
Ctra. Pozuelo a Majadahonda, s/n  
28220 Majadahonda (Madrid)  
Web: [www.mapfremedicina.es](http://www.mapfremedicina.es)  
e-mail: [infofmm@mapfremedicina.es](mailto:infofmm@mapfremedicina.es)  
Teléfono: 91 626 58 52 - Fax: 91 626 58 25

 FUNDACION MAPFRE MEDICINA

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

**Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria.** El empleo de CAPSIDOL no altera la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria. **Efectos indeseables.** El principal efecto indeseable descrito es la reacción de ardor inicial que se produce tras la aplicación del producto. Esta reacción suele disminuir con el tiempo a medida que prosigue el tratamiento a la dosis recomendada. En algunas personas, reacciones alérgicas (quemazón o picor). En este caso suspender el tratamiento. **Sobredosificación.** La intoxicación aguda es prácticamente imposible con el uso adecuado de la especialidad. En caso de ingestión accidental o contacto con los ojos, se recomienda acudir a un centro médico indicando la cantidad ingerida. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS** **Propiedades farmacodinámicas.** Aunque el mecanismo de acción preciso de la capsaicina no está aún perfectamente elucidado, la evidencia actual sugiere que su efecto farmacológico está basado en una depleción de la sustancia P, y en la prevención de su reacomulación en las neuronas sensitivas periféricas, lo que induce una reducción de la sensibilidad al dolor en la piel y las articulaciones. **DATOS FARMACÉUTICOS** **Instrucciones de uso y manipulación.** No requiere instrucciones especiales de uso y manipulación. **Presentación y PVP** Tubo con 30 g de crema. PVP IVA 11,20 €. Tubo con 60 g de crema. PVP IVA 14,50 €. Sin receta médica. Especialidad publicitaria. No reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Fecha de Revisión de la Ficha Técnica: Enero 1995.

tubo 60 g  
2 meses de  
tratamiento



C.N. 650036

tubo 30 g  
1 mes de  
tratamiento



C.N. 695296



**LV**

Laboratorios Viñas sa

Provenza, 386 - 08025 Barcelona